



# Inserm

Institut national  
de la santé et de la recherche médicale

ASSISTANCE  
PUBLIQUE



HÔPITAUX  
DE PARIS

Université  
Sorbonne  
Paris Nord

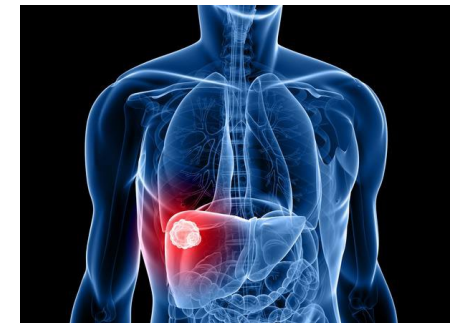
# Formes rares de carcinome hépatocellulaire: rôle des infections virales et de la génétique

Jean-Charles Nault

MD, PhD

Inserm U1138, Fonctionnal genomic of solid tumors, Cordeliers Research center, Paris

Liver unit, Avicenne hospital, APHP, Bobigny, University Paris Nord



# Conflits d'intérêt

- Financements de projet de recherche par Bayer et Ipsen

# Physiopathologie du carcinome hépatocellulaire

## Maladies chroniques du foie

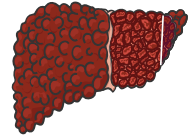
## Facteurs de risque

## Prévalence

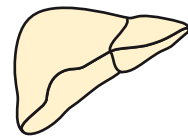
Dépendante des facteurs de risque

80-85% des CHC

Cirrhose



Fibrose

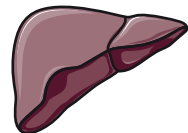


10-15% des CHC

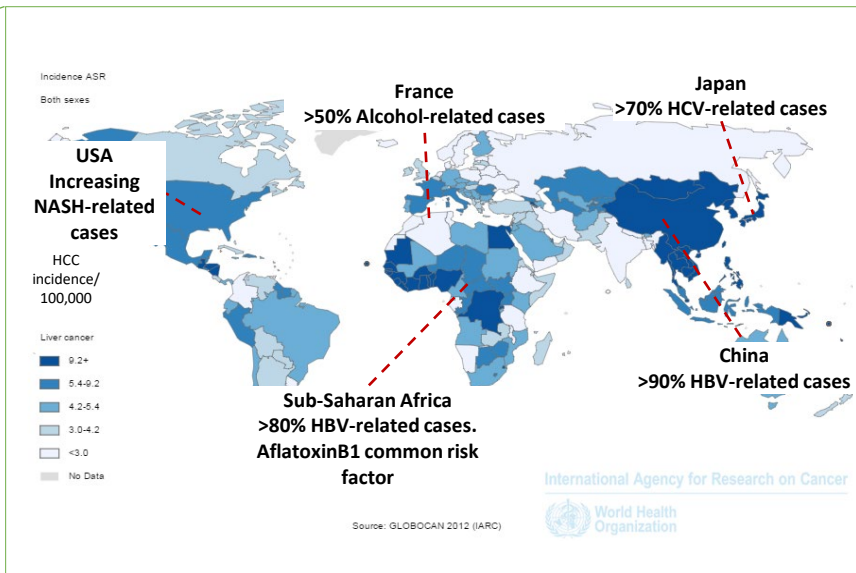
Hépatite B  
Hépatite C  
Alcool  
Syndrome métabolique  
Hémochromatose

5-10% des CHC

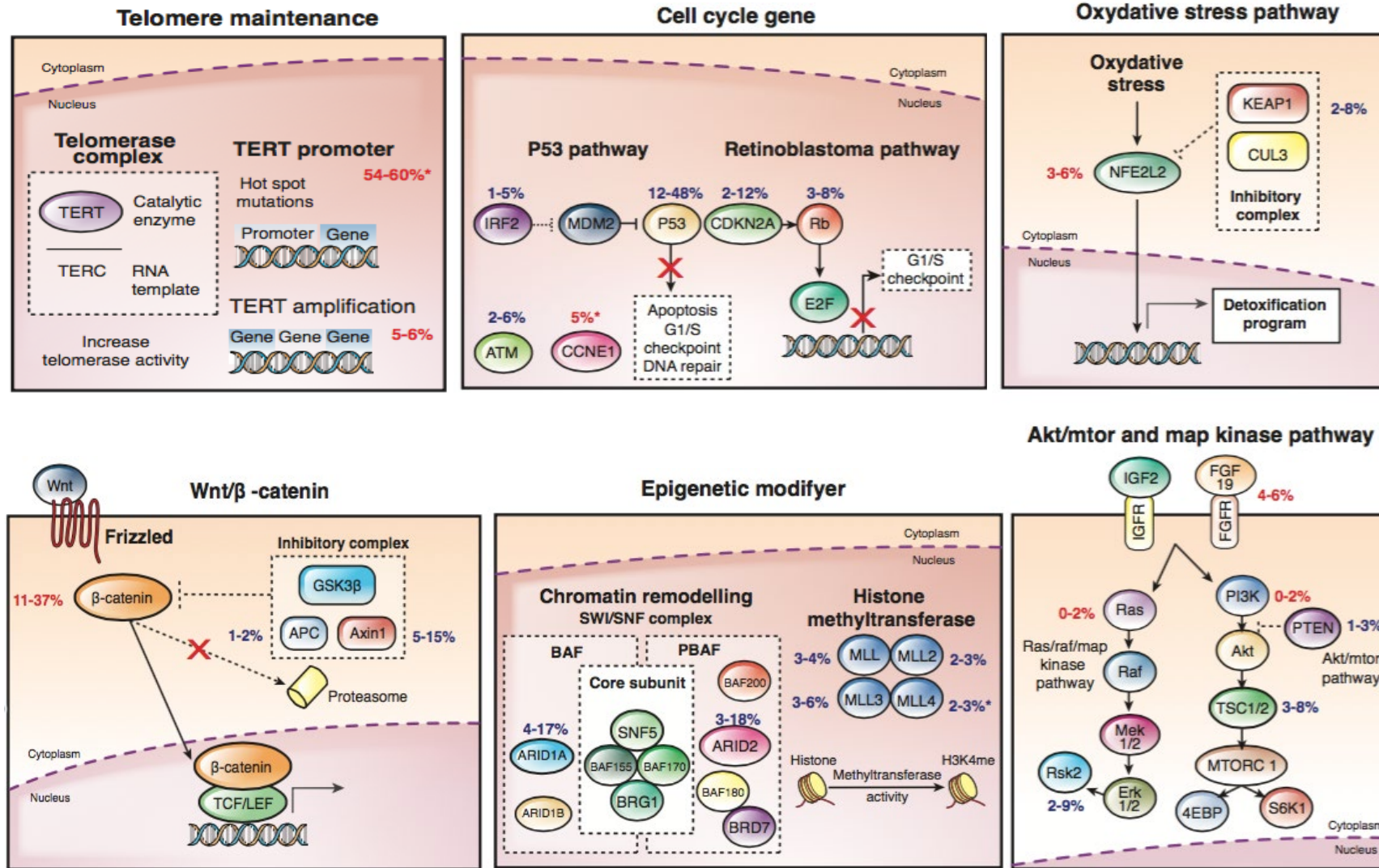
Foie  
sain



Hépatite B  
AAV2  
Adénome

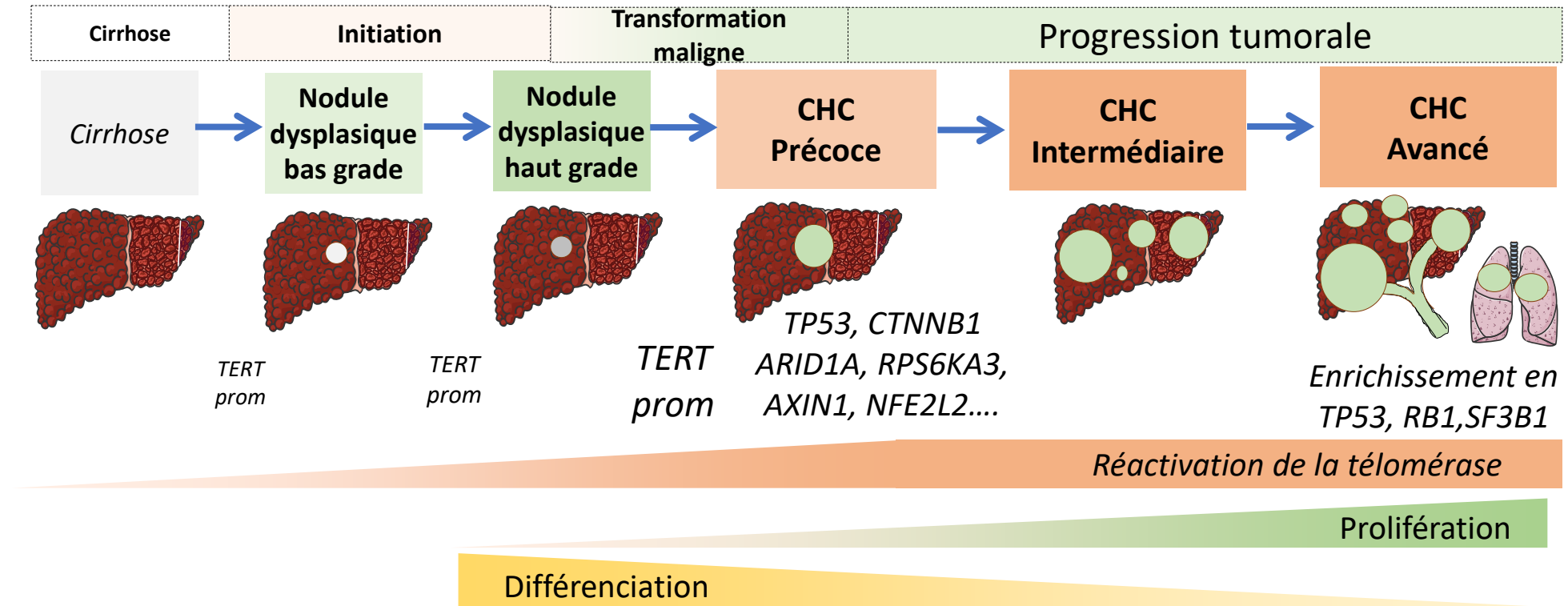


# Génétique du carcinome hépatocellulaire

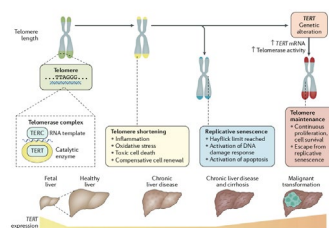


Guichard C, et al. Nat Genetics 2012    Schultze K, et al. Nat Genetics 2015    Nault JC, et al. Nature Com 2013  
 Reviewed in Zucman Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet J Gastroenterology 2015

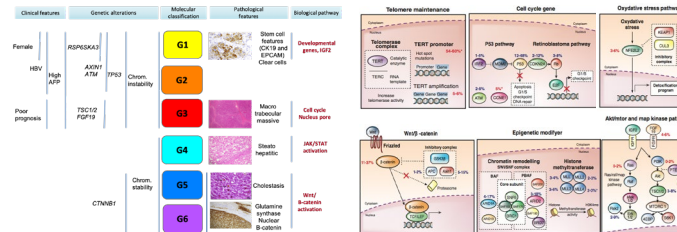
# Carcinogénèse hépatique multi-étape sur cirrhose



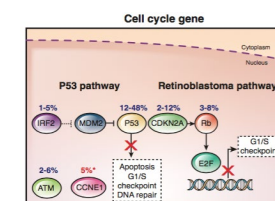
Réactivation de la télomérase via les mutations du promoteur TERT



Acquisition de la diversité génomique (G1-G6, mutations)



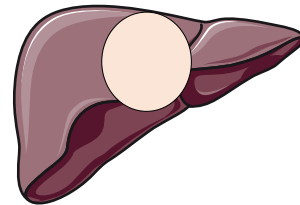
Dérégulation de 2 voies de contrôle du cycle cellulaire (P53 et RB)



# Carcinomes hépatocellulaires sur foie sain

## CHC sur foie sain

5 à 10% des CHC



*Physiopathologie ?*

**Infections virales  
(VHB, AAV2)**

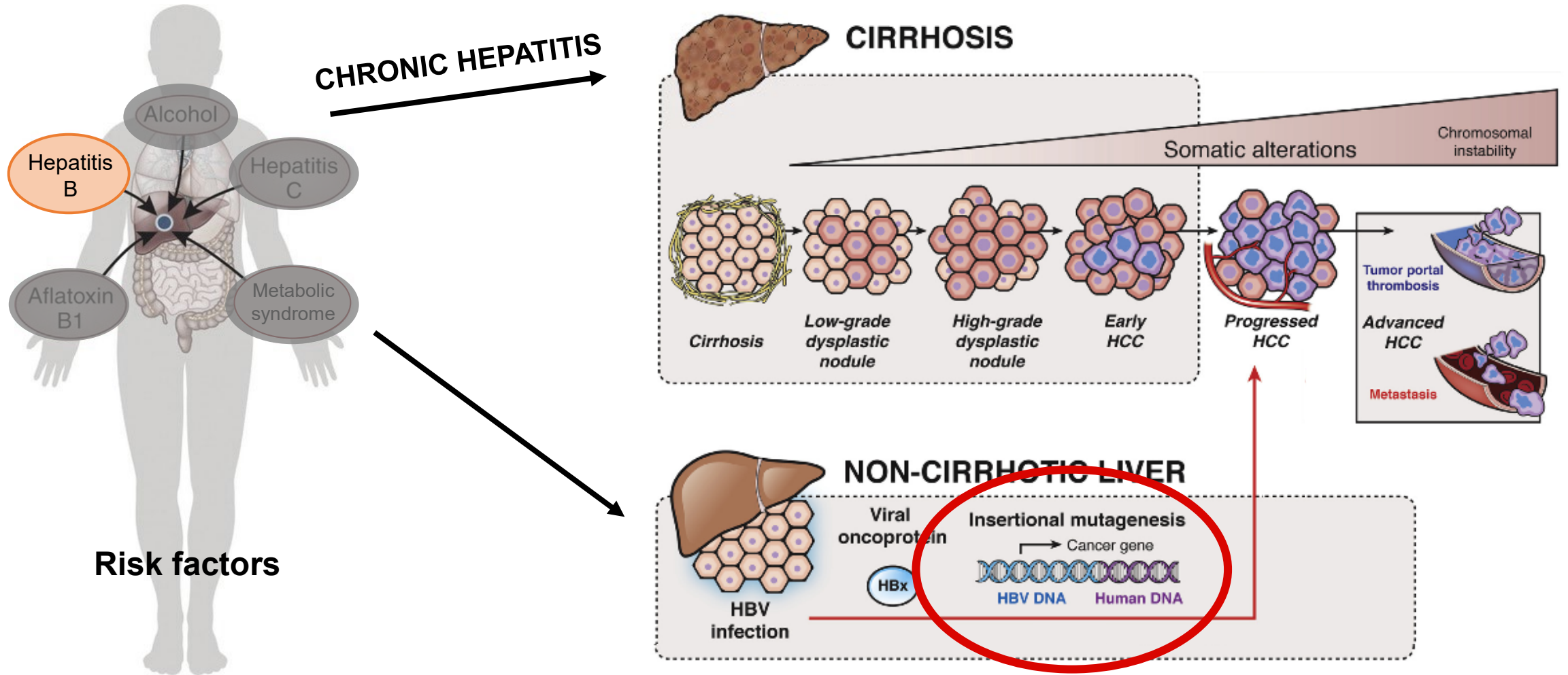
Transformation maligne  
d'adénome  
hépatocellulaire

CHC  
mutés *BAP1*

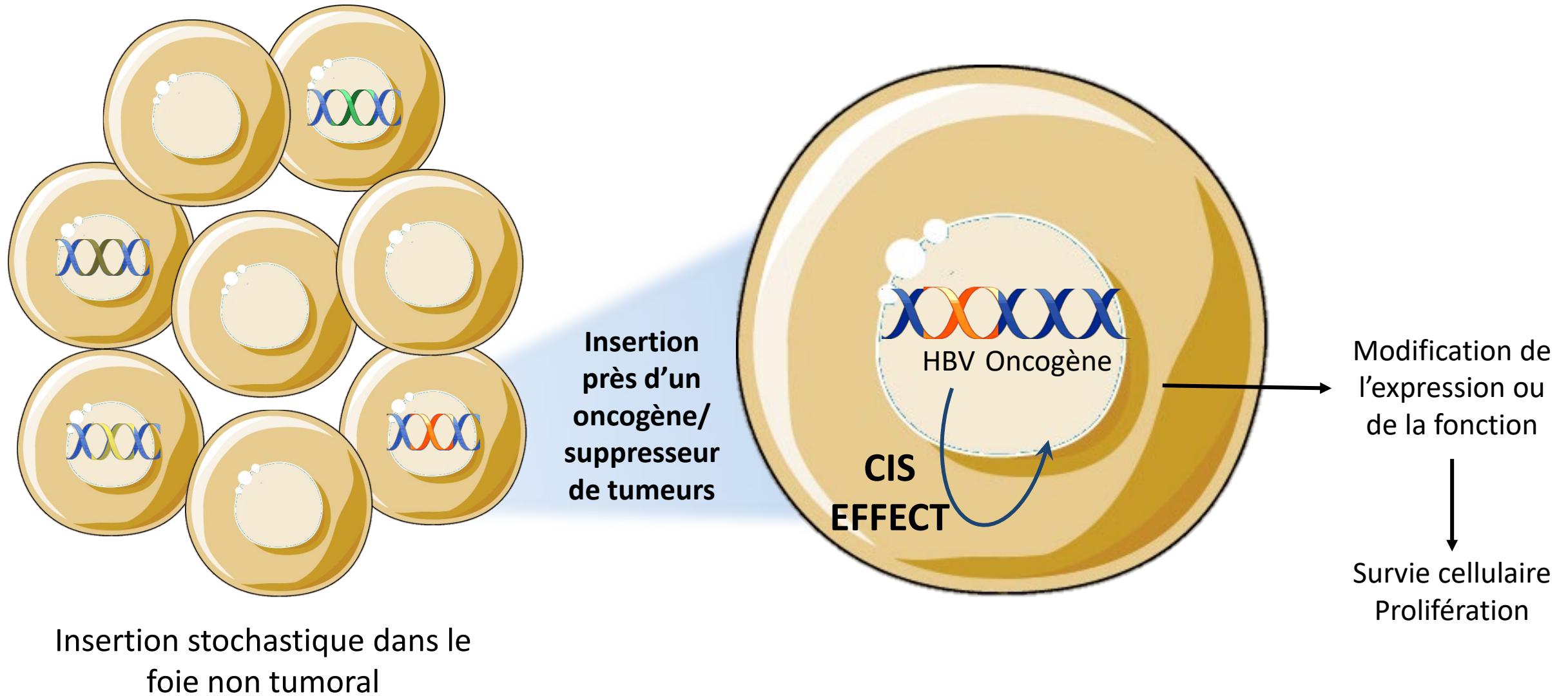
Carcinome  
fibrolamellaire



# Carcinogénèse hépatique liée à l'infection virale B

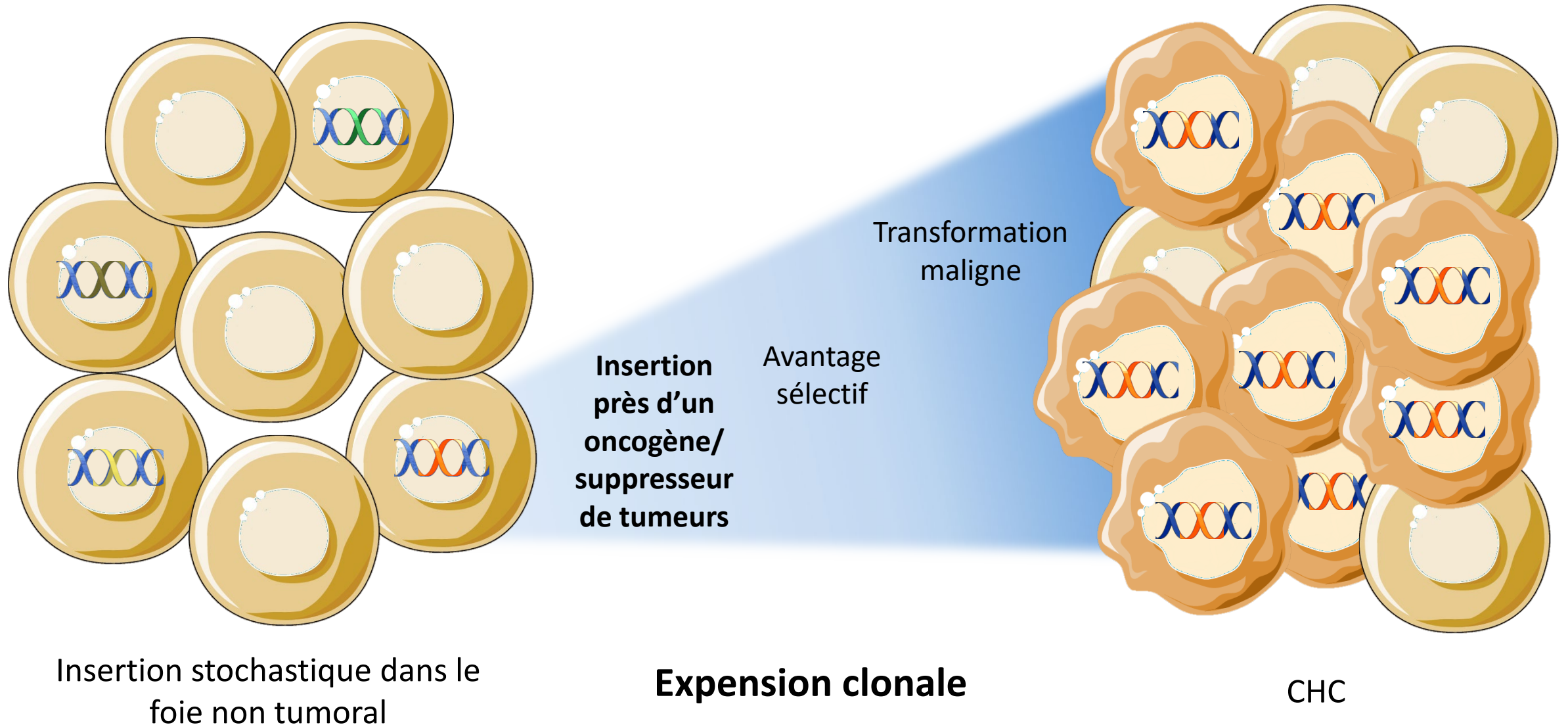


# Mutagénèse insertionnelle et transformation maligne



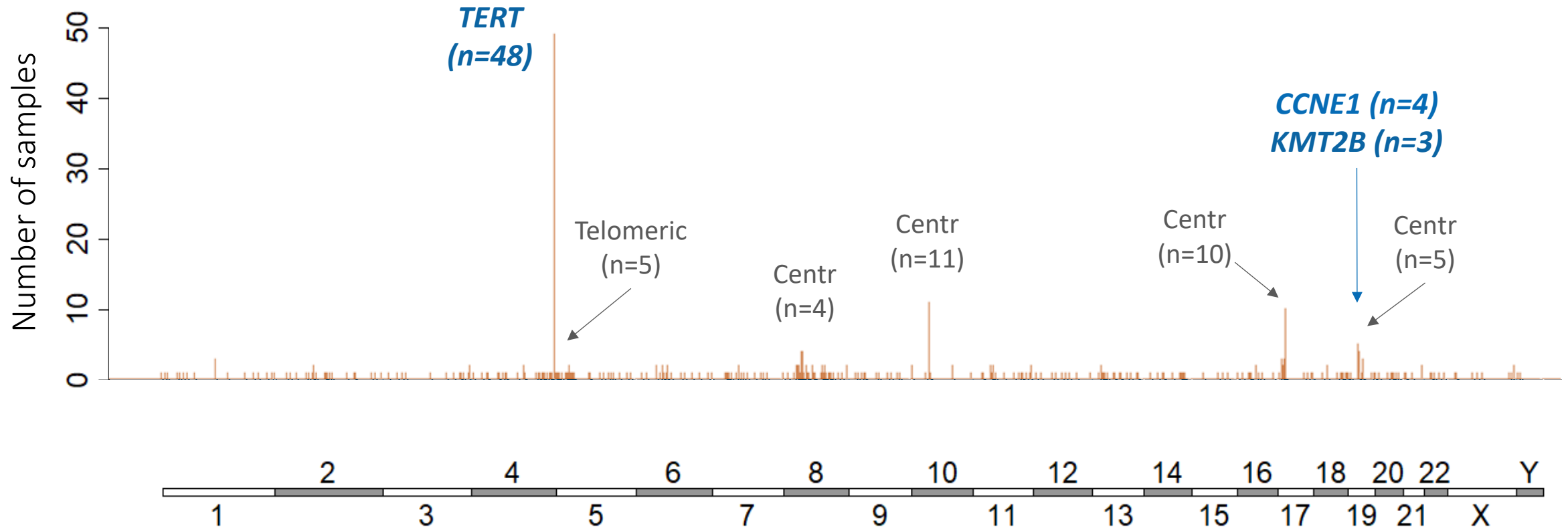


# Mutagenèse insertionnelle et transformation maligne

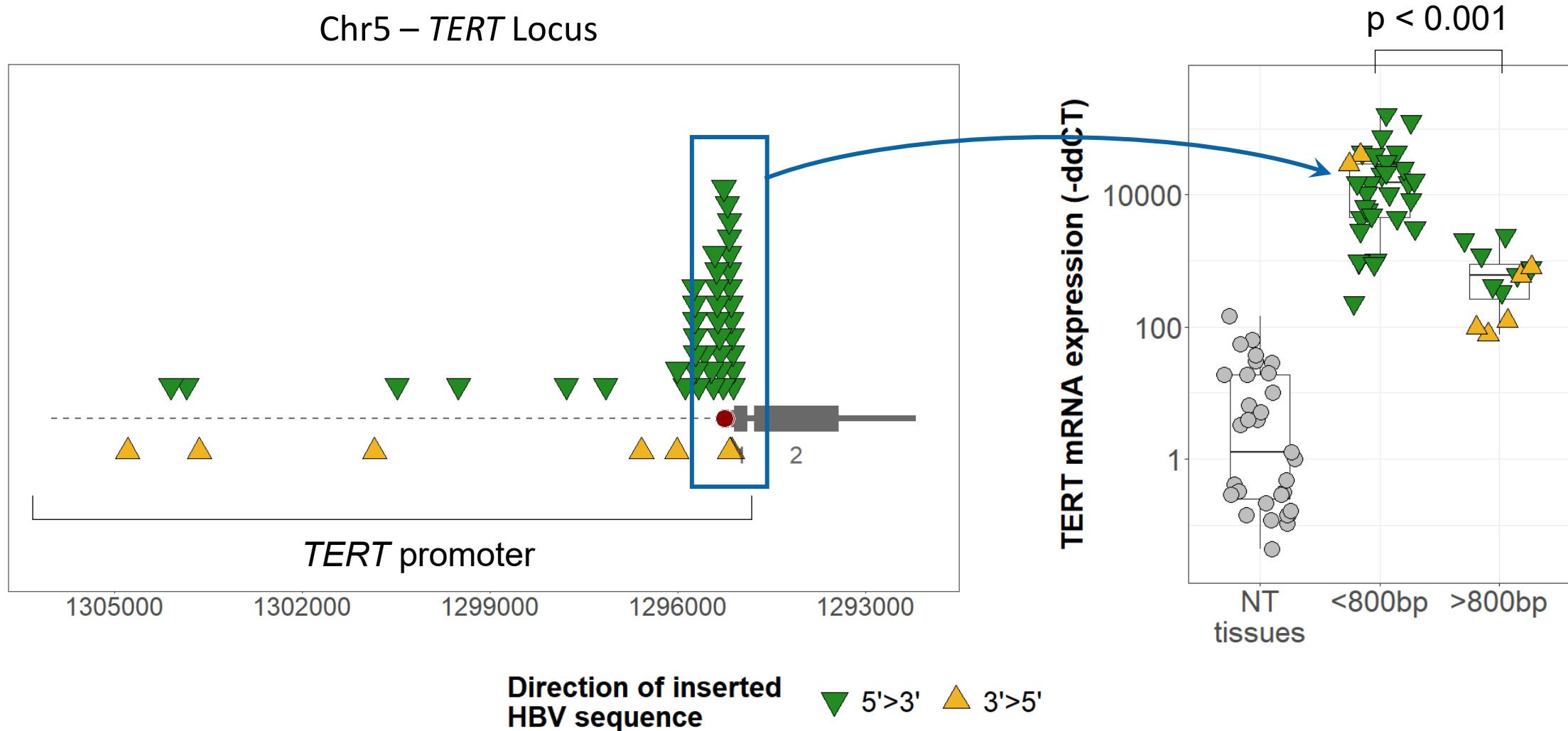


# Integration clonale de l'hépatite B dans *TERT*

Insertions clonales de VHB dans les tumeurs



# Activation en cis du promoteur de *TERT* par integration virale B

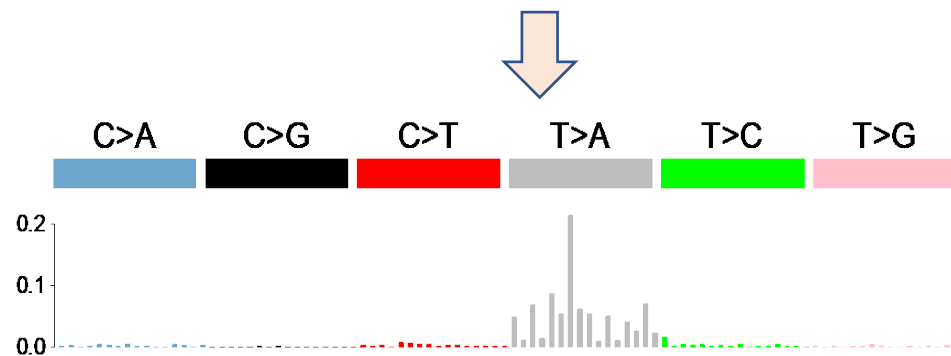


Peneau C, et al. gut 2022



# L'acide aristolochique, un nouveau carcinogène

L'acide aristolochique entraîne des cancers  
urothéliaux



**Signature mutationnelle  
identique dans les CHC en Asie**

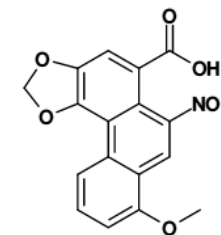


**Box 1: Chinese herbal products containing the following botanicals could contain *Aristolochia* and its toxic derivative aristolochic acid**

|                    |                    |
|--------------------|--------------------|
| <i>Akebia</i>      | <i>Menispermum</i> |
| <i>Asarum*</i>     | <i>Mu Tong</i>     |
| <i>Bragantia*</i>  | <i>Sinomenium</i>  |
| <i>Clematis</i>    | <i>Saussurea</i>   |
| <i>Cocculus</i>    | <i>Stephania</i>   |
| <i>Diploclisia</i> | <i>Vladimiria</i>  |

\*Asarum (wild ginger, unrelated to common ginger) and Bragantia (also known as Apama or Thottea) are plants known to contain aristolochic acid.

Acide aristolochique  
Médecine traditionnelle en Asie



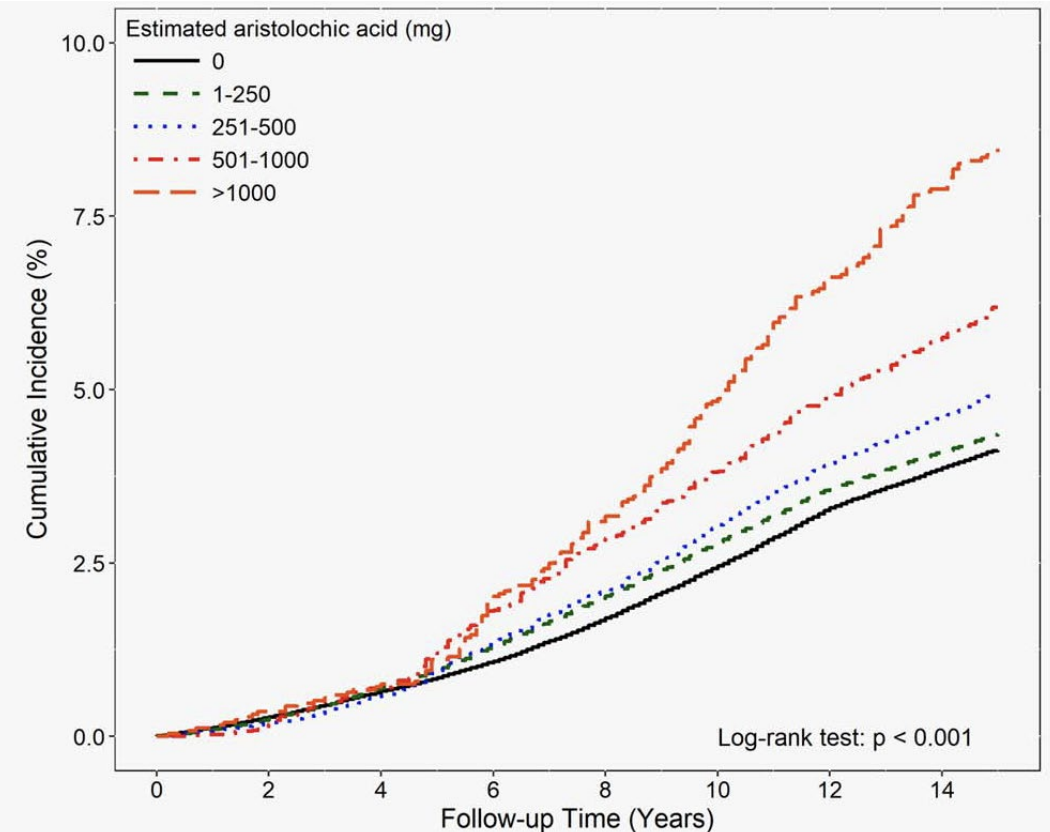
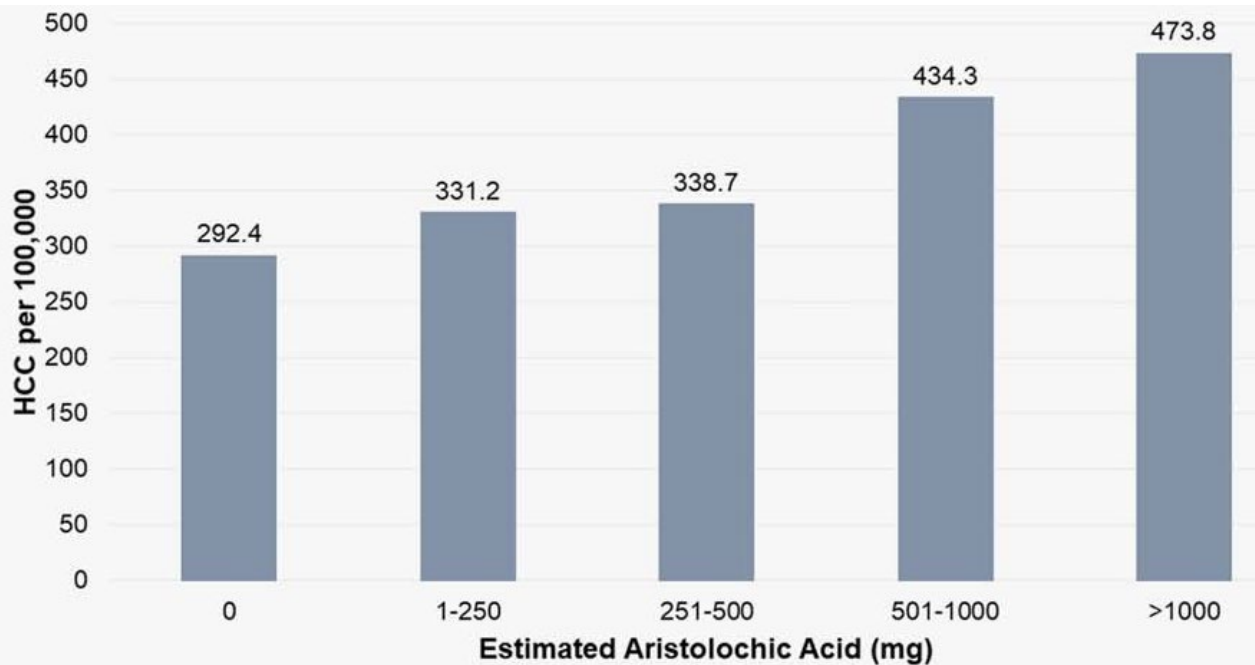
Hoang ML, et al. Science Trans Med 2013 Poon SL, et al. Science Trans Med 2013  
Reviewed in Nault JC, Letouze E Seminars Liver Diseases 2019



# L'acide aristolochique, un carcinogène hépatique

Acide aristolochique et développement de  
CHC chez les patients infectés par le VHB

Dose réponse de l'exposition et risque de CHC



| Number at risk |        |        |        |        |        |        |        |        |
|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| 0              | 325527 | 324292 | 322443 | 320050 | 316619 | 312029 | 306726 | 302064 |
| 1-250          | 449261 | 447727 | 444613 | 440152 | 434406 | 427908 | 421041 | 415304 |
| 251-500        | 18378  | 18327  | 18220  | 18004  | 17758  | 17481  | 17194  | 16928  |
| 501-1000       | 6940   | 6924   | 6876   | 6777   | 6666   | 6548   | 6418   | 6276   |
| >1000          | 2536   | 2525   | 2513   | 2465   | 2420   | 2347   | 2290   | 2238   |

# AAV2: Un nouveau virus intégratif identifié dans les CHC sur foie sain

nature  
genetics

---

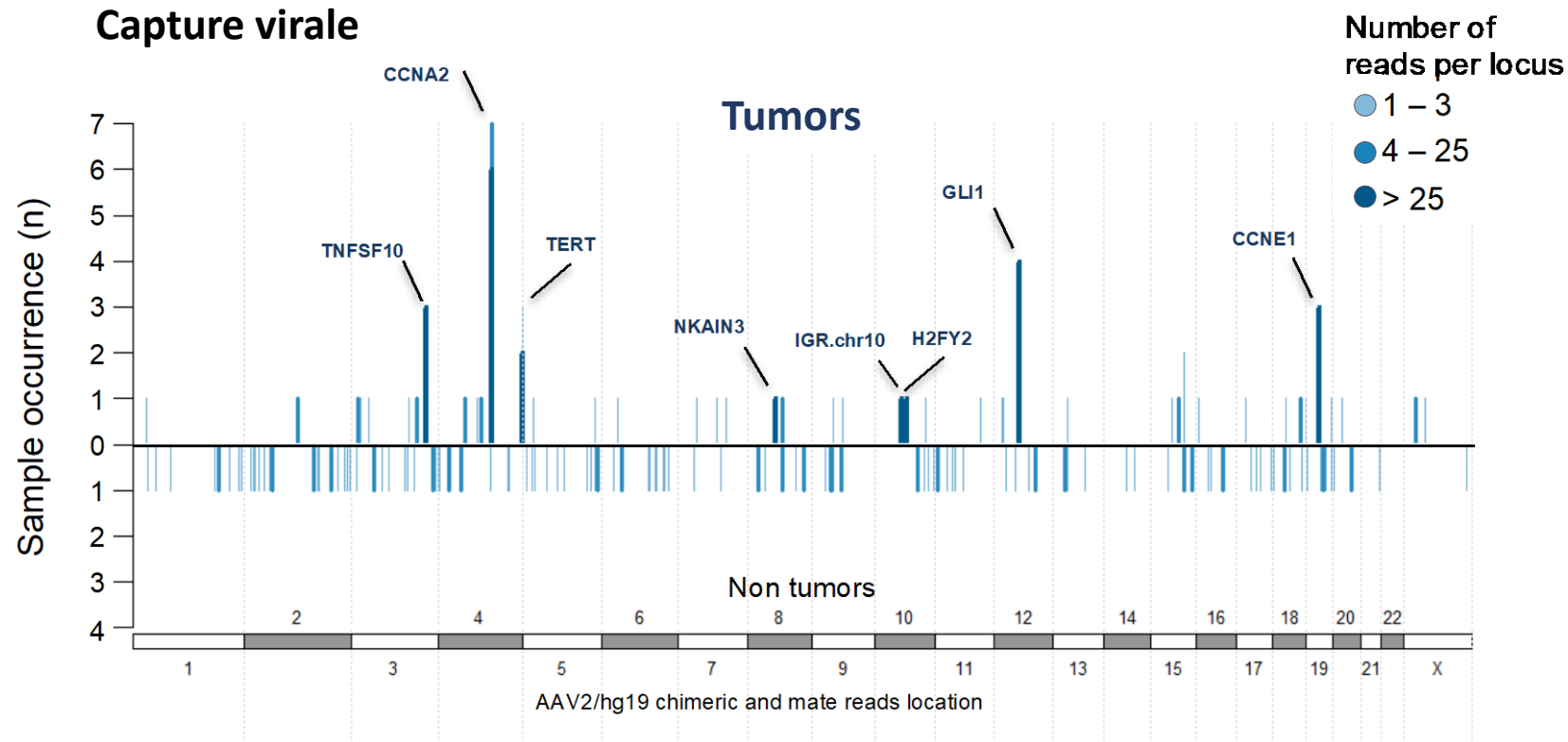
## Recurrent AAV2-related insertional mutagenesis in human hepatocellular carcinomas

Jean-Charles Nault<sup>1-5,16</sup>, Shalini Datta<sup>1-4,16</sup>, Sandrine Imbeaud<sup>1-4,16</sup>, Andrea Franconi<sup>1-4</sup>, Maxime Mallet<sup>1-4</sup>, Gabrielle Couchy<sup>1-4</sup>, Eric Letouzé<sup>1-4</sup>, Camilla Pilati<sup>1-4</sup>, Benjamin Verret<sup>1,4</sup>, Jean-Frédéric Blanc<sup>6-8</sup>, Charles Balabaud<sup>7,8</sup>, Julien Calderaro<sup>1-4,9</sup>, Alexis Laurent<sup>10,11</sup>, Mélanie Letexier<sup>12</sup>, Paulette Bioulac-Sage<sup>7,8,13</sup>, Fabien Calvo<sup>1-4,14</sup> & Jessica Zucman-Rossi<sup>1-4,15</sup>

Nat Genet. 47, 1187-1193 (2015)

- **Virus à ADN mono brin**, famille Parvoviridae
- **Virus défectif** (virus helper virus pour se répliquer)
- Connue comme un virus **non-pathogénique** (40-80% de la population)
- Souvent utilisé comme vecteur en thérapie génique

# Mutagenèse insertionnelle d'AAV2 dans les CHC



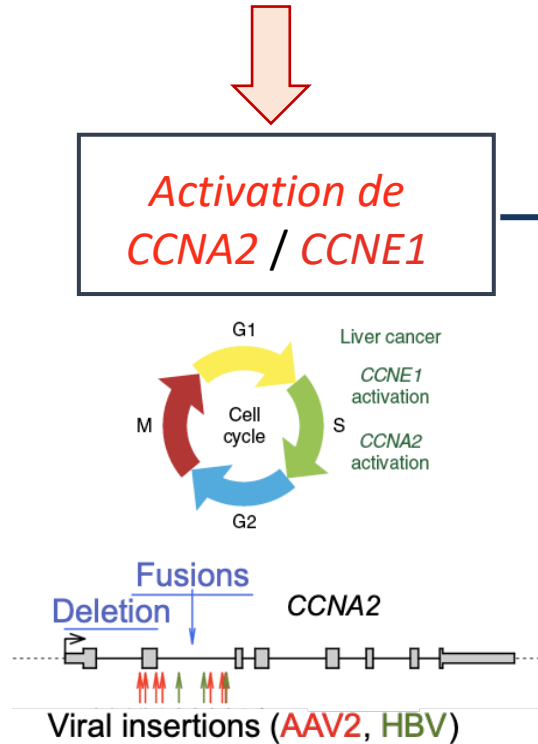
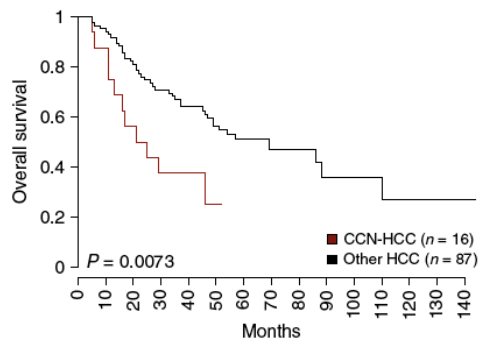
- 18 intégration clonal d'AAV (2% des CHC)
- Les insertions virales d'AAV activent des oncogènes
- **Jeune patient, non cirrhotique sans autre facteurs de risque**

# L'activation Cyclin A2/E1 définit un sous-type de CHC avec un stress réplcatif et développé sur foie non-cirrhrotique

Insertion virale par HBV ou AAV2  
Remaniement chromosomique

CHC avec activation cyclin

- Non cirrhotique
- Proliférant
- Mauvais pronostic

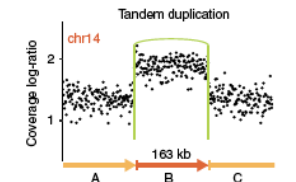


Activation de  
*CCNA2* / *CCNE1*

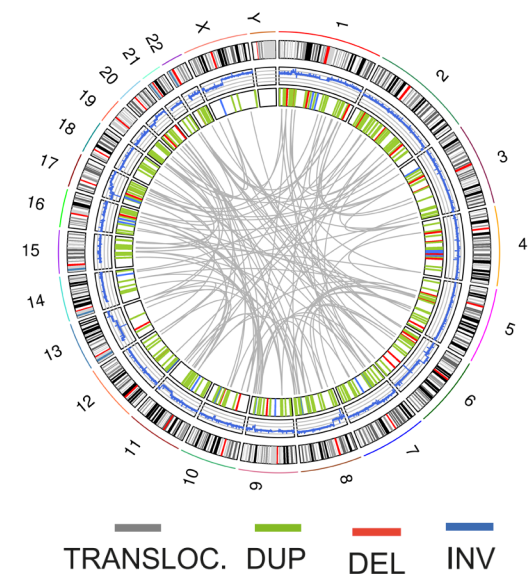
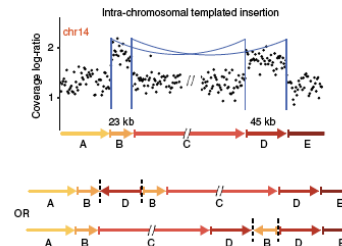
Stress réplcatif  
(entrée prématurée  
en phase S)

Instabilité  
génomique  
(réarrangements  
structuraux)

Tandem  
duplication



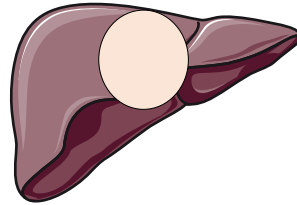
Templated  
insertion



# Carcinomes hépatocellulaires sur foie sain

## CHC sur foie sain

5 à 10% des CHC



Infections virales  
(VHB, AAV2)

**Transformation maligne  
d'adénome  
hépatocellulaire**

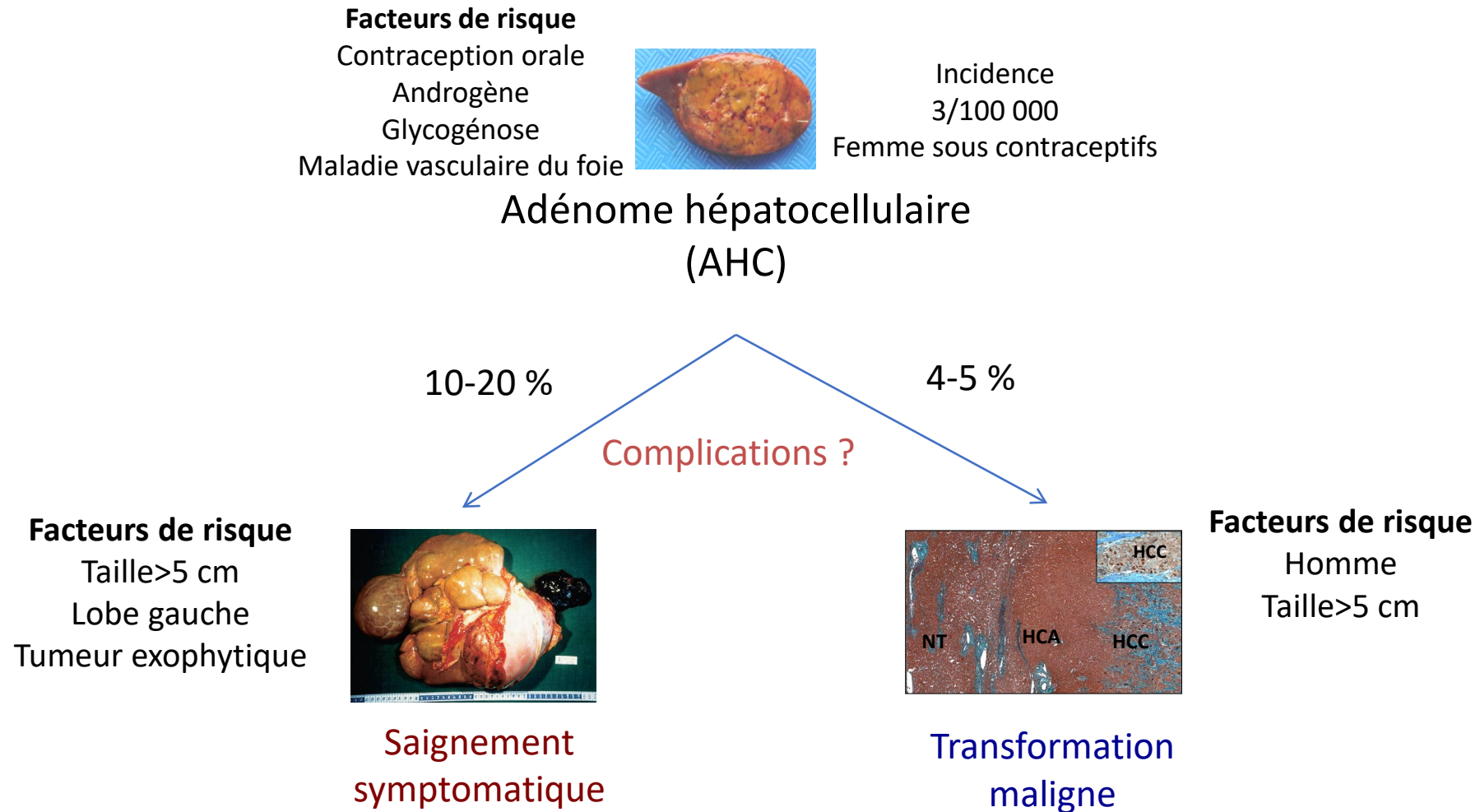
CHC  
mutés *BAP1*

Carcinome  
fibrolamellaire

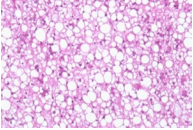
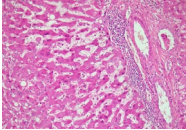
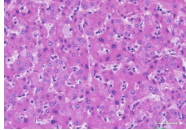
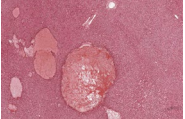
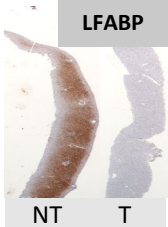
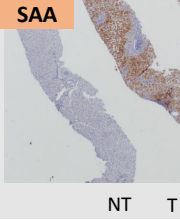
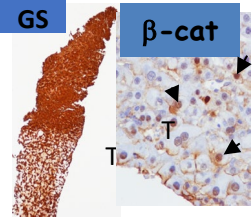
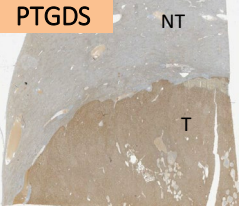
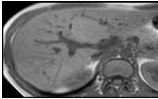
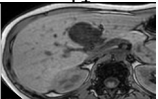
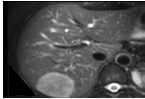
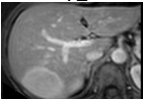


# Adénome hépatocellulaire

## Une tumeur bénigne hépatocellulaire hormono-dépendante

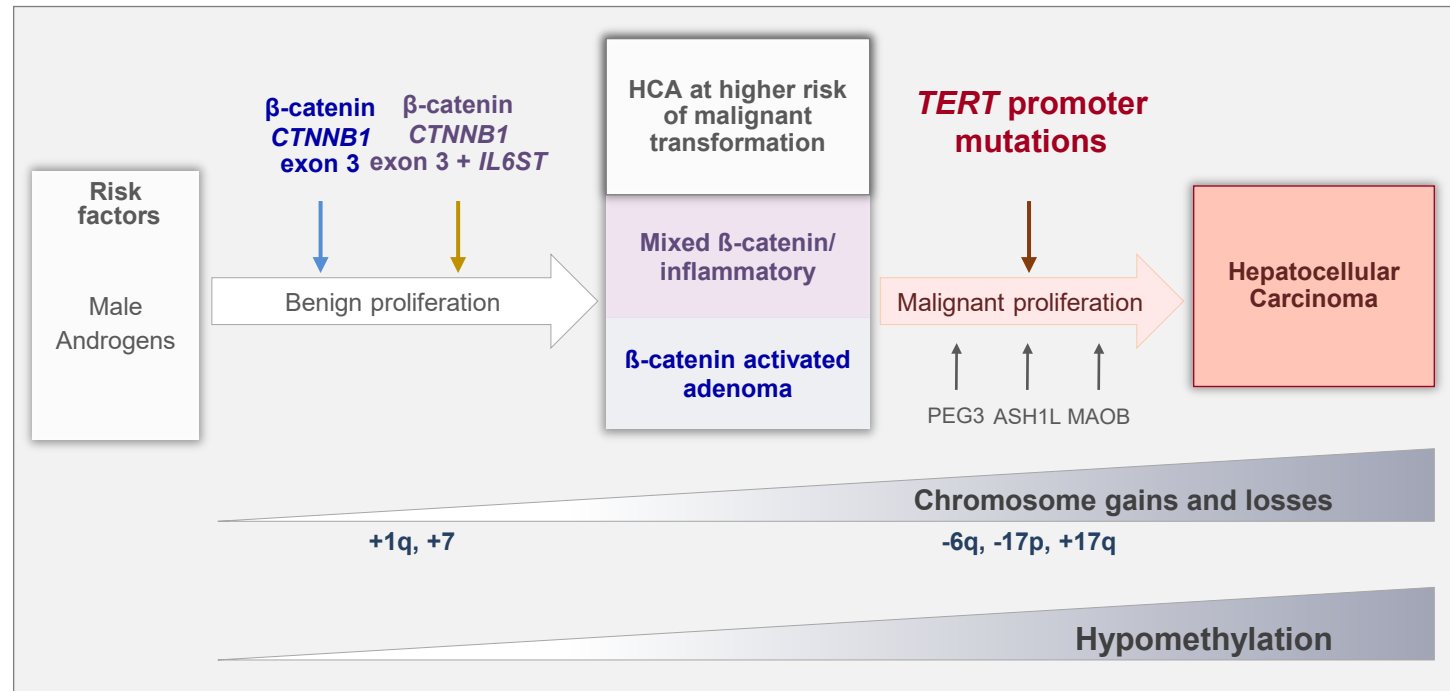


# Classification génotype/phénotype des adénomes hépatocellulaires

|                       | Classification moléculaire                                                                                                                                                                     |                                      |                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                        |                                                                                                                   |                         |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|                       | <b>HNF1A</b><br>34%                                                                                                                                                                            | <b>β-caténine<br/>exon 7/8</b><br>3% | <b>Inflammation</b><br>34%                                                                                                                                                                           | <b>β-caténine<br/>exon 3</b><br>7%                                                                                     | <b>Sonic<br/>hedgehog</b><br>4%                                                                                   | <b>Non classé</b><br>7% |
| Facteurs de<br>risque | Oestrogène ++<br><b>Adénomatose<br/>familiale (HNF1A<br/>germinale)</b>                                                                                                                        | Oestrogène +/-                       | <b>Oestrogène +++<br/>Obésité +++<br/>Alcool</b>                                                                                                                                                     | Oestrogène +/-<br><b>Androgène++<br/>Homme++<br/>Maladie vasculaire</b>                                                | <b>Oestrogène +++</b>                                                                                             | Oestrogène ++           |
| Histologie            | Stéatose tumorale<br>                                                                                         |                                      | Infiltrat inflammatoire<br>Dilatation sinusoidale<br>                                                             | Atypie cellulaire<br>Cholestase<br> | Hémorragie<br>histologique<br> |                         |
| Immunohisto           | <br>NT T                                                                                                      |                                      | <br>NT T                                                                                                          | <br>T NT                            | <br>NT T                       |                         |
| Imagerie              | <br>T1<br><br>T1 Fat Sat |                                      | <br>T2<br><br>Temps tardif |                                                                                                                        |                                                                                                                   |                         |
| Complications         |                                                                                                                                                                                                |                                      | Inflammation<br>paranéoplasique                                                                                                                                                                      | <b>Transformation<br/>maligne</b>                                                                                      | <b>Hémorragie</b>                                                                                                 |                         |

# Mécanismes de transformation maligne des adénomes hépatocellulaires

## Transformation maligne des adénomes hépatocellulaires



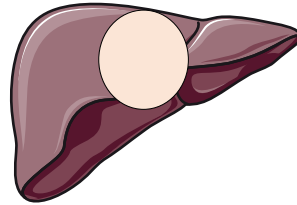
*CTNNB1* ( $\beta$ -catenin) exon 3 mutations in the earliest event defining HCA the most at risk of transformation

Telomerase activation by *TERT* promoter mutation crucial for malignancy

# Carcinomes hépatocellulaires sur foie sain

## CHC sur foie sain

5 à 10% des CHC



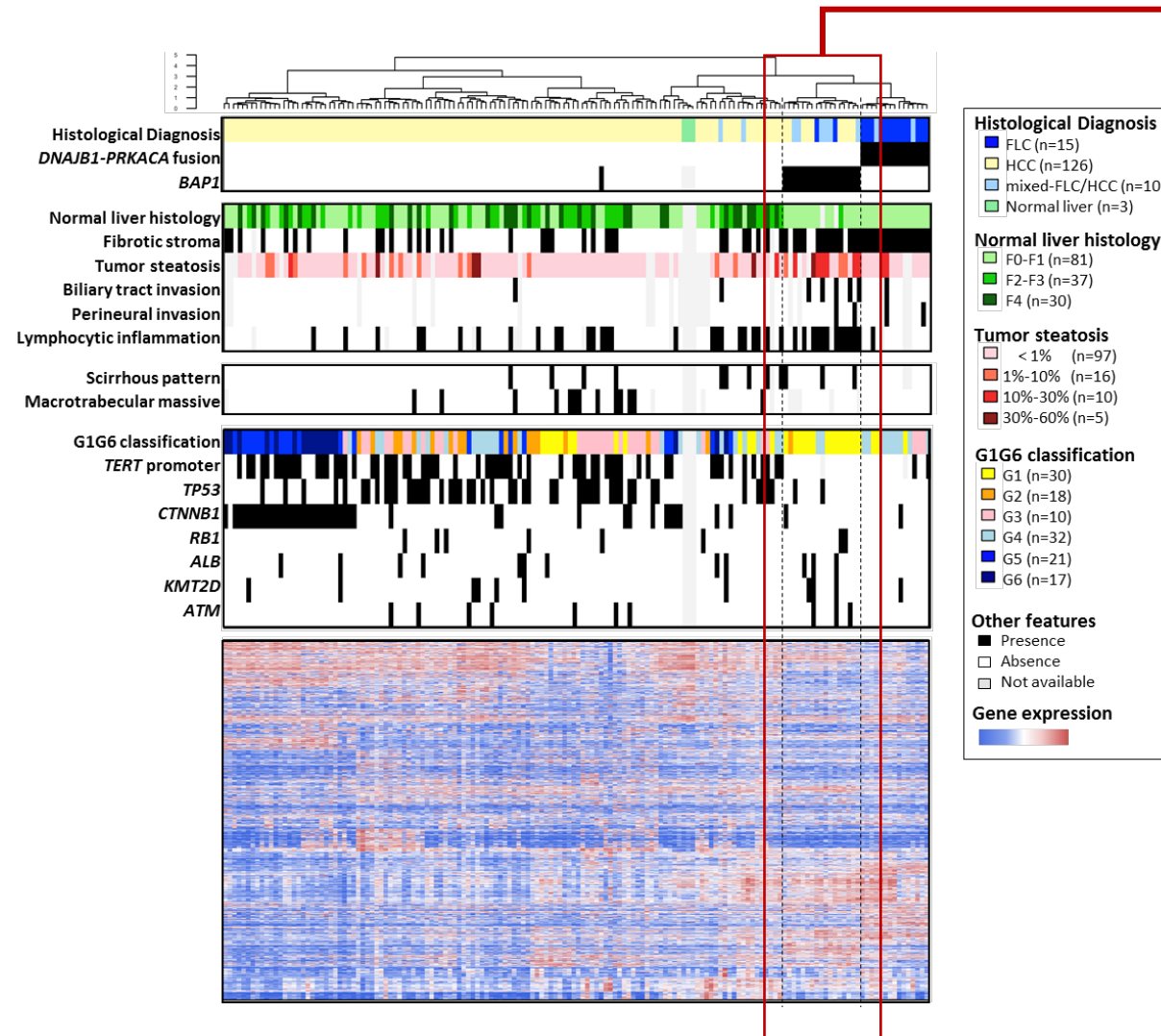
Infections virales  
(VHB, AAV2)

Transformation maligne  
d'adénome  
hépatocellulaire

**CHC**  
**mutés *BAP1***

Carcinome  
fibrolamellaire

# Les altérations génétiques *BAP1* définissent un sous groupe de CHC développés sur foie non cirrhotique

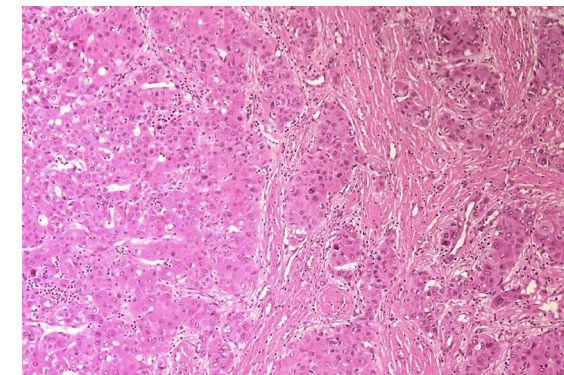


**Sous groupe de CHC avec altérations  
génétiques *BAP1***

4-5% des CHC

Activation de PKA via un Gain de PRKACA  
et une perte PRKAR2A

CHC sur foie **sain**  
**Patients > 40 ans**

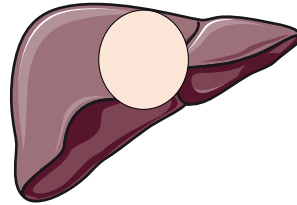


**Fibrose intra-tumorale**

# Carcinomes hépatocellulaires sur foie sain

## CHC sur foie sain

5 à 10% des CHC



Infections virales  
(VHB, AAV2)

Transformation maligne  
d'adénome  
hépatocellulaire

CHC  
mutés *BAP1*

**Carcinome  
fibrolamellaire**



# Carcinome fibrolamellaire: épidémiologie et présentation clinique

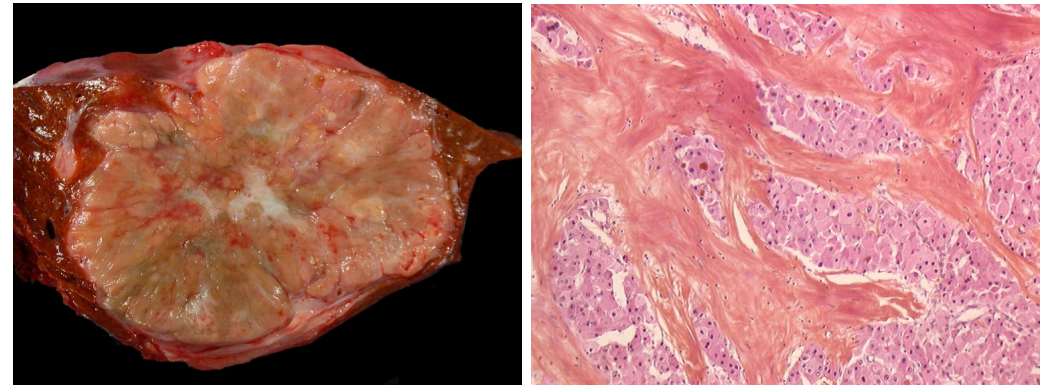
Carcinome hépatocellulaire sur foie sain

Très rare: 5/10 millions d'habitants

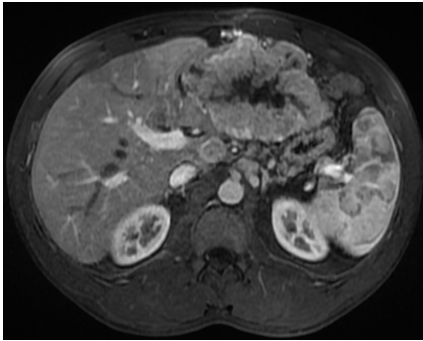
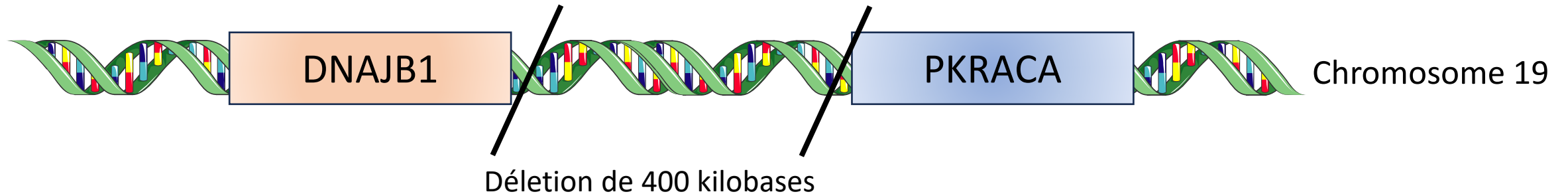
Sujet jeune (15-30 ans)

Métastases ganglionnaires

Fibrose tumorale  
Grand hépatocytes éosinophiles

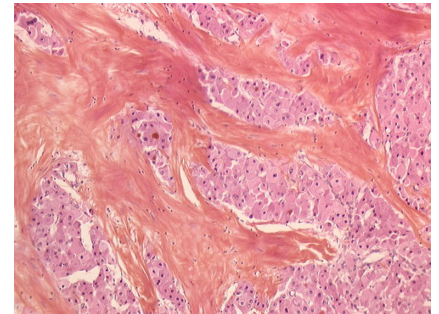


# Biologie moléculaire des carcinomes fibrolamellaires



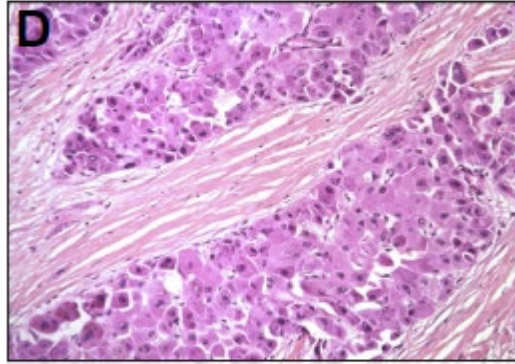
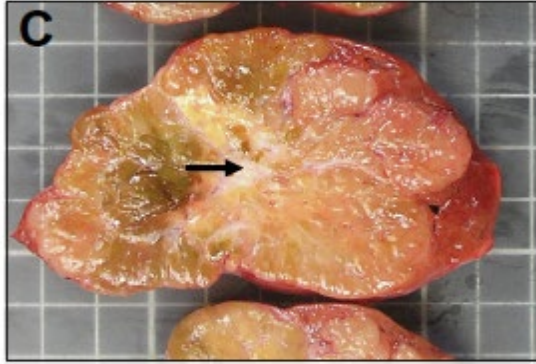
100% des CFL présentent une fusion *DNAJB1-PKRACA*

**Pathognomonique des carcinomes fibrolamellaires**



# Diagnostic moléculaire des carcinomes fibrolamellaires

## Carcinome fibrolamellaire « classique »

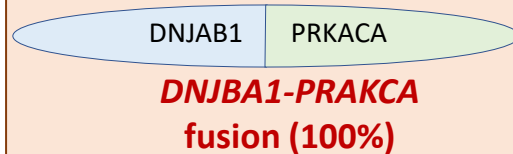


### Epidemiology and risk factors

<30 years old  
Sex ratio 1/1  
Normal liver  
No risk factors identified  
Metastasis +++

OPEN

### Genetic alterations



MODERN PATHOLOGY (2018) 31, 141–149  
Official Journal of the United States and Canadian Academy of Pathology

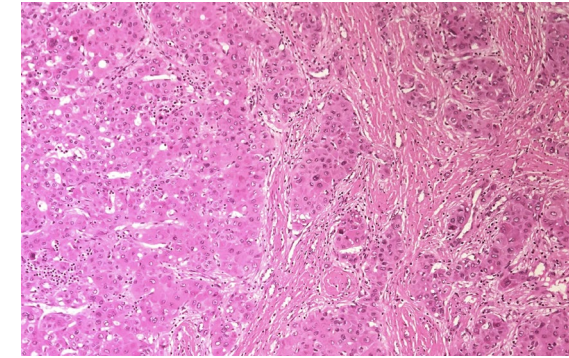
141

## Molecular testing for the clinical diagnosis of fibrolamellar carcinoma

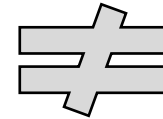
Rondell P Graham<sup>1</sup>, Matthew M Yeh<sup>2</sup>, Dora Lam-Himlin<sup>3</sup>, Lewis R Roberts<sup>1</sup>, Luigi Terracciano<sup>4</sup>, Michael W Cruise<sup>5</sup>, Patricia T Greipp<sup>1</sup>, Riyam T Zreik<sup>6</sup>, Dhanpat Jain<sup>7</sup>, Nida Zaid<sup>8</sup>, Safia N Salaria<sup>8</sup>, Long Jin<sup>1</sup>, Xiaoke Wang<sup>1</sup>, Jeanette G Rustin<sup>1</sup>, Sarah E Kerr<sup>1</sup>, William R Sukov<sup>1</sup>, David A Solomon<sup>9</sup>, Sanjay Kakar<sup>9</sup>, Emily Waterhouse<sup>9</sup>, Ryan M Gill<sup>9</sup>, Linda Ferrell<sup>9</sup>, Venancio AF Alves<sup>10</sup>, Deniz Nart<sup>11</sup>, Funda Yilmaz<sup>11</sup>, Stephanie Roessler<sup>12</sup>, Thomas Longerich<sup>13</sup>, Peter Schirmacher<sup>12</sup> and Michael S Torbenson<sup>1</sup>

Graham R, et al. Modern Pathology 2018 Gigante E, et al. J Hep reports 2020

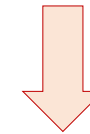
## CHC avec mutation *BAP1*



4 à 5% des CHC



Caractéristiques histologiques proches des CFL classiques



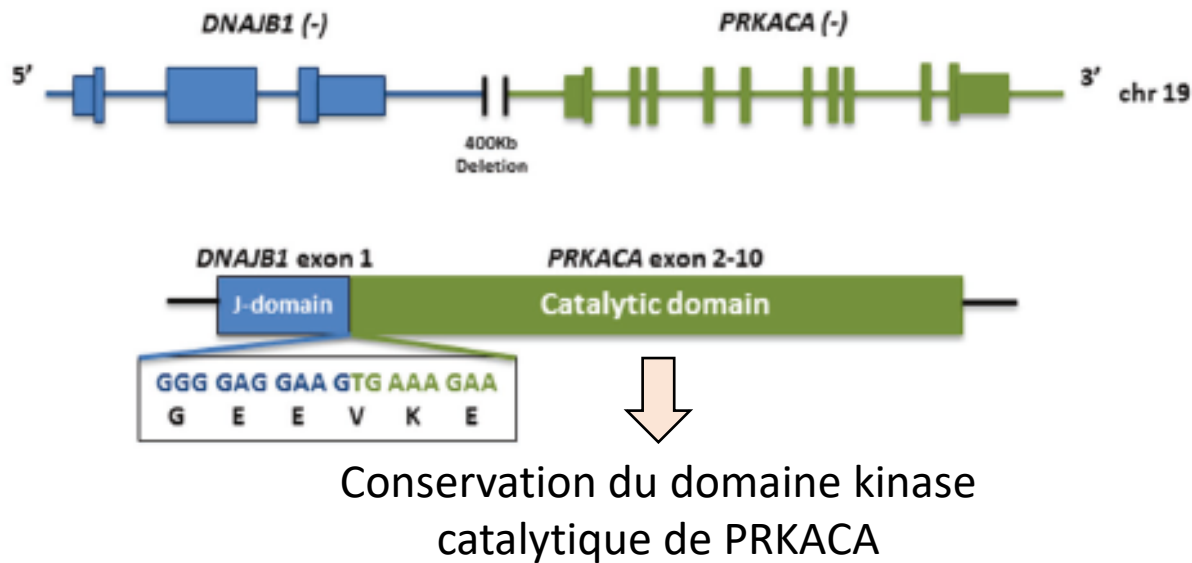
CHC sur foie non cirrhotique

Age > 40 ans

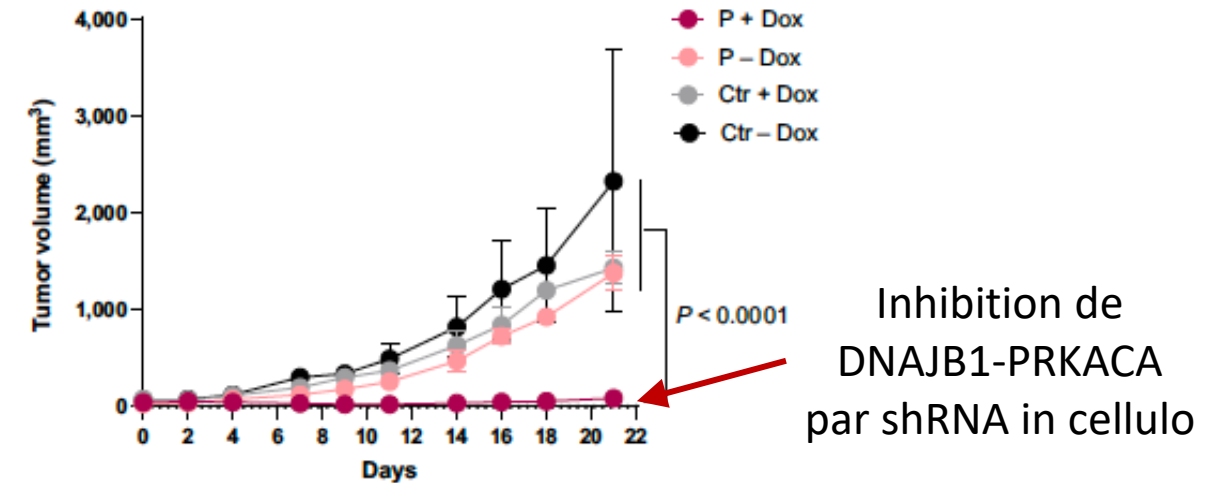
Phénotype clinique proche des CHC classiques

Hirsch. T, et al. J Hep 2021

# Physiopathologie du carcinome fibrolamellaire



## Addiction oncogénique à la fusion *DNAJB1-PRKACA*



### Essai clinique en cours (clinicaltrial.gov)

DNAJB1-PRKACA Fusion Kinase Peptide Vaccine + Nivolumab + Ipilimumab (USA) NCT03299946

DNAJB1-PRKACA Fusion Kinase Peptide Vaccine + atezolizumab (Germany) NCT05937295

DRP-104 (Glutamine Antagonist) + durvalumab (USA) NCT06027086

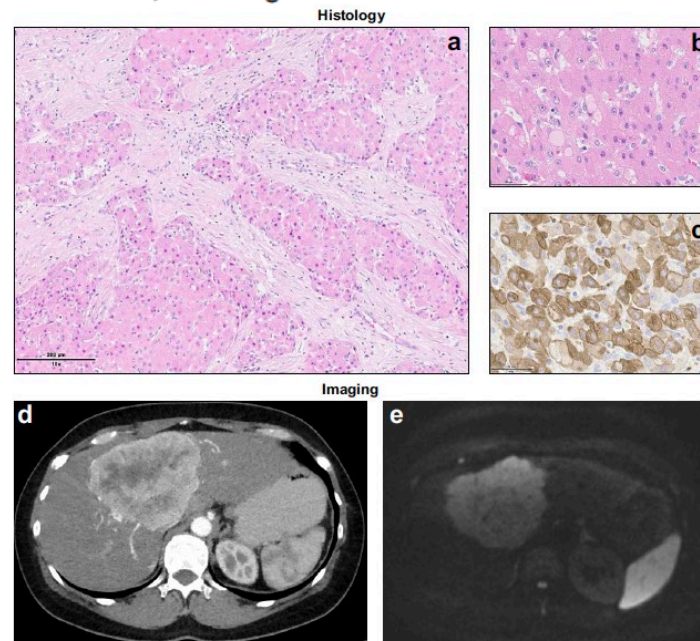


## Rare primary liver cancers: An EASL position paper

Henning Wege<sup>1,2,\*</sup>, Claudia Campani<sup>3,4</sup>, Ruben de Kleijn<sup>5</sup>, Tim Meyer<sup>6</sup>, Jean-Charles Nault<sup>4,7</sup>, Timothy M. Pawlik<sup>8</sup>, Maria Reig<sup>9,10,11</sup>, Jens Ricke<sup>12</sup>, Christine Sempoux<sup>13</sup>, Guido Torzilli<sup>14</sup>, Jessica Zucman-Rossi<sup>4,15</sup>

### Summary

In recent years, owing to advances in our understanding of hepatocarcinogenesis, rare primary liver cancers (PLCs), including combined hepatocellular-cholangiocarcinoma, fibrolamellar carcinoma, and hepatic epithelioid hemangioendothelioma have garnered increased attention. In this position paper, an international panel of experts representing oncology, hepatology, pathology, radiology, surgery, and molecular biology has summarised the available information and evidence on the pathogenesis, diagnosis, and treatment of rare PLCs. While clinical trials of systemic treatments are underway for some rare PLCs, it is evident that more research, involving national and international collaboration, is required.

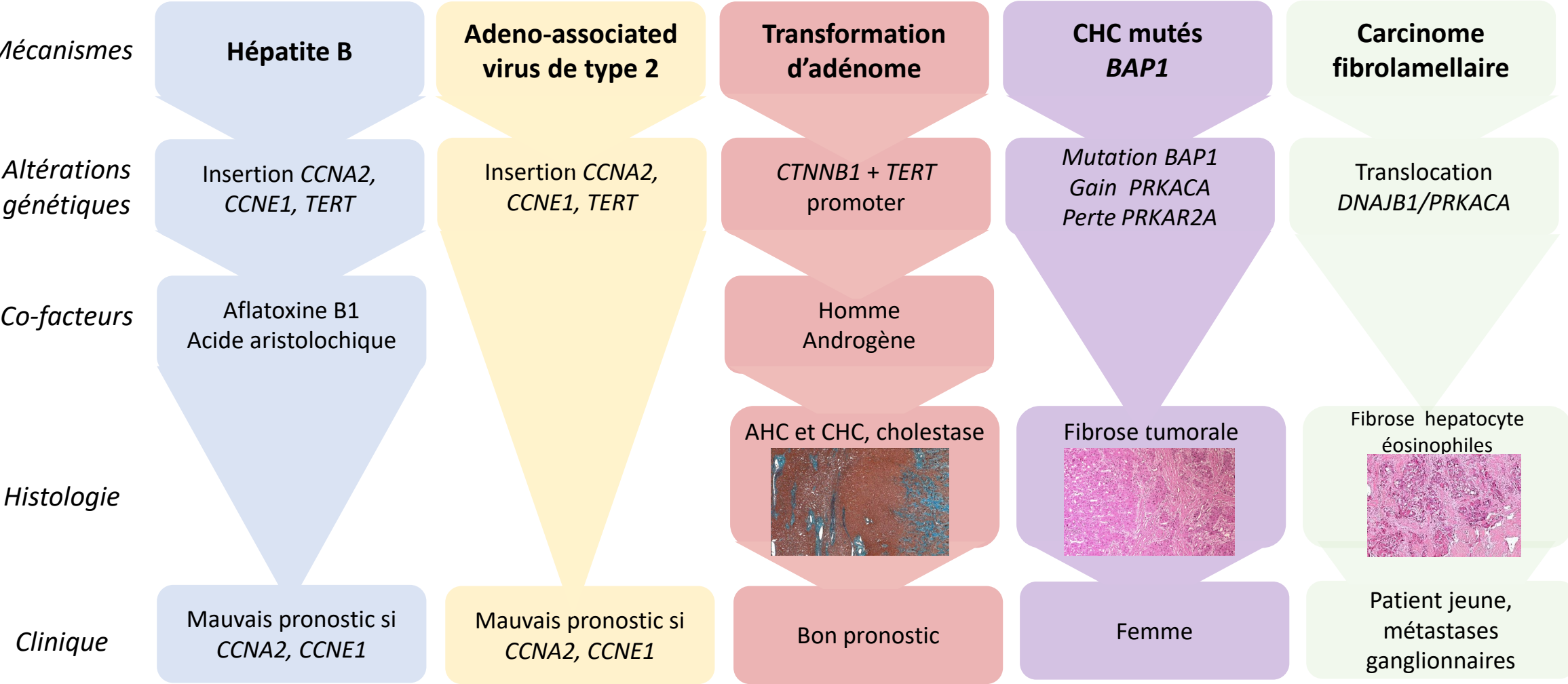


Major features are lobulated tumor with central stellate scar with calcifications and heterogeneous arterial phase hyperenhancement.

### Statement

- The presence of a *DNAJB1-PRKACA* fusion is pathognomonic of FLC if found in a mass-forming liver tumour. *BAP1* mutations define a specific subgroup of HCC with fibrolamellar-like histological features occurring in older patients.

# Conclusion: diversité des CHC développés sur foie sain





## Liver Unit Avicenne Hospital, AHPH

## Cordeliers Research Centers Inserm, Functional genomics of solid tumors



<https://foiecancer93.fr>

<http://zucmanlab.com>