

Chimiosensibilitate ridicată la un tratament asociind epirubicină și ciclofosamidă în cancerele de sân de tip bazal cu o mutație în gena *TP53*

Rezumat

Context

Doar o minoritate de pacienți cu un cancer de sân beneficiază de diferite tratamente de chimioterapie. Identificarea markerilor care pot prezice răspunsul la un anumit tratament este deci un element esențial pentru individualizarea tratamentului la aceste pacienți. Pe diferite modele de studiu de culturi celulare sau la șoarece, gena *TP53* joacă un rol important în modularea răspunsului la tratamentul cu droguri chimioterapeutice. Activarea sa ca răspuns la diferite leziuni pe ADN poate să inducă fie apoptoza celulară fie oprirea ciclului celular, cu efecte opuse pentru evoluția acestor celule. Totuși, studiile făcute la om până în prezent, nu au demonstrat clar legătura între *TP53* și răspunsul la tratament. Este binecunoscut prognosticul negativ al pacienților cu un cancer de sân cu o mutație în gena *TP53*, dar nu se știe până în prezent dacă acest prognostic este datorat unui răspuns slab la tratament sau a unei mari agresivități intrinsece a acestor tumori.

Metode și rezultate

În acest studiu am analizat 80 cancere de sân fără inflamație, tratate cu o chimioterapie neoadjuvantă. După o biopsie chirurgicală pentru diagnostic, toate pacientele au primit timp de 2 săptămâni o asociație de epirubicină (75mg/m²) și ciclofosamidă (1200mg/m²), pe un total de 6 cure. La sfârșitul acestui tratament toate pacientele au avut o mastectomie, iar răspunsul histologic a putut să fie analizat. Biopsiile inițiale au permis cautarea mutațiilor în gena *TP53* cu ajutorul unui test funcțional realizat pe drojdie, precum și realizarea profilelor de expresie genică. În mod surprinzător cele 15 răspunsuri histologice complete au fost observate în totalitate în grupul de 28 tumori cu o genă *TP53* mutată. În plus în cadrul tumorilor mutate, 9 pe 10 carcinoame de tip bazal (marcaj pozitiv în imunohistochimie pentru citokeratinele bazale) au răspuns complet la tratament. Doar statutul genei *TP53* și tipul bazal erau markeri predictivi independenți pentru un răspuns complet. Studiile de expresie genică au identificat numeroase gene asociate cu mutația în *TP53* cum ar fi *CDC20*, *TTK*, *CDKN2A*, dar și gena *PROM1* specifică celulelor sușă. La pacienții cu tumori care nu au răspuns la tratament prezența unei mutații în gena *TP53* a fost asociată la o durată de viață mai scurtă. Totuși 15 pacienți cu un răspuns complet au avut o evoluție favorabilă ceea ce demonstrează că această chimioterapie poate să contracareze în întregime efectul nefast al mutației genei *TP53* în aceste tumori.

Concluzie :

Acest studiu demonstrează că în cancere de sân ne-inflamatoare statutul genei *TP53* este un marker cheie al răspunsului la o chimioterapie în doze ridicate de epirubicină și ciclofosamidă și în plus sugerează că, tumorile de sân de tip bazal sunt foarte sensibile la această asociație terapeutică. Ținând cont că răspunsul histopatologic complet este un factor major de prognostic pozitiv și că tumorile cu

mutația în gena *TP53* sunt cunoscute pentru prognosticul lor negativ la alte tratamente, această chimoterapie ar putea să fie adaptată în particular la cancere de sân cu o mutație în gena *TP53* și în particular în cancere de sân de tip bazal.