

## **Extrême chimio-sensibilité des cancers du sein ayant une mutation *TP53* ou de type basal à une association dose-intense d'épirubicine et de cyclophosphamide.**

### **Résumé :**

#### **Contexte :**

Seule une minorité des patientes ayant un cancer du sein bénéficie pleinement de la chimiothérapie. L'identification de marqueurs pouvant prédire la réponse à un traitement donné serait donc un élément critique pour la prise en charge de ces patientes. Sur des cellules en cultures ou dans des modèles animaux, *TP53* joue un rôle critique dans la modulation de la réponse aux agents génotoxiques. Son activation en réponse à des lésions de l'ADN peut entraîner soit l'apoptose, soit l'arrêt du cycle cellulaire, ce qui a des effets opposés sur le devenir de la cellule. Pourtant, à ce jour, les études menées chez l'homme n'ont pas démontré de lien entre *TP53* et la réponse à la chimiothérapie. Il est bien connu que le pronostic des cancers du sein avec mutation de *TP53* est défavorable, mais on ne sait pas si cela est dû à une mauvaise réponse aux traitements ou à une plus grande agressivité intrinsèque de ces tumeurs.

#### **Méthodes et résultats :**

Nous avons étudié 80 cancers du sein non-inflammatoires traités par chimiothérapie néo-adjuvante. Après une biopsie chirurgicale diagnostique, les patientes ont reçu toutes les deux semaines une association d'épirubicine (75mg/m<sup>2</sup>) et de cyclophosphamide (1200mg/m<sup>2</sup>) pour un total de 6 cures. À l'issue de ce traitement, toutes les patientes ont eu une mastectomie permettant une analyse fiable de la réponse histo-pathologique. Ces biopsies ont aussi permis de rechercher les mutations de *TP53* à l'aide d'un test fonctionnel dans la levure, et de réaliser des profils d'expression. De manière inattendue, les 15 réponses histo-pathologiques complètes ont toutes été observées dans le groupe des 28 tumeurs avec mutation de *TP53*. De plus, au sein des tumeurs mutées, 9 parmi 10 carcinomes de type basal (définis par la présence en immuno-histochimie des cytokératines basales) ont présenté une réponse complète au traitement. Seuls le statut *TP53* et le sous-type basal étaient des marqueurs prédictifs indépendants de la réponse complète. L'étude d'expression a identifié de nombreux gènes associés à la mutation de *TP53* tels que *CDC20*, *TTK*, *CDKN2A* et le gène de cellules souches *PROM1*, mais n'a pas retrouvé de profil d'expression associé à la réponse complète parmi les tumeurs avec mutation de *TP53*. Chez les patientes avec des tumeurs n'ayant pas répondu au traitement, la présence d'une mutation de *TP53* était associée à une survie plus courte. Pourtant, les 15 patientes présentant une réponse complète ont eu une évolution favorable, suggérant que cette chimiothérapie permet de contrecarrer l'effet délétère de la mutation de *TP53* sur l'évolution ces tumeurs.

#### **Conclusion :**

Cette étude démontre que, dans les cancers du sein non-inflammatoires, le statut de *TP53* est un marqueur clef de la réponse à une chimiothérapie dose-intense épirubicine/cyclophosphamide, et suggère de plus que les cancers de type basal sont extrêmement sensibles à cette association thérapeutique. Puisque que la réponse histopathologique complète est un facteur majeur de bon pronostic et que les tumeurs avec mutation de *TP53* ont un pronostic particulièrement sombre avec d'autres traitements, cette chimiothérapie pourrait être particulièrement adaptée à ce type de cancers du sein avec mutation de *TP53*, et en particulier de type basal.