

O05 : Impact d'une altération du gène BRCA sur l'infiltration immunitaire, la chimiosensibilité et le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par une chimiothérapie néoadjuvante

Titre

- Français :** Impact d'une altération du gène BRCA sur l'infiltration immunitaire, la chimiosensibilité et le pronostic des patientes atteintes d'un cancer du sein traitées par une chimiothérapie néoadjuvante
- Anglais :** Impact of BRCA mutation status on immune infiltration, chemosensitivity, and prognosis of breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy

Auteurs

Beatriz Grandal (1), Clémence Evrevin (1), Eric Daoud (2), Elise Dumas (2), Nadir Sella (2), Clara Sebbag (1), Sonia Rozette (1), Isabelle Jardin (1), Lucie Laot (1), Florence Coussy (1), Claire Saule (3), Dominique Stoppa-Lyonnet (3), Sophie Franck (3), Claire Sénéchal (4), Enora Laas (1), Marick Lae (5), Diane De Croze (5), Fabien Reyat (1), Anne-Sophie Hamy (2)

(1) Département de chirurgie, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France

(2) RT2Lab, Département de recherche translationnelle, INSERM, U932 Immunité et cancer, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France

(3) Département d'oncogénétique, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France

(4) Département d'oncogénétique, Institut Bergonié, 229 Cours de l'Argonne, 33000, Bordeaux, France

(5) Département de pathologie, Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005, Paris, France

Responsable de la présentation

Nom : Grandal

Prénom : Beatriz

Adresse professionnelle : Institut Curie, 26 rue d'Ulm

Code postal : 75005

Ville : Paris

Pays : France

Téléphone : +34-627361404

Adresse email : beatriz.grandal.rejo@gmail.com

Newsletter :

Mots clés

Français : Gène BRCA, l'infiltration immunitaire, réponse au traitement et pronostic

Anglais : BRCA mutation, immune infiltration, response to treatment and prognosis

Spécialité

Principale : Génétique

Secondaire : Oncologie - Fertilité

Texte

Contexte :

La chimiothérapie est le traitement suivi par la plupart des porteuses d'une mutation du gène BRCA diagnostiquée avec un cancer du sein (CS). Cependant, il existe peu d'études portant sur l'efficacité de la chimiothérapie néoadjuvante standard (CNA) dans le traitement du cancer du sein associé à un variant pathogène du gène BRCA comparé aux patientes BRCA-sauvage.

Objectif :

Évaluer si la présence d'une altération constitutionnelle du gène BRCA modifie l'infiltration immunitaire, la chimiosensibilité et le pronostic du cancer du sein.

Méthode :

Au sein d'une cohorte de 1199 patientes suivies pour un CS, traitées par CNA entre 2002 et 2012, nous avons récupéré rétrospectivement le statut constitutionnel BRCA de 267 d'entre elles. L'analyse de l'infiltration lymphocytaire tumorale a été effectuée à partir d'échantillons tumoraux obtenus avant et après CNA, permettant de les subdiviser en TIL stromal (str TIL) ou intra-tumoral (IT TIL). Nous avons évalué l'impact du statut BRCA sur l'infiltration lymphocytaire tumorale, la réponse à la chimiothérapie (quantifié par le taux de réponse histologique complète, RCH), la survie sans rechute (RFS) et la survie globale (OS) à travers des analyses univariées et multivariées.

Résultats :

Au total, 267 patientes ont été incluses dans l'étude (46 porteuses d'un variant délétère de BRCA et 221 BRCA-sauvage). L'âge médian des

patientes au moment du diagnostic était de 40 ans et la plupart étaient pré-ménopausées (n=227/267, 85%). La répartition des patientes par sous-type était la suivante : luminal (n=90, 33,7%), triple négatif (TN) (n=110, 41,2%), HER2-positif (n=67, 25,1%). Les patientes présentant une altération du gène BRCA étaient plus susceptibles de présenter des antécédents familiaux de CS ou ovaire (73,9% contre 52,3%, $p = 0,012$), et d'avoir un TN (58,7% contre 37,6% ; $p = 0,006$), en comparaison aux patientes BRCA-sauvage. En ce qui concerne l'âge, l'indice de masse corporelle, l'histologie, la taille de la tumeur, le grade ou le Ki67, nous n'avons pas identifié de différences significatives en fonction du statut BRCA. Les niveaux de TILs étaient disponibles chez 192 patientes. Il n'y avait pas de différence significative observée pour l'infiltration lymphocytaire (IT et str TILs) avant la CNA selon le statut BRCA dans l'ensemble de la population et par sous-type de CS. Le taux de RCH était significativement plus élevé chez les porteuses d'une altération du gène BRCA ($p= 0,035$), néanmoins après stratification par sous-type de CS, cette association était significative uniquement dans le sous-type luminal ($p=0,006$) (Pinteraction= 0,056). Après une analyse multivariée, seuls les sous-types de CS et les str TILs pré-CNA étaient des prédicteurs indépendants de la RCH. Les niveaux de TIL stromal et intra-tumoral après la CNA étaient significativement plus élevés pour le sous-type luminal ($p=0,009$ et $p=0,019$, respectivement). Après un suivi médian de 90 mois, la survie globale et sans récurrence étaient similaires dans notre population, y compris après stratification par sous-type de CS.

Discussion :

Notre étude nous a permis d'associer le statut BRCA à une meilleure réponse à la CNA, probablement liée à une infiltration lymphocytaire accrue après traitement chez les patientes atteintes d'une tumeur luminale. Il reste à déterminer si les patientes présentant un CS luminal et une altération du gène BRCA pourraient tirer un bénéfice de l'immunothérapie de deuxième ligne après administration de la CNA.