

Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante dans le carcinome lobulaire invasif du sein, HER2 négatif, récepteurs hormonaux positifs

A. de Nonneville⁽¹⁾, C. Jauffret⁽²⁾, A. Gonçalves⁽¹⁾, JM. Classe⁽³⁾, M. Cohen⁽²⁾, F. Reyat⁽⁴⁾, C. Mazouni⁽⁵⁾, MP. Chauvet⁽⁶⁾, N. Chopin⁽⁷⁾, PE. Colombo⁽⁸⁾, E. Jouve⁽⁹⁾, E. Darai⁽¹⁰⁾, R. Rouzier⁽¹¹⁾, C. Coutant⁽¹²⁾, P. Gimbergues⁽¹³⁾, AS. Azuar⁽¹⁴⁾, C. Tunon de Lara⁽¹⁵⁾, E. Lambaudie⁽²⁾, G. Houvenaeghel⁽²⁾

(1) Aix-Marseille Univ, CNRS, INSERM, Institut Paoli-Calmettes, Department of Medical Oncology, CRCM, Marseille, France. (2) Aix-Marseille Univ, CNRS, INSERM, Institut Paoli-Calmettes, Department of Surgical Oncology, CRCM, Marseille, France. (3) Institut René Gauducheau, Site hospitalier Nord, St Herblain, France. (4) Institut Curie, 26 rue d'Ulm 75248, Paris, France. (5) Institut Gustave Roussy, 114 rue Edouard Vaillant, Villejuif, France. (6) Centre Oscar Lambret, 3 rue Frédéric Combarel, Lille, France. (7) Centre Léon Bérard, 28 rue Laennec, Lyon, France. (8) Centre Val d'Aurelle, Montpellier, France. (9) Centre Claudius Regaud, 20-24 rue du Pont St Pierre, Toulouse, France. (10) Hôpital Tenon, 4 rue de la Chine, Paris, France. (11) Centre René Huguenin, 35 rue Daily, Saint Cloud, France. (12) Centre Georges François Leclerc, 1 rue du Professeur Marion, Dijon, France. (13) Centre Jean Perrin, 58 rue Montalembert, Clermont Ferrand, France. (14) Hôpital de Grasse, Chemin de Clavary, Grasse, France. (15) Institut Bergonié, 229 Cours de l'Argonne, Bordeaux, France

INTRODUCTION

Les cancers du sein de type lobulaire (CSL) représentent 10% de l'ensemble des cancers du sein invasifs et sont donc les plus fréquents après les carcinomes invasifs sans élément de spécificité. Le bénéfice de la chimiothérapie adjuvante (CTA) n'est pourtant toujours pas clairement établi dans ce sous-type histologique.

MÉTHODES

Notre objectif était d'évaluer l'impact d'une CTA sur la survie sans maladie (SSM) et sur la survie globale (SG) dans les cancers du sein lobulaires. Les patients ont été rétrospectivement identifiés à partir d'une cohorte de 23.537 patientes ayant bénéficié d'une chirurgie première dans 18 centres français entre 1990 et 2014. Seuls les CSL RH+ HER2- ayant reçu une hormonothérapie ont été inclus.

Un score de propension à recevoir une chimiothérapie a été estimé à partir d'une régression logistique incluant l'âge, la taille tumorale, le statut ganglionnaire, la présence d'emboles lymphovasculaires, le grade, le type de chirurgie et la période de traitement.

RÉSULTATS

Sur un total de 2.318 patientes, 1.485 (64%) avaient reçu uniquement de l'hormonothérapie (HT) et 823 (36%) avaient reçu de l'HT associée à une CTA. Le groupe HT+CTA présentait plus de facteur de mauvais pronostic comme un âge jeune, une taille tumorale élevée, un haut grade, un envahissement ganglionnaire macroscopique et des emboles. Dans une analyse multivariée selon le modèle de Cox, nous avons observé un bénéfice de l'ajout d'une CTA à l'HT par rapport à l'HT seule sur la SSM et sur la SG (HR=0.61, 95% CI [0.41-0.90]; p=0.01 et 0.52, 95% CI [0.31-0.87]; p=0.01, respectivement).

Cet effet était encore plus prononcé lorsque le score de propension était appliqué pour coupler les patientes de chaque groupe dans le but de compenser les facteurs de mauvais pronostic initiaux. La SSM à 10 ans était de 90% (95% CI [87%-93.4%]) dans le groupe HT+CTA vs. 66% (95% CI [61.4%-71.4%]) avec l'HT seule et l'OS à 10 ans de 96% (95% CI [93.8%-98%]) vs. 71% (95% CI [66.6% et 76.2%]). Dans une analyse en sous-groupes, seules les patientes à haut risques présentaient un bénéfice de la combinaison.

Figure 1 : Patient flow diagram showing selection of patients.

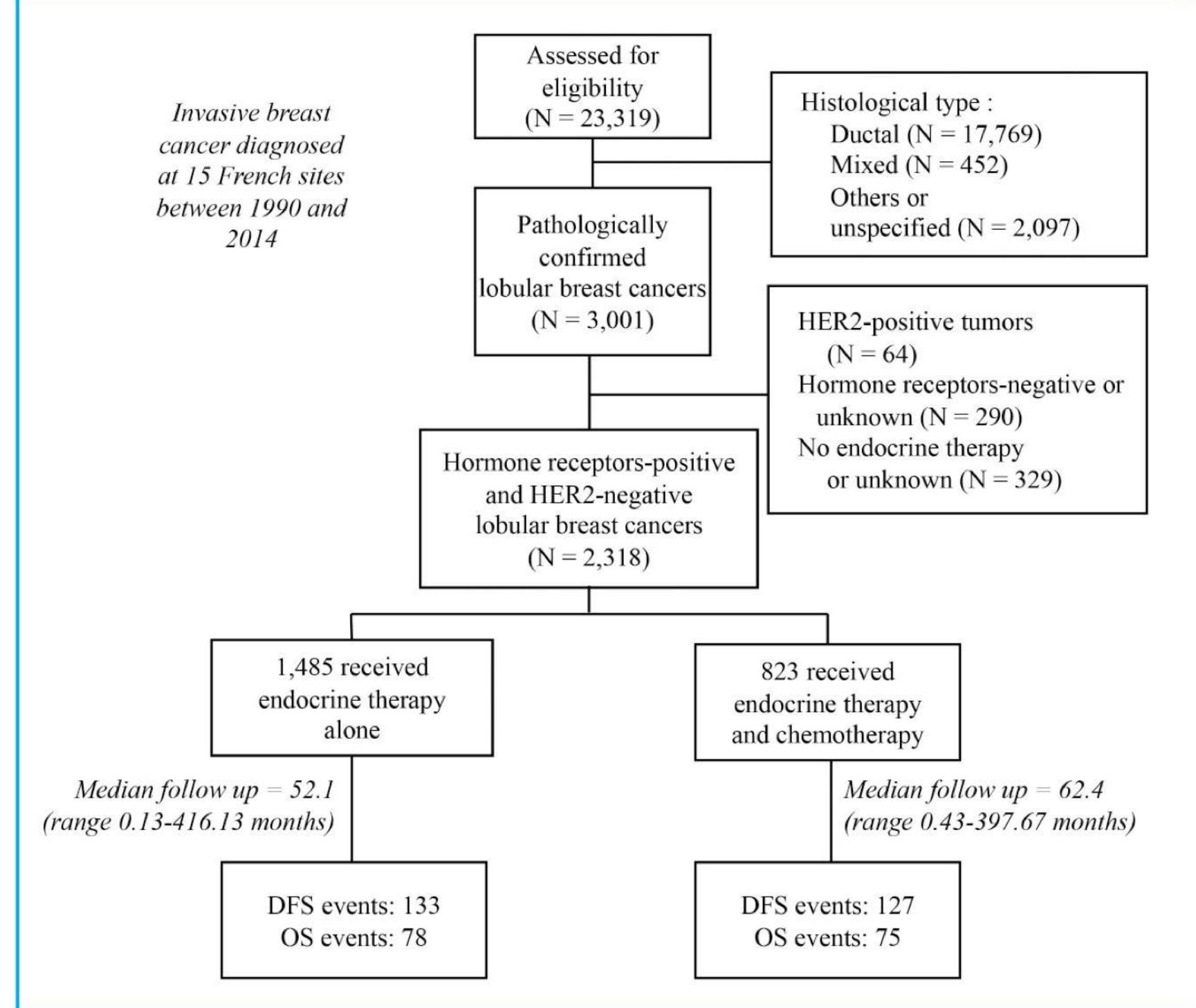


Figure 2 : Cox-adjusted curves of disease-free and overall survival among patients treated and untreated by chemotherapy (A.B.) and Kaplan-Meier estimates among patients case-matched for propensity score (C.D.).

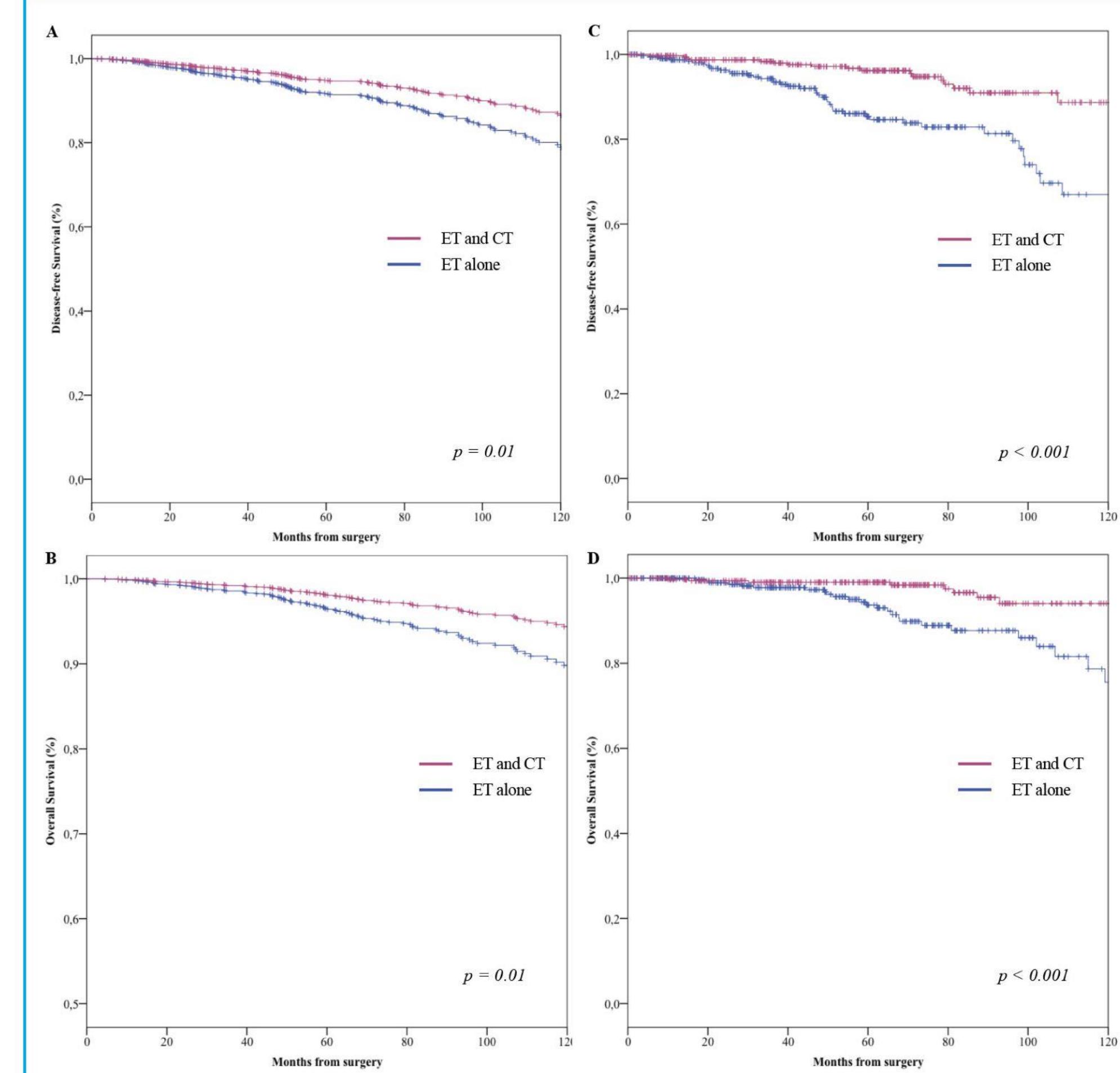


Figure 3 : Analysis of disease-free survival and overall survival: summary of hazard ratios.

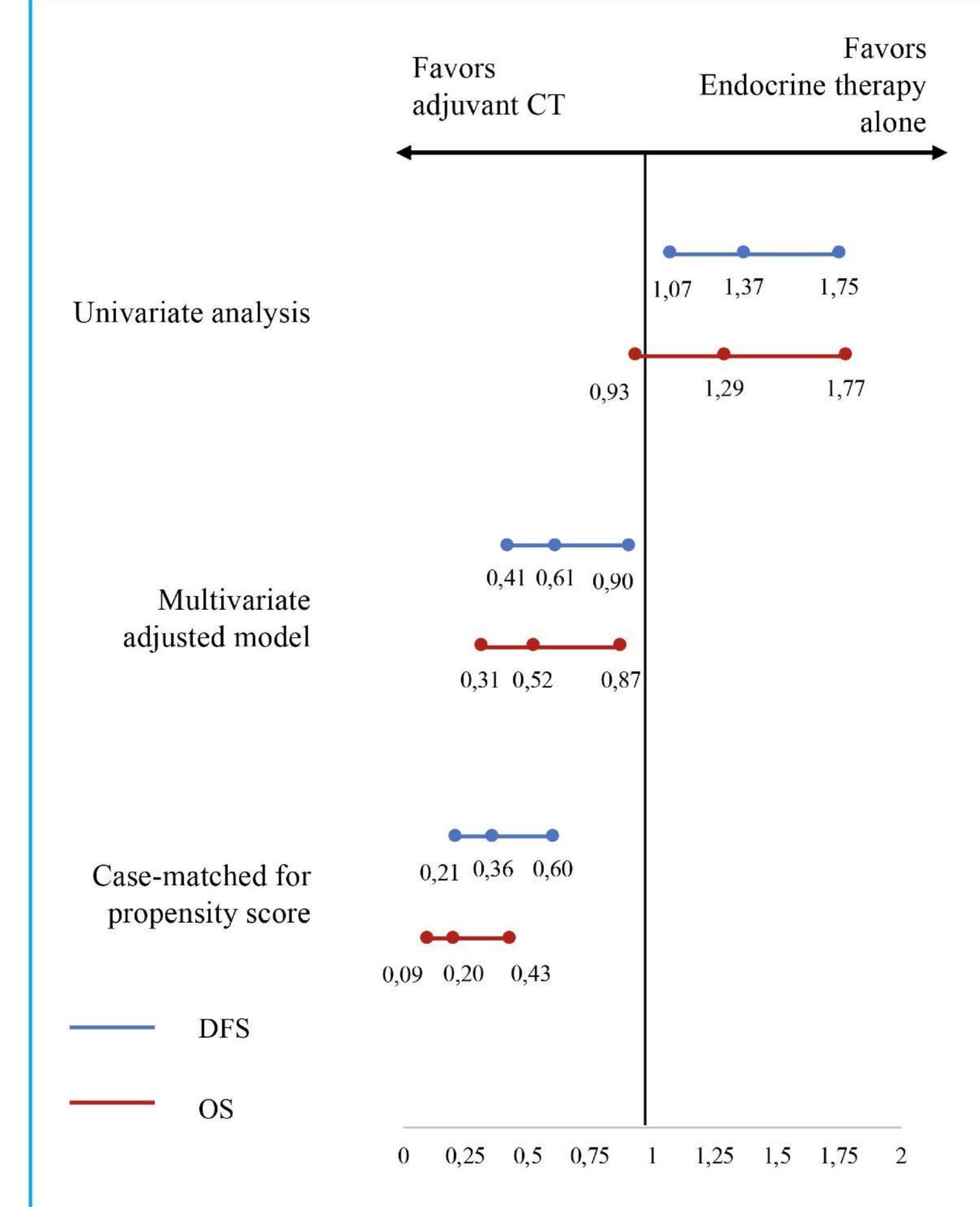


Table 1 : Patients and tumors characteristics at baseline.

	Total		Endocrine therapy only (n = 1485)		Endocrine therapy with chemotherapy (n = 823)		<i>p</i> -value (Khi ² or Wilcoxon)
	N	%	N	%	N	%	
Age, y							
Median [Min-Max]	60	[29-90]	61,85	[34-90]	55	[29-88]	<0.001
41-69	1824	70%	1110	74%	714	87%	<0.001
≤40	48	2%	14	1%	34	4%	
≥70	446	19%	371	25%	75	9%	
Tumor size							<0.001
≤20 mm	1455	63%	1161	78%	294	36%	
>20 mm	839	37%	318	22%	521	64%	
Nodal status							<0.001
pN0	1505	65%	1259	84%	246	30%	
pN0 (i+)	94	4%	65	4%	29	4%	
pN1 (mi)	103	4%	52	3%	51	6%	
PN1	616	27%	119	8%	497	60%	
Grade							<0.001
1	588	26%	416	29%	172	21%	
2	1534	68%	979	68%	555	69%	
3	119	5%	41	3%	78	10%	
LVI							<0.001
Absent	1774	89%	1183	94%	591	81%	
Present	225	11%	82	6%	143	19%	
Surgery							<0.001
Breast-conserving	1652	71%	1220	82%	432	52%	
Mastectomy	666	29%	275	18%	391	48%	
Radiotherapy							<0.001
No	202	9%	156	11%	46	6%	
Yes	2014	91%	1240	89%	774	94%	
Period							0.301
<1999	190	8%	116	8%	74	9%	
≥1999	2128	92%	1379	92%	749	91%	

Table 2 : Multivariate analysis of disease-free survival and overall survival.

	DFS			OS			<i>p</i> -value
	OR	[95% CI] min	max	OR	[95% CI] min	max	
Age	1,46	1,21	1,76	<0.001	1,63	1,27	2,09
Tumor size	1,88	1,36	2,59	<0.001	2,24	1,44	3,49
Nodal status	1,40	1,22	1,59	<0.001	1,66	1,38	2,00
LVI	1,69	1,21	2,35	<0.001	1,51	0,98	2,31
Grade	1,21	0,92	1,58	0,18	1,24	0,86	1,79
Surgery	1,29	0,93	1,79	0,13	1,25	0,82	1,90
Radiotherapy	1,06	0,57	1,98	0,85	0,97	0,43	2,19
Period	0,85	0,72	1,00	0,05	0,80	0,65	0,97
Chemotherapy	0,61	0,41	0,90	0,01	0,52	0,31	0,87

Abbreviations: DFS, disease-free survival; OS, overall survival; OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Table 3 : Multivariate analysis including low- or high-risk group with or without chemotherapy.

	DFS			OS			<i>p</i> -value
	HR	[95% CI] min	max	HR	[95% CI] min	max	
Low-risk group with CT n=273	Reference category			Reference category			
Low-risk group without CT n=1125	1,50	0,84	2,67	0,167	2,26	0,79	6,43
High-risk group with CT n=457	3,77	2,15	6,63	<0.001	7,47	2,71	20,60
High-risk group without CT n=131	7,57	4,13	13,87	<0.001	20,04	7,12	56,41

A logistic regression to determine factors associated with DFS and OS events in untreated patients was used to build a points-based risk according to the hazard ratios of significant variables (pN1=6pts, tumor size >2cm=3pts and LVI=2pts).

Patients with a score <5 were assigned to the low-risk group and patients with a score ranging from 5 to 11 were assigned to the high-risk group.

CONCLUSIONS

Les patientes recevant de l'HT pour un CSL HR+ HER2 - peuvent tirer un bénéfice de l'adjonction d'une chimiothérapie adjuvante. Nos résultats suggèrent que la chimiothérapie adjuvante ne doit pas être écartée pour les patientes à haut risque sur l'argument du type histologique lobulaire.