



HAL
open science

Efficacité et tolérance du paclitaxel hebdomadaire dans le cancer du sein avec envahissement médullaire symptomatique

Angélique da Silva

► **To cite this version:**

Angélique da Silva. Efficacité et tolérance du paclitaxel hebdomadaire dans le cancer du sein avec envahissement médullaire symptomatique. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02491970

HAL Id: dumas-02491970

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02491970>

Submitted on 26 Feb 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ de CAEN NORMANDIE

FACULTÉ de MÉDECINE

Année 2018/2019

THÈSE POUR L'OBTENTION
DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 15 octobre 2019.

par

Mme DA SILVA Angélique

Née le 12 Août 1989 à Montereau-Fault-Yonne (77)

TITRE DE LA THÈSE :

Efficacité et tolérance du paclitaxel hebdomadaire dans le cancer du sein avec envahissement médullaire symptomatique.

Président : Madame le Professeur Florence JOLY- LOBBEDEZ

Membres : Monsieur le Professeur Ghandi Laurent DAMAJ

Monsieur le Docteur Joachim ALEXANDRE

Monsieur le Docteur George EMILE

Directeur de thèse : Dr George EMILE

Année Universitaire 2018/2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	AGOSTINI Denis	Biophysique et médecine nucléaire
M.	AIDE Nicolas	Biophysique et médecine nucléaire
M.	ALLOUCHE Stéphane	Biochimie et biologie moléculaire
M.	ALVES Arnaud	Chirurgie digestive
M.	AOUBA Achille	Médecine interne
M.	BABIN Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	BÉNATEAU Hervé	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M.	BENOIST Guillaume	Gynécologie - Obstétrique
M.	BERGER Ludovic	Chirurgie vasculaire
M.	BERGOT Emmanuel	Pneumologie
M.	BIBEAU Frédéric	Anatomie et cytologie pathologique
Mme	BRAZO Perrine	Psychiatrie d'adultes
M.	BROUARD Jacques	Pédiatrie
M.	BUSTANY Pierre	Pharmacologie
Mme	CHAPON Françoise	Histologie, Embryologie
Mme	CLIN-GODARD Bénédicte	Médecine et santé au travail
M.	COQUEREL Antoine	Pharmacologie
M.	DAO Manh Thông	Hépatologie-Gastro-Entérologie
M.	DAMAJ Ghandi Laurent	Hématologie
M.	DEFER Gilles	Neurologie
M.	DELAMILLIEURE Pascal	Psychiatrie d'adultes
M.	DENISE Pierre	Physiologie
M.	DERLON Jean-Michel	Neurochirurgie
	Éméritat jusqu'au 31/08/2020	
Mme	DOLLFUS Sonia	Psychiatrie d'adultes
M.	DREYFUS Michel	Gynécologie - Obstétrique
M.	DU CHEYRON Damien	Réanimation médicale
Mme	ÉMERY Evelyne	Neurochirurgie

M.	ESMAIL-BEYGUI Farzin	Cardiologie
Mme	FAUVET Raffaèle	Gynécologie – Obstétrique
M.	FISCHER Marc-Olivier	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	GÉRARD Jean-Louis	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	GUILLOIS Bernard	Pédiatrie
Mme	GUITTET-BAUD Lydia	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	HABRAND Jean-Louis	Cancérologie option Radiothérapie
M.	HAMON Martial	Cardiologie
Mme	HAMON Michèle	Radiologie et imagerie médicale
M.	HANOUIZ Jean-Luc	Anesthésiologie Réanimation et médecine Péri-opératoire
M.	HULET Christophe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M.	HURAUULT de LIGNY Bruno	Néphrologie
	Éméritat jusqu'au 31/01/2020	
M.	ICARD Philippe	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
M.	JOIN-LAMBERT Olivier	Bactériologie - Virologie
Mme	JOLY-LOBBEDEZ Florence	Cancérologie
M.	JOUBERT Michael	Endocrinologie
Mme	KOTTLER Marie-Laure	Biochimie et biologie moléculaire
M.	LAUNOY Guy	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE COUTOUR Xavier	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	LE HELLO Simon	Bactériologie-Virologie
Mme	LE MAUFF Brigitte	Immunologie
M.	LEPORRIER Michel	Hématologie
	Éméritat jusqu'au 31/08/2020	
M.	LEROY François	Rééducation fonctionnelle
M.	LOBBEDEZ Thierry	Néphrologie
M.	MANRIQUE Alain	Biophysique et médecine nucléaire
M.	MARCÉLLI Christian	Rhumatologie
M.	MARTINAUD Olivier	Neurologie
M.	MAUREL Jean	Chirurgie générale
M.	MILLIEZ Paul	Cardiologie
M.	MOREAU Sylvain	Anatomie/Oto-Rhino-Laryngologie
M.	MOUTEL Grégoire	Médecine légale et droit de la santé
M.	NORMAND Hervé	Physiologie
M.	PARIENTI Jean-Jacques	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	PELAGE Jean-Pierre	Radiologie et imagerie médicale
Mme	PIQUET Marie-Astrid	Nutrition
M.	QUINTYN Jean-Claude	Ophtalmologie
M.	RAVASSE Philippe	Chirurgie infantile
M.	REZNIK Yves	Endocrinologie
M.	ROD Julien	Chirurgie infantile
M.	ROUPIE Eric	Médecine d'urgence

Mme	THARIAT Juliette	Radiothérapie
M.	TILLOU Xavier	Urologie
M.	TOUZÉ Emmanuel	Neurologie
M.	TROUSSARD Xavier	Hématologie
Mme	VABRET Astrid	Bactériologie - Virologie
M.	VERDON Renaud	Maladies infectieuses
Mme	VERNEUIL Laurence	Dermatologie
M.	VIADER Fausto	Neurologie
M.	VIVIEN Denis	Biologie cellulaire

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

PROFESSEUR ASSOCIÉ DES UNIVERSITÉS A TEMPS PLEIN

M.	VABRET François	Addictologie
----	-----------------	--------------

PROFESSEURS ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

M.	de la SAYETTE Vincent	Neurologie
Mme	DOMPMARTIN-BLANCHÈRE Anne	Dermatologie
Mme	LESCURE Pascale	Gériatrie et biologie du vieillissement
M.	SABATIER Rémi	Cardiologie

PRCE

Mme	LELEU Solveig	Anglais
-----	---------------	---------

Année Universitaire 2018 / 2019**Doyen**

Professeur Emmanuel TOUZÉ

Assesseurs

Professeur Paul MILLIEZ (pédagogie)

Professeur Guy LAUNOY (recherche)

Professeur Sonia DOLLFUS & Professeur Evelyne EMERY (3^{ème} cycle)**Directrice administrative**

Madame Sarah CHEMTOB

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M.	ALEXANDRE Joachim	Pharmacologie clinique
Mme	BENHAÏM Annie	Biologie cellulaire
M.	BESNARD Stéphane	Physiologie
Mme	BONHOMME Julie	Parasitologie et mycologie
M.	BOUVIER Nicolas	Néphrologie
M.	COULBAULT Laurent	Biochimie et Biologie moléculaire
M.	CREVEUIL Christian	Biostatistiques, info. médicale et tech. de communication
M.	DE BOYSSON Hubert	Médecine interne
Mme	DEBRUYNE Danièle <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2019</small>	Pharmacologie fondamentale
Mme	DERLON-BOREL Annie <small>Éméritat jusqu'au 31/08/2020</small>	Hématologie
Mme	DINA Julia	Bactériologie - Virologie
Mme	DUPONT Claire	Pédiatrie
M.	ÉTARD Olivier	Physiologie
M.	GABEREL Thomas	Neurochirurgie
M.	GRUCHY Nicolas	Génétique
M.	GUÉNOLÉ Fabian	Pédopsychiatrie
M.	HITIER Martin	Anatomie - ORL Chirurgie Cervico-faciale
M.	ISNARD Christophe	Bactériologie Virologie
M.	LEGALLOIS Damien	Cardiologie
Mme	LELONG-BOULOUARD Véronique	Pharmacologie fondamentale
Mme	LEPORRIER Nathalie <small>Éméritat jusqu'au 31/10/2020</small>	Génétique
Mme	LEVALLET Guénaëlle	Cytologie et Histologie
M.	LUBRANO Jean	Chirurgie générale
M.	MITTRE Hervé	Biologie cellulaire
M.	REPESSÉ Yohann	Hématologie

M.	SESBOÛÉ Bruno	Physiologie
M.	TOUTIRAIS Olivier	Immunologie
M.	VEYSSIERE Alexis	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIÉS DES UNIVERSITÉS A MI-TEMPS

Mme	ABBATE-LERAY Pascale	Médecine générale
M.	COUETTE Pierre-André (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	LE BAS François (fin 31/08/19)	Médecine générale
M.	SAINMONT Nicolas (fin 31/08/19)	Médecine générale
Mme	NOEL DE JAEGHER Sophie (fin 31/08/2021)	Médecine générale

Remerciements

A MON JURY

Madame le Professeur Florence JOLY- LOBBEDEV qui me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir enseigné l'oncologie et de m'avoir encadrée au cours de mon internat ainsi que pour mon mémoire de DES.

Monsieur le Professeur Ghandi Laurent DAMAJ vous me faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail. Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service au cours de mon internat et de m'avoir permis de bénéficier de votre enseignement. Durant ces 6 mois, j'ai pu découvrir le monde intéressant de l'hématologie.

Monsieur le Maître de conférence des universités Joachim ALEXANDRE, tu me fais l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail, qui est pourtant bien loin de tes domaines de prédilection. Merci pour ton enseignement, de la cardiologie à la pharmacologie, j'ai beaucoup appris à tes côtés. Je te remercie également de m'avoir incitée à faire le DESC de pharmacologie et serait ravie de continuer à travailler avec toi pour le mémoire de DESC !

Monsieur le Docteur George EMILE qui est à l'origine de ce projet et qui a dirigé ce travail. Je te remercie de m'avoir proposé ce travail. Merci également pour les nombreux conseils que tu m'as apportés, pour ton encadrement et ta disponibilité tout au long de ma thèse.

AUX SENIORS ET SERVICES QUI ONT PARTICIPE A MA FORMATION

Le sixième et le septième, parce qu'il faut bien un début à tout... le début de l'internat, pas toujours facile ! Vous avez su me soutenir dans mes premières prescriptions, dans les moments de doute, m'encourager dans les annonces et les situations difficiles. J'ai une bonne nouvelle pour vous votre chat noir préféré est de retour et c'est avec plaisir que je vous retrouve !

L'UCP de Bayeux, la pharmacie, la médecine 1, la médecine 2 parce que l'UCP c'est en fait un peu tout l'hôpital, vous avez eu la dure mission de devoir me supporter 2 fois au cours de mon internat, j'espère que ça n'aura pas été trop difficile ! J'ai ouvert le bal des internes à Bayeux et j'espère que celui-ci durera encore longtemps parce que vous avez été indispensables à ma formation et j'espère que d'autres pourront en profiter. Merci à toute l'équipe pour votre accompagnement, votre soutien, vos enseignements. J'ai également eu avec vous le plaisir de découvrir la gastronomie normande : les caramels d'Isigny, les sablés d'Asnelles, les chocolats des chevaliers d'Argouges, les gâteaux de la maison du biscuit... ça n'aide pas pour le summer body tout ça ! En espérant vous retrouver bientôt lors d'une réunion de travail du jeudi midi.

Le service de réanimation d'Avranches... j'entends encore Fred me dire « c'est la première fois qu'on a une interne d'onco, je ne sais pas trop ce qu'on va te faire faire » ... et ben j'en aurais fait des choses ! De la pose des KT, aux intubations, à la gestion du respi, la pose des drains thoraciques (sauf le Monod, il est trop violent celui-là) et même la prescription de dialyse (bon là j'avoue je recopiais souvent la prescription de la veille). Merci de m'avoir fait confiance, d'avoir pris le temps de partager vos connaissances et d'enseigner, même à une interne d'oncologie ! Merci pour votre soutien, pour les moments de détente partagés autour du café du matin, pour les rires, pour les gardes pas toujours si calmes (hein Frédéric !). Mon estomac ne vous remercie pas pour l'augmentation de ma consommation de café depuis mon passage à Avranches. En espérant vous revoir très prochainement, pour ce repas qu'on doit s'organiser depuis le temps, ou pour faire une nouvelle décoration de vos bureaux 😊 !

La radiothérapie, on m'avait promis qu'en tant qu'oncologue j'allais trouver le temps long en radiothérapie...et ben pas tant que ça... je dirais même qu'il m'arrive parfois d'avoir envie de recontourer un petit in toto en urgence le vendredi soir. (bon pas plus compliqué par contre). Merci à tous pour votre enseignement.

L'hématologie, c'est un peu en trainant les pieds que je suis arrivée en hématologie, je l'avoue, « parce que c'est dans la maquette d'oncologie » ... mais quelle erreur de jugement de ma part ! Maintenant ce stage me paraît indispensable. J'ai beaucoup appris à vos côtés, tant du point de vue théorique qu'humain, et même si ça n'a pas été facile tous les jours, aucun regret d'être passée par chez vous un jour !

La recherche clinique, merci à tous pour le stage passé ensemble, vous êtes une équipe géniale !

La pharmacologie, je crois que je ne me suis jamais autant battue pour passer dans un stage que pour la pharmacologie...mais le jeu en valait la chandelle ! Encore une fois je me suis retrouvée à partir de zéro, comme si je recommençais mon internat. Merci d'avoir pris le temps de partager vos connaissances avec moi, d'avoir eu la patience de me reprendre à chaque fois que je disais effet s***** (promis je ne le dirai plus...ou presque plus...), j'ai beaucoup appris à vos côtés. Merci pour votre soutien au cours de mes 6 derniers mois d'internat qui n'auront pas été les plus faciles pour moi avec les différentes épreuves à franchir... Au total, je retiens une imputabilité très vraisemblable de l'équipe de pharmacologie dans la survenue de ma triste mine à prévoir à la fin du mois. Vous allez me manquer...

A MES PROCHEs :

A mes parents, qui m'ont toujours soutenue dans toutes mes décisions, du choix de la médecine, au choix de la spécialité et de l'éloignement du domicile parental pour le départ vers le « Nord » ! Merci pour votre éducation et les valeurs que vous m'avez transmises.

A mon petit-frère, désolé pour mon absence... mais tu ne te débrouilles pas si mal sans ta grande-sœur ! Tout simplement, merci d'être mon p'tit frère.

A mon chéri, que de chemin parcouru ensemble, même si celui-ci a été en grande partie rythmé par nos études, surtout cette année... Merci de supporter mon stress, de me rassurer et de me reconforter dans mes moments de doutes. Mais surtout, merci de me supporter chaque jour avec mes quelques « petits pétages de plomb », peut-être plus fréquents cette année... Je t'aime et j'espère partager encore de grandes choses avec toi.

A mes grands-parents et à ma famille, un grand merci pour toutes vos attentions.

A mes beaux-parents et à ma belle-famille, merci pour votre soutien tout au long de nos études, pour tous les moments partagés ensemble qui nous renforcent pour affronter les épreuves du quotidien, merci d'accepter les absences liées à nos emplois du temps.

Lou, Audrey et Ciçek mes amours de toujours, mes piliers... si j'en suis là aujourd'hui c'est en grande partie grâce à vous ! Je n'aurais jamais passé la P1 sans vous.. et malgré toutes les épreuves surmontées au cours de ces deux premières années, 11 ans plus tard je n'en ai que de bons souvenirs (sauf au niveau gastronomie, je serai incapable de me renourrir de salade de thon en boîte). Je sais que je ne suis pas l'amie idéale, que je ne donne pas assez de nouvelles, j'aimerais vous promettre de changer... il ne se passe pas un jour sans que je ne pense à vous. Qu'est-ce que j'ai pu rêver cette année de me retrouver avec vous aux îles Lavezzi comme il y a 2 ans, je serai même prête à remonter au Lac de Nino ou à recourir en petite robe à la recherche d'un garage ouvert pour nous changer la roue de voiture 😊 !

Walid, Clémentine, Stéphane, Aurélie, Floriane et Joffrey à toutes nos après-midis jeux de société, à casser la bouche à des zombies, des aliens, des Skralls, des trolls, ... à résoudre des enquêtes. Vous faites partis de mes heureuses rencontres de la Normandie, du fait que je m'y sente chez moi et que je ne veuille plus en partir. Merci pour votre soutien au long de cette année, en espérant vous revoir très vite pour rattraper le temps perdu cette année.

Maud, Etienne, Quiterie et Mathieu vous avez été les meilleurs co-internes que j'aurais pu espérer pour vivre cet internat, la promo parfaite ! Des galères du début d'internat avec Etienne et Mathieu, en faisant les labos collectors au rythme de Rihanna ; aux déplacements à travers la France pour les DU et autres congrès (Monaco c'était top !) avec les supers plans airbnb

de Maud ; à l'immersion des oncologues dans le service d'hématologie avec Quiterie, vous avez égayé mon quotidien. Même si nos vies se séparent ou se sépareront pour certains, j'espère qu'on restera en contact.

Ma petite **Laure**, que de bons moments passés ensemble, d'éclats de rire au boulot et en dehors et j'espère que ça continuera. Ton scooty.

Gulbhar, merci pour les pauses café, les pizzas, les Mc Do partagés à Avranches, pour les randonnées, pour avoir mis une fois les pieds dans l'eau jusqu'aux genoux, pour tes coups de gueules qui m'amuse, je l'avoue. Merci de me suivre dans toutes mes idées les plus absurdes comme les randonnées sur les rochers, les WOD. Enfin, merci pour la relecture, maintenant je pourrai dire que si il reste des fautes c'est à cause de toi 😊 !

Delphine et Manu, merci pour le semestre en radiothérapie et tous les bons moments partagés depuis.

Thomas Hueso, Toto socle, Martin et Luca, j'ai eu la chance de vous avoir à mes côtés en hématologie. Je trouve qu'on formait une bonne équipe ! Merci pour votre soutien au cours du stage.

Basile et Charles, la nuit se couche sur le village de Thiercelieux, et qui sait ce qu'il peut se passer la nuit à Thiercelieux...pauvres villageois... A tout jamais loup-garou !

Zoé, ma sœur gitane, quelle année ! Merci pour ton soutien dans mes moments de doute, pour nos partages de galères, ça paraissait plus facile à surmonter à plusieurs ! Kenji n'a pas fini de chanter pour tous ce qu'on a à fêter !

Audrey, je suis contente d'avoir partagé le bureau de RC avec toi, merci pour ta bonne humeur, ton dynamisme, on ne s'ennuie pas avec toi ! Merci surtout de m'avoir fait découvrir Tool, comment ai-je fait pour m'en passer jusque là !

François, Sarah, Jeanne et Marie, la promo 2016 ! La meilleure, après la 2014 bien sûr !

Et à tous mes **co-internes arrivés après**, nous n'avons pas encore eu l'occasion de partager beaucoup de moments ensemble, j'ai été pas mal absente ces derniers temps.... mais ne vous inquiétez pas on va rattraper le retard !

JLH CrossFit, sans qui je n'aurais sûrement pas survécu cette année. Merci à tous les coachs (Jean-Luc, Yohan, Will et Clément) de nous soutenir et de nous pousser à nous dépasser chaque jour. Et comme m'a dit un grand homme un jour : « Si t'es mou dans le sac, t'es mou dans la vie ».

Paul, Hélène, Aladin, Héloïse, PE, Camille, ça y est je crois que je peux le dire : j'ai fini mes études ! Enfin, presque, parce qu'il me reste le DESC de.... Lol ! ça ne finit jamais ses études un médecin !

Merci à tous de m'avoir entourée,

A tous ceux que j'ai pu oublier, je m'en excuse, si vous me connaissez un peu vous vous doutez que mon timing est actuellement serré et qu'il ne me reste que quelques heures pour finir.

C'est les larmes aux yeux que je finis ces remerciements, émue d'avoir rencontré autant de personnes exceptionnelles au cours de mes 30 premières années de vie. Merci d'avoir croisé mon chemin et d'avoir partagé tant de bons moments ensemble. Je vous attends pour les prochaines années !

« Ils vécurent enfants et firent beaucoup d'heureux. »

Abréviations

ADN	Acide Désoxyribonucléique
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BOM	Biopsie Ostéo-Médullaire
CCI	Carcinome Canalaire Infiltrant
CDK	Cycline Dépendante Kinase
CLI	Carcinome Lobulaire Infiltrant
CGR	Concentrés Globulaires Rouges
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EM	Envahissement Médullaire
EMS	Envahissement Médullaire Symptomatique
EPO	Erythropoïétine
FDA	Food and Drug Administration
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor-2
IC	Intervalle de confiance
IHC	Immunohistochimie
IM	Index Mitotique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAI-1	Plasminogen activator inhibitor-1
RE	Récepteur Œstrogène
RH	Récepteurs Hormonaux
RP	Récepteur Progestérone
SBR	Scarff, Bloom et Richardson
SG	Survie Globale
SSP	Survie Sans Progression
TN	Triple Négatif
TNM	Tumor Node Metastasis
uPA	Urokinase plasminogen activator

Table des illustrations

Figures

<i>Figure 1 _ Classement des tumeurs solides par incidence (A) et mortalité (B) estimé en 2017 en France métropolitaine selon le sexe (1)</i>	1
<i>Figure 2 _ Flow-chart</i>	18
<i>Figure 3 _ Survie globale</i>	23
<i>Figure 4 _ Survie sans progression</i>	23
<i>Figure 5 _ Survie globale selon l'état général (A), le taux de plaquettes initial (B) et le taux d'érythroblastémie initial (C).</i>	26

Tableaux

<i>Tableau 1 _ Classification pTNM (pathological Tumor Node Metastasis) des cancers du sein par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018</i>	5
<i>Tableau 2 _ Classification par stade des tumeurs par l'AJCC, 8^{ème} édition.(17)</i>	5
<i>Tableau 3 _ Le grade histologique « Scarff Bloom et Richardson » (SBR) modifié</i>	7
<i>Tableau 4 _ Les caractéristiques des patients au diagnostic initial de cancer du sein</i>	19
<i>Tableau 5 _ Les caractéristiques des patients au diagnostic de l'envahissement médullaire</i>	21
<i>Tableau 6 _ Eléments liés à l'administration de la chimiothérapie</i>	22
<i>Tableau 7 _ Analyse en sous-groupes de la survie globale, selon les facteurs clinico-biologiques.</i>	25

Sommaire

Introduction.....	1
1. Le cancer du sein	1
a) Epidémiologie.....	1
b) Histologie	2
c) Facteurs pronostiques.....	2
1. Facteurs pronostiques de 1 ^{ère} génération.....	2
2. Facteurs pronostiques de 2 ^{ème} génération	7
3. Facteurs pronostiques de 3 ^{ème} génération : les signatures moléculaires.....	8
2. L'envahissement médullaire.....	9
a) Définition	9
b) Méthode diagnostique.....	9
c) Pronostic	10
d) Envahissement médullaire dans le cancer du sein	10
3. Le paclitaxel.....	11
4. Les objectifs de notre étude	12
Matériel et méthodes.....	13
1. Plan expérimental.....	13
2. Définition de la population	13
3. Données recueillies	14
4. Recherche de l'envahissement médullaire.....	15
5. Analyses statistiques.....	16
6. Considérations éthiques	16
Résultats.....	18
1. Les caractéristiques des patients au diagnostic initial de cancer du sein.....	18
2. Les caractéristiques des patients au diagnostic de l'envahissement médullaire.	19
3. Traitement par paclitaxel et réponse à la chimiothérapie.....	22
4. La tolérance de la chimiothérapie.	27
Discussion	28
Conclusion et mise en perspective des résultats	33
Bibliographie.....	35
Annexes	42

Introduction

1. Le cancer du sein

a) Epidémiologie

Malgré une diminution de l'incidence entre 2005 et 2012, le cancer du sein reste le premier cancer chez la femme en France avec 58 968 nouveaux cas estimés en 2017. Il est également la première cause de mortalité par cancer chez la femme avec 11 883 décès estimés en 2017 (1) et reste donc un problème majeur de santé publique.

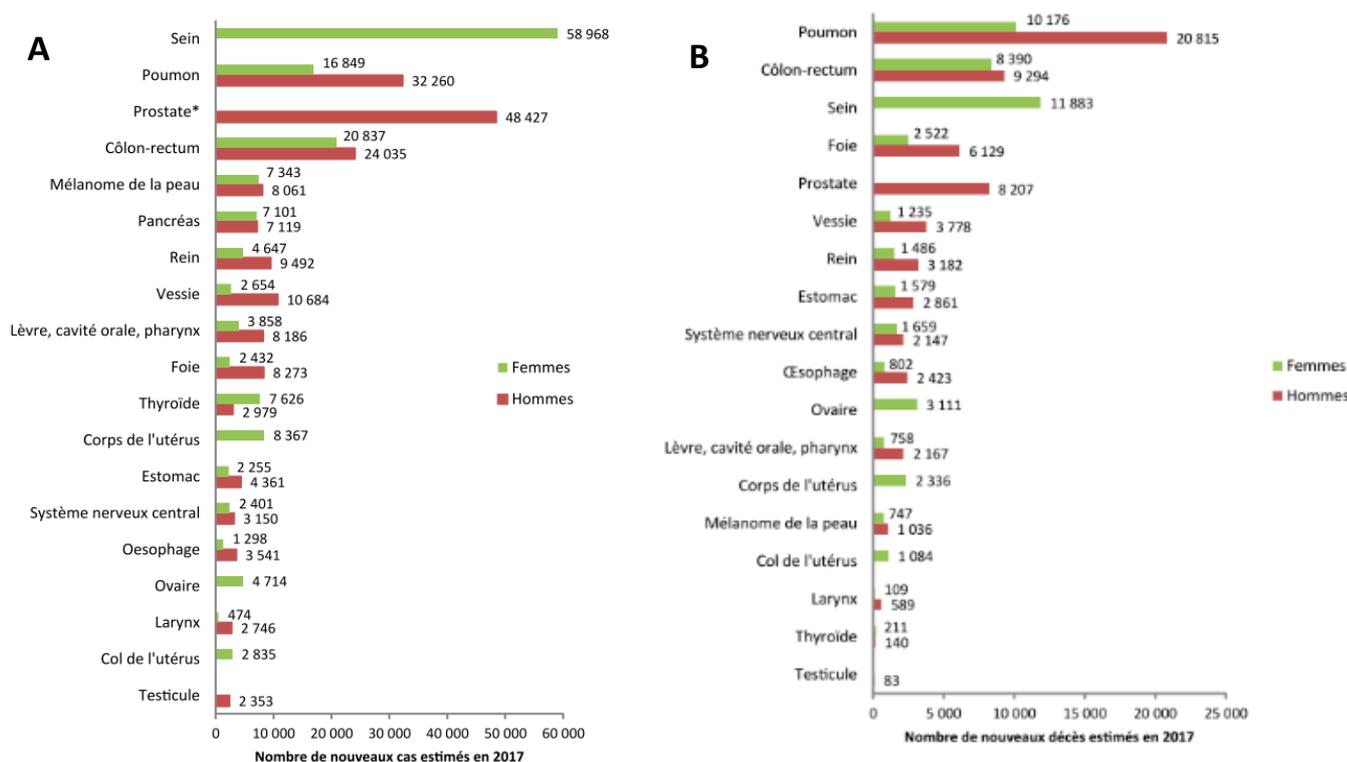


Figure 1 _ Classement des tumeurs solides par incidence (A) et mortalité (B) estimée en 2017 en France métropolitaine selon le sexe (1)

Source : Partenariat Francim/HCL/Santé publique France/INCa (Jéhannin-Ligier K, 2017). Traitement : INCa 2017

Au diagnostic, la majorité des cancers du sein sont localisés (59%), contre 29% diagnostiqués à un stade régional et 13% à un stade avancé (1).

En France, la survie nette à 5 ans standardisée sur l'âge, tous stades confondus, est estimée à 87% (1).

b) Histologie

D'après la classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2012, on distingue différentes entités au sein des cancers du sein (2).

Tout d'abord, il faut différencier les cancers du sein in situ des cancers du sein infiltrants. Les cancers in situ correspondent à une prolifération de cellules malignes développées au dépens des canaux ou des lobules, sans rupture de la membrane basale, et donc ne comportant pas de risque théorique de dissémination. Contrairement aux carcinomes infiltrants qui correspondent à une prolifération tumorale dépassant la membrane basale. Les carcinomes infiltrants représentent 80% des cancers du sein.

Le carcinome canalaire infiltrant (CCI) représente plus de 70 % des carcinomes infiltrants. Suite à la nouvelle classification OMS le terme de CCI a été remplacé par l'appellation de carcinome infiltrant sans autre indication (SAI), ou de type non spécifique (TNS). Le deuxième type tumoral le plus fréquent est le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) qui représente 10 à 12 % des cancers infiltrants (3). Les autres formes histologiques, plus rares, ne seront pas développées ici.

c) Facteurs pronostiques

Plusieurs critères clinico-pathologiques sont utilisés pour déterminer le pronostic d'un cancer du sein, et ainsi discuter l'intérêt d'un traitement adjuvant, dans l'objectif de diminuer le risque de récurrence et de décès.

1. Facteurs pronostiques de 1^{ère} génération

- L'âge : Un âge au diagnostic ≤ 40 ans est associé à des taux de rechute et de mortalité plus élevés que ceux rapportés en population générale (4). En effet, les cancers du sein survenant chez des femmes très jeunes correspondent le plus souvent à des formes avancées au diagnostic et agressives (5,6).
- La taille tumorale : La taille de la tumeur est corrélée au risque d'envahissement ganglionnaire et à la survie (7,8). Après examen anatomopathologique de la pièce chirurgicale, le statut « pT » de la tumeur est déterminé, selon la

classification histopathologique de l'AJCC (American Joint Committee on Cancer). (cf. *Tableau 1 _ Classification pTNM (pathological Tumor Node Metastasis) des cancers du sein par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018*).

- Le statut ganglionnaire : De même, l'atteinte ganglionnaire est un facteur pronostique indépendant dans le cancer du sein (7). Il existe une corrélation entre la présence d'un envahissement ganglionnaire, le nombre de ganglions axillaires envahis et la diminution de la survie globale (SG) (8,9).
- L'atteinte métastatique : Près de 30% des patients atteints d'un cancer du sein auront une récurrence métastatique (10,11). Le délai entre la prise en charge initiale et la récurrence varie fortement selon les facteurs histopronostiques de la tumeur. Le pic d'incidence des récurrences se situe habituellement entre la première et la deuxième année de suivi (10). Cependant, dans le cas des cancers sur-exprimant les récepteurs aux œstrogènes, la récurrence peut être plus tardive, allant jusqu'à 20 à 25 ans après le diagnostic initial (12). L'os est le site métastatique le plus fréquent lors des rechutes de cancer du sein, excepté dans les sous-types moléculaire basal-like (13,14).

Contrairement au cancer du sein localisé, l'atteinte métastatique est considérée comme incurable. La survie relative à 5 ans passe de 98,6% pour les cancers localisés à 24,3% pour les cancers du sein métastatique (15). Cependant, avec l'arrivée de nouvelles thérapeutiques ces dernières années et la prolongation de la survie sous traitement, le concept de cancer du sein métastatique en tant que maladie chronique émerge. Les objectifs du traitement dans le cadre de la prise en charge d'un cancer métastatique sont donc multiples : retarder la progression du cancer, réduire les symptômes secondaires à l'évolution carcinologique et améliorer la qualité de vie des patients (16).

T Extension locale	
Tx	La tumeur primitive ne peut pas être évaluée
T0	La tumeur primitive n'est pas palpable
Tis	Carcinome in situ
T1	Tumeur ≤ 2 cm
T1mic	≤ 1 mm
T1a	1 mm < T ≤ 5 mm
T1b	5 mm < T ≤ 1 cm
T1c	1 cm < T ≤ 2 cm
T2	2 cm < T ≤ 5 cm
T3	T > 5 cm
T4	Quelle que soit sa taille, avec une extension directe soit à la paroi thoracique (a), soit à la peau (b)
T4a	Extension à la paroi thoracique en excluant le muscle pectoral
T4b	Œdème ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation
T4c	T4a + t4b
T4d	Cancer inflammatoire
N Extension régionale – Ganglions	
Nx	L'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué
N0	Absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique
N1	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1mi	Micrométastases > 0,2 mm et ≤ 2 mm
N1a	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires
N1b	Envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N1c	Envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique (pn1a + pn1b)
N2	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N2a	Envahissement de 4 à 9 ganglions axillaires avec au moins un amas cellulaire > 2 mm
N2b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects, en l'absence d'envahissement ganglionnaire axillaire
N3	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires ou envahissement des ganglions sous-claviculaires (niveau III axillaire) ou envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique ou envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux
N3a	Envahissement d'au moins 10 ganglions axillaires (avec au moins un amas cellulaire > 2 mm) ou envahissement des ganglions sous-claviculaires
N3b	Envahissement des ganglions mammaires internes homolatéraux suspects avec envahissement ganglionnaire axillaire ou envahissement de plus de 3 ganglions axillaires et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique
N3c	Envahissement des ganglions sus-claviculaires homolatéraux

M Extension à distance – Métastases	
Mx	La présence de métastases à distance ne peut être évaluée
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance (cellules tumorales dans les ganglions sus-claviculaires = métastase)

Tableau 1 _ Classification pTNM (pathological Tumor Node Metastasis) des cancers du sein par l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2018

Stade	Tumeur (T)	Ganglions (N)	Métastases (M)
0	Tis	N0	M0
IA	T1(y compris T1mi)	N0	M0
IB	T0,T1	N1mi	M0
IIA	T0, T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0, T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
IIIC	Tous T	N3	M0
IV	Tous T	Tous N	M1

Tableau 2 _ Classification par stade des tumeurs par l'AJCC, 8^{ème} édition.(17)

- Le grade histopronostique de Scarff Bloom et Richardson (SBR) modifié par Elston et Ellis : Le grade SBR comprend 3 grades (I, II et III). Il est obtenu par l'addition de trois critères : l'architecture, les atypies cytonucléaires et le nombre de mitoses (cf. *Tableau 3 _ Le grade histologique « Scarff Bloom et Richardson » (SBR) modifié*). Plus le grade SBR est élevé, plus la tumeur est agressive et de moins bon pronostic (18). D'après Genestie et al., l'index mitotique serait le critère le plus important de ce grade, et le seul facteur pronostique significatif sur la survie à 5 ans (19).
- Le statut des récepteurs hormonaux (RH) : Dans le cancer du sein, deux récepteurs hormonaux sont particulièrement importants : les récepteurs aux œstrogènes (RE) et les récepteurs à la progestérone (RP). La positivité des RH est un critère pronostique mais également prédictif de la réponse à

l'hormonothérapie. En outre, le pourcentage de cellules marquées est un facteur pronostique et prédictif (20).

Le RE est un récepteur hormonal qui agit comme facteur de transcription au sein de la cellule. Deux isoformes du RE ont été identifiés : RE α et RE β , encodés par 2 gènes distincts ESR1 et ESR2, respectivement. Environ 60-70% des cancers du sein ont des RE positifs (21).

Certaines études suggèrent que le rôle pronostique du RP est moins important que le RE. Cependant, la positivité des RP est également considérée comme un facteur pronostique et prédictif. En effet, les patients ayant une tumeur RE+ / RP- auraient un moins bon pronostic que les tumeurs RE+ / RP+ (20,22) et répondraient moins bien à l'hormonothérapie (20).

- Le statut HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor-2) : HER2 est un récepteur transmembranaire possédant une activité tyrosine kinase. Il appartient à la famille des récepteurs de type HER. Cette famille joue un rôle important dans la croissance cellulaire normale et le développement tissulaire, et peut être impliquée dans le développement des cancers (23).
Il existe une amplification et / ou une surexpression de HER2 dans 12 à 20% des cancers du sein infiltrant (24). Les tumeurs avec amplification et/ou surexpression de HER2 sont associées à un pronostic défavorable (25), caractérisant des tumeurs avec une taille et un grade SBR plus élevés, une atteinte ganglionnaire plus fréquente (26). Le statut HER2, indépendamment de son rôle pronostique, est un facteur prédictif de réponse aux thérapies anti-HER2, tel que le trastuzumab qui permet de réduire la mortalité d'environ 30%, en administration adjuvante (27).
- Les embolies vasculaires : la présence d'une invasion vasculaire péri-tumorale (au niveau des vaisseaux sanguins ou lymphatiques) est corrélée à une augmentation du risque de récurrence locale et à une diminution de la survie (28).

Architecture (= Proportion de structures tubulo-glandulaires sur l'ensemble de la tumeur)	Atypies cytonucléaires (partie de la tumeur comprenant le plus de pléomorphisme nucléaire)	Nombre de mitoses (contingent le plus prolifératif)
1 Bien différenciée (> 75%)	1 Noyaux réguliers entre eux et de taille < 2 fois la taille de noyaux de cellules normales	1 0 à 9 mitoses
2 Moyennement différenciée (10 - 75%)	2 Atypies modérées	2 10 à 18 mitoses
3 Peu différenciée (< 10%)	3 Noyaux irréguliers avec anisocaryose ou de taille > à 3 fois celle de noyaux normaux, avec nucléoles proéminents.	3 > 18 mitoses
L'addition des 3 critères permet de déterminer le grade SBR :		
Grade I : 3, 4 ou 5 (tumeur bien différenciée)		
Grade II : 6 ou 7 (tumeur moyennement différenciée)		
Grade III : 8 ou 9 (tumeur peu différenciée)		

Tableau 3 _ Le grade histologique « Scarff Bloom et Richardson » (SBR) modifié

2. Facteurs pronostiques de 2^{ème} génération

- Le Ki-67 : la prolifération tumorale est un élément à prendre en compte pour évaluer l'agressivité d'une tumeur et donc aider à la décision de prescription de chimiothérapie. L'outil utilisé pour évaluer la prolifération tumorale est un test d'immunohistochimie (IHC), le Ki67. Il évalue le nombre de cellules en cycle. Actuellement, l'index de prolifération demeure important uniquement pour les tumeurs avec des récepteurs hormonaux positifs. En effet, les tumeurs HER2 positives ou triples négatives bénéficient toujours d'une chimiothérapie adjuvante (3).
- L'urokinase activatrice du plasminogène (uPA) et l'inhibiteur 1 de l'activateur du plasminogène (PAI-1) : uPA et PAI-1 sont des protéines impliquées dans l'hémostase. L'uPA est produite, outre dans les tumeurs, par les fibroblastes, les monocytes, les polynucléaires neutrophiles et les cellules épithéliales. Elle induit la conversion du plasminogène en plasmine, sa forme active, après fixation à son récepteur (uPAR). Au niveau tumoral, la plasmine va dégrader

les composants de la matrice extracellulaire (laminine, fibronectine...) et est capable d'activer les métalloprotéases, impliquées également dans la dégradation de la matrice extracellulaire. L'uPA participe ainsi à la migration des cellules tumorales et donc au processus métastatique. PAI-1 est l'inhibiteur majeur de l'uPA. Il va contribuer à l'activation du plasminogène par accélération du turnover de l'uPAR qui, après internalisation, est recyclé à la surface cellulaire (29). Les biomarqueurs uPA / PAI-1 ont une valeur pronostique indépendante de la taille tumorale, du grade et des récepteurs hormonaux. Plusieurs études ont rapporté une diminution de la survie sans récurrence et de la survie globale chez des patientes présentant des taux élevés de l'uPA et de PAI-1. Ces marqueurs sont également des facteurs prédictifs de la réponse à la chimiothérapie adjuvante et à l'hormonothérapie adjuvante par tamoxifène (29).

3. Facteurs pronostiques de 3^{ème} génération : les signatures moléculaires

Les progrès technologiques réalisés au cours des 20 dernières années, avec le développement de techniques génomiques à haut débit comme les puces à ADN, ont permis d'ajouter une caractérisation moléculaire aux cancers du sein et ainsi de déterminer une nouvelle classification des cancers du sein : la classification intrinsèque de Perou et Sorlie (30).

Cette classification distingue 4 groupes principaux de tumeurs du sein : Luminal A, Luminal B, Basal-like, et HER2 enrichi.

Le profil luminal A correspond à des cancers généralement de bas grade, exprimant des récepteurs hormonaux (RE et/ou RP) et d'évolution plutôt favorable.

Le profil luminal B exprime plus de gènes de prolifération et éventuellement HER2, il présente un certain degré d'instabilité génomique.

Le profil HER2 enrichi correspond aux tumeurs surexprimant HER2 sans activation des récepteurs hormonaux, elles sont souvent très prolifératives et plus ou moins instables.

Enfin, le profil basal est défini par les tumeurs n'exprimant ni les récepteurs hormonaux (RE et RP), ni HER2 (triples négatives). Contrairement aux cancers luminaux, ils sont de haut grade et de mauvais pronostic (3).

Le sous-type moléculaire est également un facteur pronostique significatif au cours de l'évolution métastatique. La survie médiane lors d'une atteinte métastatique variant de 2,2 ans pour un profil luminal A à 0,5 ans pour un profil basal like (14).

2. L'envahissement médullaire

a) Définition

L'envahissement médullaire (EM) correspond à une infiltration de la moelle osseuse par des cellules malignes. Dans le cas des envahissements médullaires secondaires aux cancers solides, la moelle osseuse est envahie par des cellules extra-hématopoïétiques (31). Chez l'adulte, les 4 cancers solides les plus fréquemment à l'origine d'un envahissement médullaire sont le sarcome d'Ewing, le cancer du sein, le rhabdomyosarcome et le cancer de la prostate (32).

La prolifération des cellules néoplasiques au sein de la moelle osseuse va entraîner une insuffisance médullaire par un défaut de production des cellules matures myéloïdes. Cela implique une double conséquence, d'une part un déficit en cellules sanguines provenant de la moelle (hématies, polynucléaires et plaquettes), et d'autre part l'absence de signe de régénération, notamment l'absence de réticulocytes dans le sang (31,32).

b) Méthode diagnostique

Le Gold Standard pour le diagnostic de l'envahissement médullaire est l'analyse du tissu médullaire, soit par myélogramme (étude cytologique), soit par biopsie ostéo-médullaire (BOM) (étude histologique), qui va permettre la mise en évidence de cellules néoplasiques au sein du tissu myéloïde (32).

Cependant, dans le cas d'une suspicion d'envahissement médullaire par une tumeur solide ces examens invasifs ne sont pas toujours réalisés en pratique courante. La

présence de stigmates biologiques secondaires à l'envahissement médullaire, tels que l'érythromyélie et les cytopénies permettent d'évoquer le diagnostic d'envahissement médullaire sur le bilan biologique. En effet, d'après l'étude de Kopp et al. le frottis sanguin a une sensibilité de 75% dans la détection de l'envahissement médullaire (33).

c) Pronostic

Les patients atteints d'un envahissement médullaire ont un pronostic plus sombre. Cela est en partie lié au fait que les cancers se compliquant d'envahissement médullaire sont souvent plus prolifératifs (34).

Dans l'étude de Hung et al. l'état général conservé (OMS 0 ou 1), un taux de plaquettes supérieur à 50 000/mm³ et le fait de bénéficier d'un traitement systémique étaient les principaux facteurs significativement associés à une survie plus longue. La survie médiane passant de 173 jours chez les patients ayant 2 à 3 de ces facteurs à 33 jours chez les patients n'en ayant qu'un seul ou aucun (35).

d) Envahissement médullaire dans le cancer du sein

L'envahissement médullaire dans les cancers du sein n'est pas un évènement rare. En effet, l'étude de Braun et al. retrouvait la présence de micrométastases occultes au sein de la moelle osseuse chez près d'un tiers des patientes atteintes d'un cancer du sein localisé (stade I à III), en prise en charge initiale. Bien qu'asymptomatique et sans retentissement sur la fonction médullaire, cette atteinte micrométastatique dès les stades précoces est un facteur indépendant de mauvais pronostic (36).

Malgré une incidence élevée de micrométastases de la moelle osseuse, la présence d'un envahissement médullaire cliniquement symptomatique est un évènement rare au cours de l'évolution du cancer du sein. Il concernait moins de 0,2% des patients dans l'étude de Kopp et al. (33).

A ce jour, nous avons peu de données concernant l'évolution des cancers du sein compliqués d'un envahissement médullaire et aucun protocole thérapeutique n'est

clairement établi. Différentes options sont possibles : chimiothérapie, hormonothérapie, abstention thérapeutique, par corrélation avec le traitement des autres sites métastatiques plus habituellement rencontrés.

Néanmoins, du fait de l'insuffisance médullaire inéluctable à l'envahissement médullaire symptomatique, l'administration d'un traitement symptomatique peut s'avérer compliquée et nécessiter des adaptations posologiques.

Sur le Centre François Baclesse, le protocole de chimiothérapie habituellement administré dans les cas de cancer du sein avec envahissement médullaire symptomatique est le paclitaxel, sur un mode hebdomadaire.

3. Le paclitaxel

La chimiothérapie est l'une des options de traitement pour de nombreux patients présentant une évolution métastatique. Plusieurs traitements ont été évalués dans ce domaine, les anthracyclines et les taxanes sont considérés comme étant les plus efficaces (11).

Lors de l'évolution métastatique, le choix du traitement se fera en fonction de l'état général du patient, des précédentes lignes de traitement reçues et des toxicités propres à chaque molécule (37). Ainsi, la majorité des patients présentant une récurrence aura déjà été exposée aux anthracyclines lors de la prise en charge du cancer localisé. La réintroduction d'anthracyclines est généralement évitée, en partie du fait de leur dose limitante liée à leur cardiotoxicité (38). Les taxanes restent donc une option de choix dans la prise en charge du cancer du sein métastatique. Le paclitaxel est habituellement préféré au docetaxel car moins hématotoxique (39). De plus, plusieurs études rapportent l'efficacité d'une réintroduction du paclitaxel (40,41).

Le paclitaxel est un poison du fuseau mitotique, il inhibe la dépolymérisation des microtubules, entraînant ainsi un blocage du cycle cellulaire en mitose et donc une mort cellulaire (42).

Les principaux effets indésirables du paclitaxel sont l'hématotoxicité, l'alopécie, la neuropathie périphérique, les arthralgies et les nausées et vomissements. Le

paclitaxel est fréquemment prescrit sur un mode hebdomadaire afin d'en améliorer sa tolérance hématologique (43). En effet, peu de toxicités graves surviennent lors de l'administration de paclitaxel hebdomadaire : 13% de neutropénie de grade 3-4 et 3% d'épisodes infectieux (43).

4. Les objectifs de notre étude

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer la survie globale sous paclitaxel des patients suivis pour un cancer du sein compliqué d'un envahissement médullaire symptomatique.

Les objectifs secondaires étaient d'évaluer la survie sans progression sous paclitaxel, la tolérance de la chimiothérapie et enfin de déterminer les facteurs pronostiques.

Matériel et méthodes

1. Plan expérimental

Nous avons réalisé une étude descriptive, monocentrique sur le Centre François Baclesse de Caen, constituée rétrospectivement avec recueil des données cliniques, paracliniques et des traitements reçus à partir du dossier médical.

2. Définition de la population

Les patients étaient sélectionnés à partir du logiciel CHIMIO®. La période d'inclusion des patients s'étendait de janvier 2014 à mai 2018. Tous les dossiers des patients ayant reçu une chimiothérapie par paclitaxel pour un cancer du sein métastatique ont été étudiés, à la recherche d'un envahissement médullaire symptomatique. Les patients ayant reçu une chimiothérapie par paclitaxel avant janvier 2014 n'ont pu être pris en compte car le logiciel CHIMIO® n'était pas encore employé sur le Centre François Baclesse. La période de suivi des patients s'est étendue du diagnostic de cancer du sein à juillet 2019.

Les critères d'éligibilité étaient les suivants :

- Patient âgé de plus de 18 ans
- Ayant reçu une chimiothérapie par paclitaxel sur le Centre François Baclesse, entre janvier 2014 et mai 2018
- Dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein compliqué d'un envahissement médullaire symptomatique
- L'envahissement médullaire devait être prouvé
 - soit par *une preuve directe*, par prélèvement médullaire (myélogramme ou biopsie ostéo-médullaire),
 - soit par *des signes indirects*, par le bilan biologique et le frottis sanguin qui retrouvaient des signes d'envahissement médullaire.
- Ayant reçu une chimiothérapie par paclitaxel, qui pouvait avoir été associée à une thérapie ciblée par trastuzumab et/ou pertuzumab, dans le cadre de la prise

en charge du cancer du sein avec envahissement médullaire. Les patients devaient avoir reçu au moins une injection de chimiothérapie pour être inclus.

Les critères de non-inclusion comprenaient :

- La présence d'un envahissement médullaire non symptomatique, c'est-à-dire qui avait pu être prouvé sur un prélèvement médullaire mais sans retentissement biologique
- Les patients ayant reçu un traitement oncologique autre que le paclitaxel dans le cadre du traitement de l'envahissement médullaire symptomatique
- Les perturbations du bilan biologique, avec cytopénie et myélémie, expliquées par une autre cause qu'un envahissement médullaire : épisodes infectieux récents, régénérations médullaires (aplasies post-chimiothérapie, traitement par facteurs de croissance, ...).

Tous les patients répondant aux critères d'éligibilité ont été inclus dans la population d'analyse.

3. Données recueillies

Les données recueillies étaient les suivantes :

- *Les caractéristiques cliniques du patient* : âge, sexe, état général défini par le score OMS (Organisation Mondiale de la Santé) (*cf. Annexe 1 _ Evaluation de l'état général, échelle de l'OMS.*) au diagnostic du cancer du sein et au cours de son évolution (au stade métastatique et au stade de l'envahissement médullaire symptomatique), la date de décès ou de dernières nouvelles.
- *Les caractéristiques de la tumeur* : la date de diagnostic du cancer, le type histologique, les facteurs histopronostiques (le statut des récepteurs hormonaux, le statut HER2, le grade histologique de Scarff, Bloom et Richardson (SBR) de la tumeur initiale, le Ki67 de la tumeur initiale, l'index mitotique de la tumeur initiale, la présence ou non d'embolies vasculaires), et le statut TNM initial. La positivité du statut HER2 était définie selon les critères du Groupe d'Etudes des Facteurs Pronostiques Immunohistochimiques dans le

Cancer du Sein (GEFPICS) (44). La positivité des récepteurs hormonaux était retenue pour un seuil de positivité $\geq 10\%$ tel que défini en France (45).

- *Les caractéristiques concernant l'évolution métastatique* : la date de diagnostic de l'évolution métastatique, les sites métastatiques.
- *Les caractéristiques concernant l'envahissement médullaire* : la date de diagnostic de l'envahissement médullaire, la méthode ayant permis le diagnostic de l'envahissement médullaire (biologie, cytologie ou histologie), la présence d'une ou plusieurs cytopénie(s) associée(s) (anémie, neutropénie, lymphopénie, thrombopénie), au diagnostic de l'envahissement médullaire et leur évolution au cours du traitement, définie(s) selon les grades CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) version 5.0 (46) (*cf. Annexe 2 _ Définitions des grades CTCAE de l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie. (46)*), les taux d'érythroblastémie et de myélémie au diagnostic de l'envahissement médullaire et leur évolution au cours du traitement.
- *Le traitement reçu* : Les traitements oncologiques reçus au cours de la maladie métastatique avant la chimiothérapie par paclitaxel, le type de schéma d'administration du paclitaxel, le nombre de cures reçues, la réalisation ou non d'une adaptation posologique initiale, l'administration de facteurs de croissance (érythropoïétine (EPO) ou Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF)) au cours de la chimiothérapie par paclitaxel, la réalisation de transfusion de concentrés globulaires rouges (CGR) ou de plaquettes au cours de la chimiothérapie par paclitaxel, la survenue de complications graves secondaires à la chimiothérapie (neutropénie fébrile, syndrome hémorragique) et la date de progression.

4. Recherche de l'envahissement médullaire

Les patients suivis pour un cancer du sein étaient inclus dans l'analyse s'ils présentaient un envahissement médullaire symptomatique. Celui-ci devait être confirmé soit par prélèvement médullaire (myélogramme ou BOM), soit par le bilan

biologique qui retrouvait une érythromyélocytose, en l'absence d'autres facteurs expliquant ces anomalies (facteurs de croissance, syndrome infectieux, hémopathies).

Le bilan biologique réalisé avant la première cure de paclitaxel devait retrouver au minimum une cytopénie, définie selon les critères CTCAE version 5.0, confirmant l'atteinte symptomatique de l'envahissement médullaire.

5. Analyses statistiques

Le critère de jugement principal : la *survie globale* était définie par le délai entre le diagnostic d'envahissement médullaire et la survenue du décès ou de la fin de suivi.

La *survie sans progression* sous paclitaxel, critère de jugement secondaire, était définie par le délai entre l'initiation du paclitaxel et la survenue d'une progression ou du décès du patient. La progression correspondait à une progression biologique et/ou à l'imagerie ayant conduit à un changement de ligne thérapeutique.

Nous avons étudié l'impact des différents éléments clinico-biologiques recueillis sur la survie globale, afin de rechercher des facteurs pronostiques.

Pour la description des variables, les données sont présentées en moyenne avec leur écart-type, les délais médians sont donnés avec les intervalles de confiance (IC) à 95% pour les variables quantitatives, et en effectifs (pourcentage) pour les variables qualitatives. Les analyses de survie ont été réalisées par la méthode de Kaplan-Meier.

Vu le faible effectif de 26 patients, nous avons préféré utiliser des tests non paramétriques : test de log-rank pour les différences de courbes de Kaplan-Meier et les médianes de survies, le test exact de Fischer pour les variables catégorielles, le test de Kruskal-Wallis pour les variables continues.

6. Considérations éthiques

L'étude a été réalisée avec le soutien de la délégation à la recherche clinique et à l'innovation du Centre François Baclesse.

Conformément à la réglementation portant sur les recherches n'impliquant pas la personne humaine (recherche sur données existantes), le Centre François Baclesse, promoteur de l'étude, ayant fait l'objet d'une déclaration de mise en conformité à la MR-003, une inscription au registre du CIL a été réalisée pour cette étude. La non-opposition des patients à l'utilisation des données a été recherchée après vérification du statut vital. L'ensemble des données a été anonymisé pour l'analyse statistique.

Résultats

1. Les caractéristiques des patients au diagnostic initial de cancer du sein.

Entre janvier 2014 et mai 2018, 465 patients ont reçu une chimiothérapie par paclitaxel +/- associé au trastuzumab et pertuzumab, dans le cadre de la prise en charge d'un cancer du sein métastatique. Parmi ces patients, 26 présentaient un envahissement médullaire symptomatique, tel que défini précédemment. Les caractéristiques initiales des patients sont résumées dans le tableau 4 (cf. *Tableau 4 _ Les caractéristiques des patients au diagnostic initial de cancer du sein*).

L'âge médian au diagnostic était de 63 ans (variant de 36 à 77 ans). Dix patients présentaient un cancer d'emblée métastatique, et parmi eux 4 patients avaient un envahissement médullaire dès le diagnostic initial de cancer du sein. L'histologie la plus représentée était le carcinome canalaire infiltrant (N=15), 9 patients avaient un carcinome lobulaire infiltrant. 89% des tumeurs avaient des récepteurs hormonaux positifs. HER2 était surexprimé chez 2 patients. Deux patients avaient des tumeurs triples négatives. La majorité des tumeurs (65%) étaient de grade SBR 2 contre 23% de grade SBR 3 et 12% de grade SBR 1.

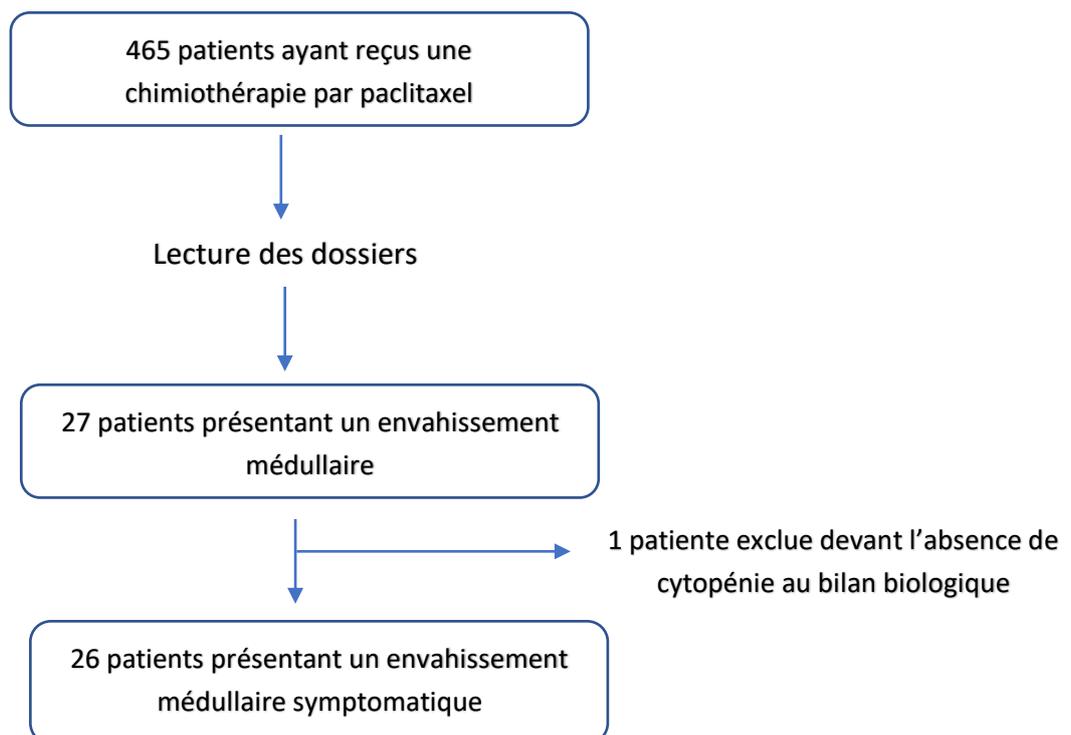


Figure 2 _ Flow-chart

Patients		100% (N = 26)
Sexe	Femme	96% (N=25)
	Homme	4% (N=1)
Age moyen au diagnostic d'envahissement médullaire		63 ans (variant de 36 à 77 ans)
Au diagnostic du cancer		
Stade	Stade I	4% (N=1)
	Stade II	23% (N=6)
	Stade III	35% (N=9)
	Stade IV	38% (N=10)
	dont EM d'emblée	15% (N=4)
Histologie	Canalaire	58% (N=15)
	Lobulaire	35% (N=9)
	Autre	8% (N=2)
Phénotype	Triple négatif	8% (N=2)
	RH + / HER2 +	4% (N=1)
	RH - / HER2 +	4% (N=1)
	RH + / HER2 -	77% (N=20)
	RH + / HER2 inconnu	8% (N=2)
Grade histologique (SBR)	Grade 1	12% (N=3)
	Grade 2	65% (N=17)
	Grade 3	23% (N=6)

Tableau 4 _ Les caractéristiques des patients au diagnostic initial de cancer du sein

2. Les caractéristiques des patients au diagnostic de l'envahissement médullaire.

Les caractéristiques des patients au moment du diagnostic de l'EM sont résumées dans le tableau 5 (cf. *Tableau 5 _ Les caractéristiques des patients au diagnostic de l'envahissement médullaire*). Le diagnostic d'EM a été fait dans 73% des cas sur les résultats du bilan biologique et du frottis sanguin. Le délai médian entre le diagnostic de cancer du sein et le diagnostic de l'EM était de 96,5 mois (variant de 0 à 341 mois).

L'état général était conservé (OMS 0-1) chez 62% des patients au moment du diagnostic de l'EM. Tous les patients avaient une évolution métastatique concomitante à l'envahissement médullaire, notamment au niveau osseux pour la quasi-totalité d'entre eux, avec un délai médian entre le diagnostic de métastases et l'apparition d'un envahissement médullaire symptomatique de 5,5 mois (variant de 0 à 83 mois). Une

seule patiente, dont le diagnostic d'envahissement médullaire avait été affirmé par ponction médullaire, ne présentait pas de métastases osseuses détectables à l'imagerie.

Par définition, tous les patients présentaient au minimum une cytopénie. L'anémie, présente chez tous les patients, était dans 54% des cas de grade 3. Une bicytopénie était présente chez 58% des patients, sous la forme d'une anémie et d'une thrombopénie. Cinq patients avaient une pancytopénie au diagnostic d'EMS. Au frottis sanguin, l'érythroblastémie et la myélémie étaient inférieures à 5% respectivement chez 65% et 73% des patients.

Au diagnostic de l'envahissement médullaire			
Diagnostic fait par	Myélogramme / BOM	27% (N=7)	
	Bilan biologique	73% (N=19)	
Etat général	OMS 0	12% (N=3)	
	OMS 1	50% (N=13)	
	OMS 2	23% (N=6)	
	OMS 3	15% (N=4)	
	OMS 4	0	
Délai médian entre le diagnostic du cancer du sein et l'EMS		96,5 mois	
Délai médian entre le diagnostic de métastase et l'EMS		5,5 mois	
Sites métastatiques en plus de l'EM	Os	96% (N=25)	
	Foie	35% (N=9)	
	Pleuropulmonaire	35% (N=9)	
Cytopénies	Anémie	Tous grades	100% (N=26)
		G1	15% (N=4)
		G2	31% (N=8)
		G3	54% (N=14)
		G4	0
	Thrombopénie	Tous grades	77% (N=20)
		G1	65% (N=13)
		G2	15% (N=3)
		G3	15% (N=3)
		G4	5% (N=1)
	Neutropénie	Tous grades	19% (N=5)
		G1	20% (N=1)
G2		40% (N=2)	
G3		40% (N=2)	
G4		0	
Répartition des cytopénies	Monocytopénie	23% (N=6)	
	Bicytopénie	58% (N=15)	
	Pancytopénie	19% (N=5)	
Erythromyélocytémie	< 5%	65% (N=17)	
	5-10%	12% (N=3)	
	≥ 10%	23% (N=6)	
Myélémie	< 5%	73% (N=19)	
	5-10%	19% (N=5)	
	≥ 10%	8% (N=2)	
Avec G = grade, d'après les grades CTCAE version 5.0			

Tableau 5 _ Les caractéristiques des patients au diagnostic de l'envahissement médullaire

3. Traitement par paclitaxel et réponse à la chimiothérapie

Chimiothérapie par paclitaxel

Tous les patients ont reçu au moins une administration de paclitaxel. Le schéma d'administration le plus prescrit était l'administration hebdomadaire de paclitaxel à la dose de 80 mg/m² à J1, J8, J15 et J22. Une patiente a bénéficié de l'administration concomitante de trastuzumab et de pertuzumab. Les doses initiales de chimiothérapie ont été réduites d'emblée chez 11 patients. Trente et un pour cent des patients ont reçu moins de 2 cycles de chimiothérapie. Les caractéristiques concernant la chimiothérapie sont résumées dans le *Tableau 6 _ Eléments liés à l'administration de la chimiothérapie*.

Chimiothérapie par paclitaxel		100% (N=26)
Adaptation initiale des doses de paclitaxel	Non	58% (N=15)
	Oui	42% (N=11)
Nombre de cycle de paclitaxel administré	< 2	31% (N=8)
	2 ≤ X < 4	31% (N=8)
	4 ≤ X < 6	15% (N=4)
	≥ 6	23% (N=6)
Traitements associés	EPO	38% (N=10)
	G-CSF	23% (N=6)
Nombre de lignes reçues antérieurement pour la maladie métastatique	0	42% (N=11)
	1	15% (N=4)
	2	12% (N=3)
	≥ 3 (de 3 à 8 lignes)	31% (N=8)

Tableau 6 _ Eléments liés à l'administration de la chimiothérapie

Analyse de survie

Avec un suivi médian de 101 mois, la survie médiane globale après paclitaxel était de 7,2 mois (IC95%= [2,6 ; 20,7]), la survie médiane sans progression était de 3,3 mois (IC95%= [1,6 ; 7,2]).

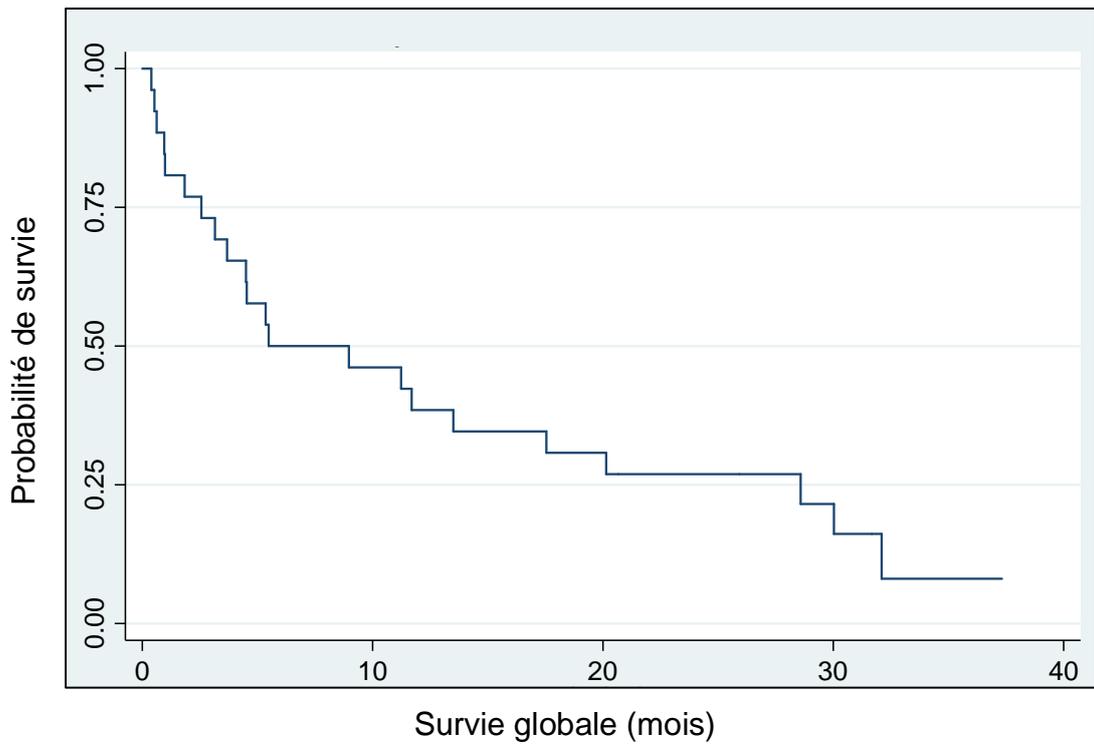


Figure 3_ Survie globale

L'analyse de Kaplan-Meier retrouve une survie globale de 7,2 mois (IC95% 2,6 – 20,7 mois).

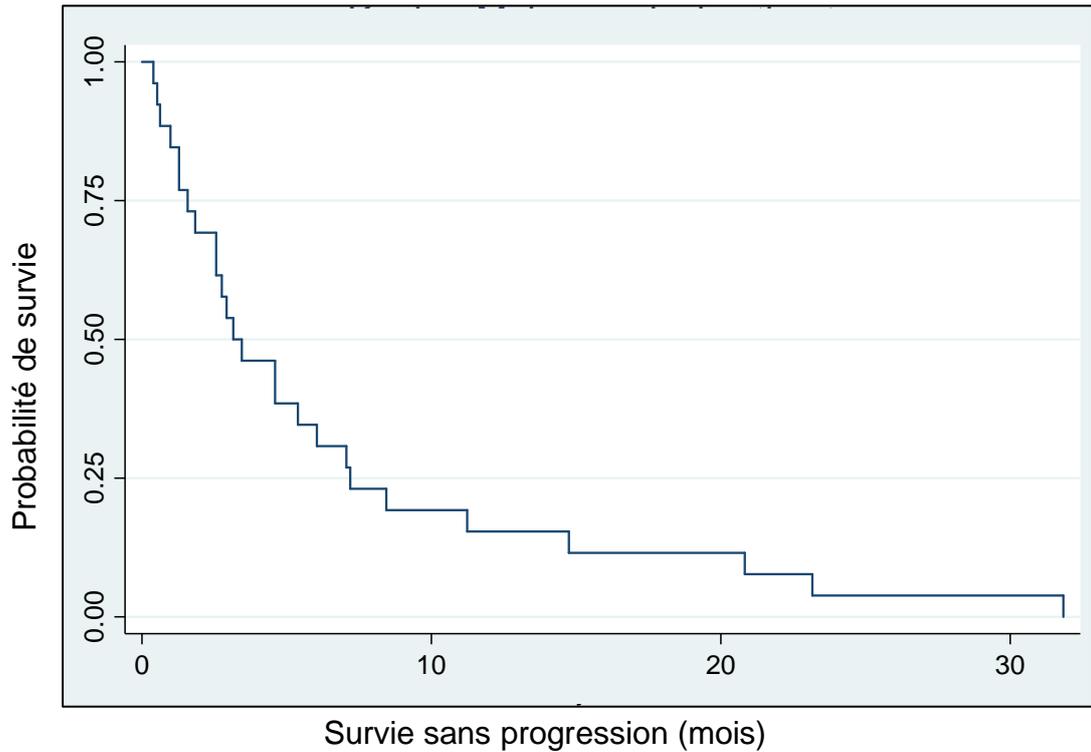


Figure 4_ Survie sans progression

L'analyse de Kaplan-Meier retrouve une survie sans progression de 3,3 mois (IC95% 1,6 – 7,2 mois).

Après analyse en sous-groupes, nous avons identifié 3 facteurs, statistiquement significatifs, associés à une meilleure survie globale :

- l'*état général* au diagnostic d'EMS : les patients OMS 0-1 avaient une survie médiane estimée à 15,5 mois (IC95%= [7,2 – 29,3]) contre 1,41 mois (IC95%= [0,62 – 4,5]) pour les patients OMS 2-3, avec $p = 0,0002$.
- le *taux de plaquettes* au diagnostic d'EMS : les patients n'ayant pas de thrombopénie avaient une survie médiane de 24,4 mois (IC95%= [13,5 – 30,0]), contre une survie médiane de 4,5 mois (IC95%= [3,1 – 20,7]) et 0,8 mois (IC95%= [0,5 – 3,2]) pour les patients ayant respectivement une thrombopénie grade 1 ou supérieur à 1, avec $p = 0,013$.
- le *taux d'érythroblastémie* au diagnostic d'EMS : les patients ayant un taux d'érythroblastémie inférieur à 5% avaient une survie de 15,5 mois (IC95%= [4,5 – 28,6]) contre 3,7 mois (IC95%= [1,4 – 8,3]) pour les patients ayant entre 5 et 10% d'érythroblastémie et 0,8 mois (IC95%= [0,5 – 2,0]) pour les patients ayant 10% ou plus d'érythroblastémie sur le frottis initial, avec $p = 0,00001$.

Les patients ayant une seule cytopénie au diagnostic d'EMS avaient tendance à avoir une survie globale améliorée (24,4 mois) par rapport à ceux présentant une bicytopénie ou une pancytopenie (4,9 mois), mais la différence n'était pas statistiquement significative ($p = 0,18$).

Le type histologique, le stade tumoral (TNM) initial, le profil phénotypique, le délai entre le diagnostic du cancer du sein et l'apparition de l'EMS, le grade initial de l'anémie, le taux initial de lymphocyte et le taux initial de myélémie n'étaient pas associés à une différence statistiquement significative.

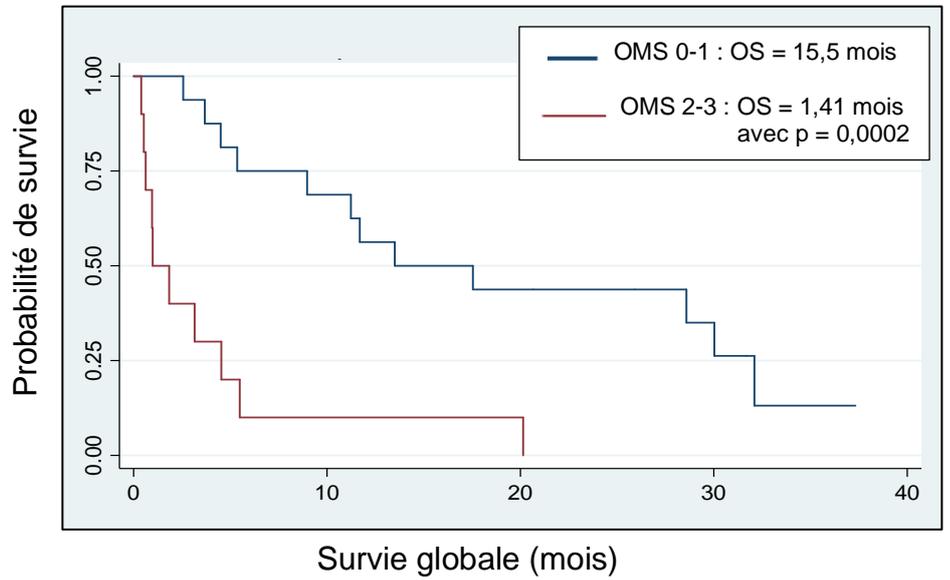
Ces différents résultats sont résumés dans le [Tableau 7 _ Analyse en sous-groupes de la survie globale, selon les facteurs clinico-biologiques](#).

De même, l'évolution des taux de myélémie et d'érythroblastémie après deux cycles de chimiothérapie n'avait pas d'impact sur la survie globale.

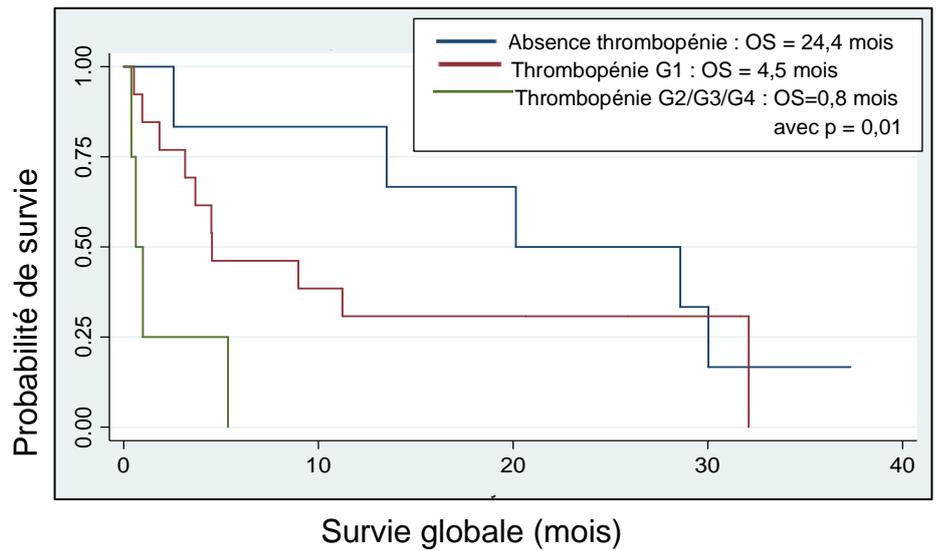
Facteur étudié		Survie médiane (en mois)	IC 95	p
Histologie	Lobulaire	17,5	3,2 – 30,0	0,25
	Canalaire	7,2	2,2 – 16,8	
Stade (TNM) au diagnostic	I/II/III	5,4	1,4 – 16,8	0,36
	IV	14,4	3,7 – 30,0	
Profil phénotypique	RE+ / RP +	4,5	1,0 – 20,6	0,70
	RE + / RP -	13,5	3,6 – 25,9	
OMS au diagnostic d'EMS	OMS 0-1	15,5	7,2 – 29,3	0,0002
	OMS 2-3	1,41	0,62 – 4,5	
Délai entre le diagnostic de cancer du sein et le diagnostic d'EMS	< 12 mois	17,5	3,6 – 30,0	0,43
	> 12 mois	5,5	1,8 – 20,1	
Nombre de cytopénie initiale	1	24,4	13,5 – 30,0	0,18
	2 / 3	4,9	1,4 – 14,6	
Anémie initiale	Grade 1	3,1	1,8 – 20,5	0,91
	Grade 2	12,4	3,2 – 21,7	
	Grade 3	7,2	3,1 – 20,7	
Taux de plaquette initial	Absence de thrombopénie	24,4	13,5 – 30,0	0,013
	Thrombopénie Grade 1	4,5	3,1 – 20,7	
	Thrombopénie Grade 2/3/4	0,8	0,5 – 3,2	
Taux de lymphocytes initial	Absence de lymphopénie	4,5	0,9 – 28,6	0,84
	Lymphopénie Grade 1	16,8	5,5 – 25,9	
	Lymphopénie Grade 2/3	6,8	4,5 – 17,5	
Taux érythroblastémie initial	< 5%	15,5	4,5 – 28,6	0,00001
	5 – 10%	3,7	1,4 – 8,3	
	10%	0,8	0,5 – 2,0	
Taux myélémie initial	< 5%	9,0	2,5 – 28,6	0,27
	5 – 10%	8,3	0,62 – 17,5	
	10%	3,15	3,15 – 3,15	

Tableau 7 _ Analyse en sous-groupes de la survie globale, selon les facteurs clinico-biologiques.

A



B



C

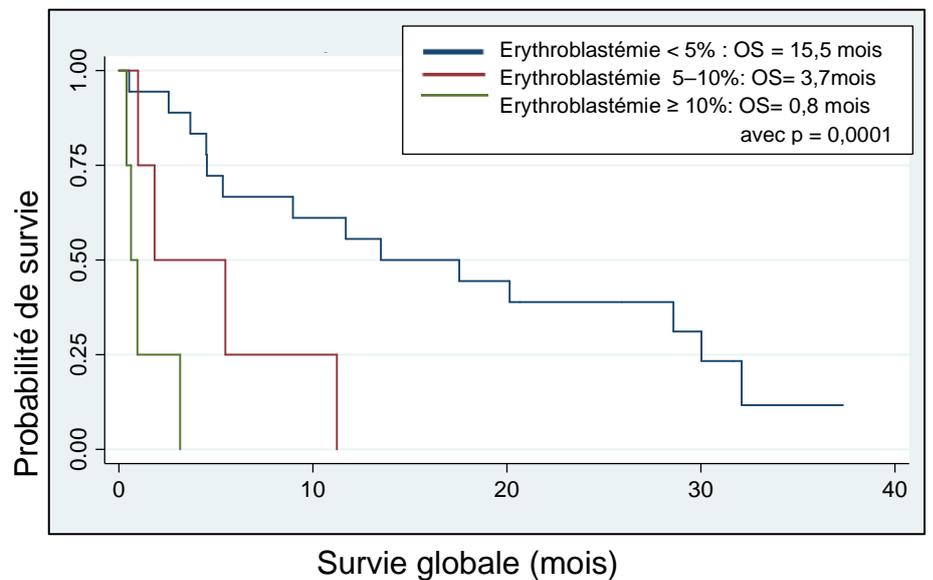


Figure 5_ Survie globale selon l'état général (A), le taux de plaquette initial (B) et le taux d'érythroblastémie initial (C).

4. La tolérance de la chimiothérapie.

Une seule patiente a présenté une neutropénie fébrile, ayant entraîné son décès. Aucun patient n'a présenté de syndrome hémorragique. Il n'a pas été noté d'augmentation significative du taux de transfusions de CGR et de plaquettes du fait de l'administration de la chimiothérapie. 38% des patients ont bénéficié d'un traitement concomitant par EPO et 23% des patients recevaient des facteurs de croissance en prophylaxie primaire de la neutropénie fébrile.

Discussion

Cette étude rétrospective monocentrique avait pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du paclitaxel dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer du sein avec EMS. Le choix de notre centre d'administrer une chimiothérapie par paclitaxel hebdomadaire est basé sur plusieurs points : l'efficacité reconnue du paclitaxel dans le traitement du cancer du sein (11) et sa bonne tolérance, notamment sur le plan hématologique avec un faible taux de myélosuppression (43).

L'analyse finale a pu être menée sur 26 patients avec un suivi médian de 101 mois. La SG après paclitaxel était de 7,2 mois (IC95% = [2,6 ; 20,7]) et la SSP de 3,3 mois (IC95% 1,6 – 7,2).

Nous avons mis en évidence 3 facteurs influençant de façon significative la survie globale : l'état général, le taux de plaquette et le taux d'érythroblastémie au diagnostic d'EMS.

L'état général conservé au diagnostic d'EMS était un facteur associé à une meilleure survie. Ce résultat, cohérent avec les résultats de Hung et al. (35), peut être expliqué par le fait que les patients présentant un état général altéré sont plus à risque de développer certaines complications (du décubitus, dénutrition, infectieuse,...).

Les études précédemment publiées concernant les EM des cancers solides retrouvaient un impact pronostic du taux de plaquettes sur la survie globale (35,47). Ainsi, l'étude de Hung et al. décrivait une survie améliorée chez les patients ayant un taux de plaquettes supérieur à 50 G/L. Dans notre étude, nous avons confirmé l'impact du taux de plaquettes au diagnostic de l'EMS sur la survie dans le cancer du sein. Celle-ci était diminuée dès l'apparition d'une thrombopénie, même de grade 1.

L'un des résultats qui a particulièrement retenu notre attention est la mise en évidence d'un lien entre la survie et le taux d'érythroblastémie initial. L'érythroblastémie et l'érythromyélocytémie sont fortement corrélés à la présence d'un EM (48). Cependant, à notre connaissance, il n'était pas décrit jusqu'à présent d'impact sur la survie du taux d'érythroblastémie. Dans notre analyse, le taux de myélocytémie n'avait pas d'influence sur la survie.

Dans notre étude, tous les patients présentaient une anémie au diagnostic d'EMS. La lignée érythrocytaire est habituellement la première des lignées atteintes en cas d'EM (33,49,50). Bien que non significatif, le nombre de lignées cellulaires atteintes par l'EM semblait également avoir un impact sur la survie globale avec une survie diminuée lorsque 2 lignées ou plus étaient atteintes. Après administration de la chimiothérapie, on notait une amélioration de l'hémogramme chez de nombreux patients. Ces observations justifient l'intérêt de la chimiothérapie dans l'objectif de restaurer la fonction médullaire, par destruction des cellules cancéreuses.

La tolérance de la chimiothérapie était acceptable, sous réserve d'une adaptation initiale des posologies pour presque la moitié des patients. En effet, aucun patient n'a manifesté de syndrome hémorragique et une seule patiente a présenté une neutropénie fébrile ayant conduit à son décès. Cependant, cette patiente était en neuvième ligne métastatique au moment de l'administration du paclitaxel et son état général s'était fortement détérioré au cours de la chimiothérapie, passant de OMS 1 à OMS 3. Il aurait donc probablement été préférable de suspendre ou d'arrêter la chimiothérapie chez cette patiente.

Les caractéristiques de la population :

Notre étude, retrouve une population similaire à celle des études publiées précédemment (33,49), avec 88% des tumeurs positives pour les récepteurs hormonaux et une association forte entre l'atteinte métastatique osseuse et le développement d'un envahissement médullaire. En effet, 96% des patients présentaient une atteinte métastatique osseuse. L'une des hypothèses avancée pour expliquer cette atteinte métastatique préférentielle du tissu osseux est le concept de cellules dormantes tumorales, secondaire au « homing » dans la niche ostéogénique (51). En effet, il est observé dans le cancer du sein, particulièrement avec les tumeurs avec RE positifs, des récurrences tumorales des années après la prise en charge initiale, suggérant que les cellules tumorales restent en dormance un certain temps au sein des niches ostéogéniques de la moelle osseuse avant de se réactiver (52,53). Ce phénomène explique également l'atteinte micrométastatique fréquente au diagnostic du cancer du sein (36). Cependant, bien que l'os soit un site métastatique fréquent

dans l'évolution du cancer du sein (54), tous les patients présentant des métastases osseuses ne vont pas pour autant développer d'EMS. Il semble donc que d'autres facteurs interviennent.

Dans notre série, comme chez Kopp et al. et Demir et al., on retrouve une forte proportion de carcinome lobulaire (33,49). En effet, nous avons 35% de carcinome lobulaire infiltrant contre un taux variant entre 10 et 12% dans la population générale des cancers du sein (3). Les carcinomes lobulaires infiltrants ont plus fréquemment des récepteurs hormonaux positifs et sont plus souvent associés aux métastases osseuses que les carcinomes canaux, ce qui peut expliquer la tendance à observer un taux de carcinome lobulaire plus important dans les populations avec EMS (55).

Comparaison de nos résultats avec les autres études

En dehors de notre étude, deux équipes japonaises rapportent l'utilisation du paclitaxel dans le traitement des cancers du sein avec EMS, avec une survie globale variant entre 4 mois et plus d'un an (56,57) pour les deux cas de patients rapportés.

Dans l'étude de Kopp et al., ayant recueilli les informations de 22 patients atteints d'EM, la survie globale était de 11 mois (IC95% 10,5 – 27,5). La chimiothérapie reçue différait entre les patients. Les deux protocoles les plus prescrits étaient l'association docetaxel – adriamycine (pour 6 patients) et l'association gemcitabine – vinorelbine (pour 5 patients). Cependant, la population décrite diffère de la nôtre. En effet, leurs patients étaient sélectionnés dès lors qu'ils présentaient un envahissement médullaire, celui-ci pouvant donc ne pas être symptomatique sur le plan hématologique. Ainsi, 3 patients n'avaient aucune cytopénie et seulement 40% des patients présentaient une thrombopénie tous grades confondus, contre 77% dans notre étude (33). Notre population paraît donc être à un stade plus avancé de l'EM, ce qui peut expliquer la différence de survie globale observée. Concernant la tolérance de la chimiothérapie, Kopp et al. rapportaient 5 cas de neutropénies fébriles et 5 cas de syndromes hémorragiques (dont trois de grade 3 et un de grade 4). Le paclitaxel hebdomadaire semble donc être mieux toléré sur le plan hématologique.

L'étude d'Ardavanis et al. décrit une série de 5 patients ayant bénéficié d'un traitement par capecitabine à faible dose (1200 mg/m² par jour, en deux prises pendant 14 jours) (58). La survie globale des patients variait entre 7 et 24 mois, sans toxicité majeure du traitement. Cependant, le faible effectif de l'échantillon ne permet pas d'extrapoler ces résultats.

Etant donné que les tumeurs à l'origine des EMS sont le plus souvent hormonosensibles, une des autres options thérapeutiques envisageable est l'hormonothérapie. Seulement quelques cas cliniques en décrivent son utilisation dans le cas d'EMS, avec une survie allant de 7 à 14 mois dans les 2 cas rapportés (59,60).

Les avantages et limites de notre étude

Ce travail de recherche est, à notre connaissance, la plus grande série de patients, ayant reçu un traitement systémique dans le cadre d'un EMS secondaire à un cancer du sein, rapportée à ce jour. De plus, dans notre étude tous les patients ont reçu la même chimiothérapie.

Cependant, notre travail présente certaines limites. Tout d'abord, lié à son caractère rétrospectif. En effet, du fait du recueil rétrospectif certaines données étaient manquantes telles que le Ki67, l'index mitotique, le statut HER2 de certaines tumeurs qui sont des facteurs pronostiques majeurs dans le cancer du sein. Concernant le diagnostic d'EM, celui-ci a été fait à la lecture des dossiers, en fonction de l'interprétation des résultats de ponction médullaire ou des bilans biologiques associés aux frottis sanguins. Il n'y a donc pas de biais d'information concernant cette donnée, de même que pour la classification des cytopénies.

L'une des autres limites est liée au faible effectif, favorisé par le caractère monocentrique de l'étude. Nos résultats sont donc à interpréter avec prudence. Cependant, bien que limité notre effectif reste comparable aux séries publiées dans la littérature.

Enfin, dans 73% des cas, les diagnostics d'EMS ont été faits sur les résultats du bilan biologique et du frottis sanguin. En effet, la présence d'une érythromyélocytose peut correspondre à un signe indirect d'EM par un cancer solide (33), après avoir éliminé

d'autres causes possibles d'érythromyélie (syndromes infectieux, régénération d'une agranulocytose ou d'une aplasie médullaire, hémorragie aigüe, syndromes myéloprolifératifs, syndromes myélodysplasiques, myélofibrose,...) (31,61). Ainsi, nous avons pris le parti d'éliminer les cas présentant des facteurs confondants tels que des régénérations cellulaires secondaires à des chimiothérapies aplasiantes, l'administration de facteurs de croissance ou la présence d'un syndrome infectieux. Nous avons ainsi pu sous-estimer les taux d'EM. L'analyse du bilan biologique associé au frottis sanguin ne correspond pas au gold standard pour confirmer le diagnostic d'EM mais cette attitude est conforme à la pratique clinique courante que l'on peut observer en oncologie (33). En effet, du fait du caractère invasif des ponctions médullaires, celles-ci sont rarement réalisées, comme on peut l'observer dans notre étude.

Conclusion et mise en perspective des résultats

L'EMS reste une atteinte rare au cours de l'évolution du cancer du sein. De plus, les patients atteints d'un envahissement médullaire sont habituellement exclus des essais thérapeutiques, du fait d'un état général altéré, des perturbations du bilan biologique,... Par conséquent, nous avons peu de données concernant les caractéristiques cliniques des patients atteints d'un EM, l'efficacité et la tolérance des traitements.

L'administration de paclitaxel hebdomadaire est une option thérapeutique efficace, avec une tolérance acceptable pour le traitement du cancer du sein avec EMS.

L'EMS reste néanmoins une évolution métastatique de mauvais pronostic.

Un bon état général (OMS 0-1), l'absence de thrombopénie et la présence d'une érythroblastémie inférieure à 5% au diagnostic de l'EMS étaient associés à une meilleure survie. Il paraît donc indispensable de bien sélectionner les patients avant l'administration d'un traitement systémique, d'autant plus dans cette population avec atteinte métastatique où l'objectif premier est le maintien de la qualité de vie des patients.

De plus, il nous paraît essentiel d'envisager la réalisation d'une ponction médullaire dès la suspicion d'EMS lorsque cela est possible. En effet, lorsque l'EMS est connu, les pratiques cliniques peuvent être adaptées : diminution des posologies afin d'améliorer la tolérance hématologique des traitements, tolérance des cytopénies avec la ré-administration des chimiothérapies malgré l'absence de résolution des cytopénies.

Dans notre étude, 88% des tumeurs avaient une positivité pour les récepteurs hormonaux. Ainsi, l'une des options thérapeutiques qui pourrait être envisagée dans cette population est l'association d'un inhibiteur de cycline dépendante kinase (CDK) 4/6 et d'une hormonothérapie. Trois traitements ont récemment été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) dans la prise en charge des cancers du sein métastatique RH+ et HER2 -, en association à l'hormonothérapie. Il s'agit du palbociclib (IBRANCE®), du ribociclib (KISQALI®) et de l'abemaciclib (VERZENIO®). Le principal effet indésirable rapporté sous palbociclib et ribociclib est la neutropénie

avec 61% de neutropénie grade 3/4, sans complications infectieuses majeures (1% de neutropénie fébrile et 3% d'infections) (62). Les autres lignées hématologiques sont également atteintes par les inhibiteurs de CDK 4/6 avec une augmentation du risque de thrombopénie tous grades confondus de 9,04 (IC 95% 3,78 – 21,63, $p < 0,0001$) et une augmentation du risque d'anémie tous grades confondus de 3,57 (IC 95% 2,65 – 4,81, $p < 0,0001$) (63). Cependant, ces trois traitements, bien qu'appartenant à la même classe thérapeutique, ont des profils de tolérance différents. En effet, les neutropénies sont moins rapportées avec l'abemaciclib (21,1% de grade 3/4) (64,65).

Concernant le palbociclib, plusieurs études in vitro ont montré que l'hématotoxicité induite par le traitement était dose-dépendante (66,67) .

De plus, l'étude de Hu et al. s'est intéressée au mécanisme de l'hématotoxicité du palbociclib. Ils ont démontré in vitro, que l'hématotoxicité était secondaire à un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 au niveau des précurseurs hématopoïétiques présents dans la moelle osseuse, s'expliquant par le mécanisme d'action des inhibiteurs de CDK 4/6. Cet effet était réversible après interruption du traitement. A l'inverse, les agents de chimiothérapie, tel que le paclitaxel, entraînent des dommages de l'ADN et une entrée en apoptose des cellules hématopoïétiques (67).

Malgré le profil hématotoxique des inhibiteurs de CDK 4/6, les études in vitro du palbociclib et clinique de l'abemaciclib laissent suggérer que les inhibiteurs de CDK 4/6 en association à l'hormonothérapie pourraient être envisagés chez des patients présentant un EMS.

Bibliographie

1. Institut National du Cancer. Les cancers en France, édition 2017.
2. Lakhani SR, Ellis IO, Schnitt SJ, Tan PH, van der Vijver MJ. World Health Organization Classification of Tumours of the breast. World Heal Organ Classif tumours. 2012;(World Heal. Organ. Classif. tumours):240 p.
3. Penault-Llorca F. Évolution de la classification des cancers du sein. Biol Aujourdhui. 2014;208(4):251–9.
4. Xiong Q, Valero V, Kau V, Kau S-W, Taylor S, Smith TL, et al. Female patients with breast carcinoma age 30 years and younger have a poor prognosis. Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc. 2001;92(10):2523–8.
5. Sidoni A, Cavaliere A, Bellezza G, Scheibel M, Bucciarelli E. Breast cancer in young women: clinicopathological features and biological specificity. Breast. 2003;12(4):247–50.
6. Zabicki K, Colbert JA, Dominguez FJ, Gadd MA, Hughes KS, Jones JL, et al. Breast cancer diagnosis in women \leq 40 versus 50 to 60 years: increasing size and stage disparity compared with older women over time. Ann Surg Oncol. 2006;13(8):1072–7.
7. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status, and survival in 24,740 breast cancer cases. Cancer. 1989;63(1):181–7.
8. Michaelson JS, Silverstein M, Sgroi D, Cheongsiatmoy, J. A. Taghian A, Powell S, Smith B. The effect of tumor size and lymph node status on breast carcinoma lethality. Cancer Interdiscip Int J Am Cancer Soc. 2003;98(10):2133–43.
9. Vinh-Hung, V. Burzykowski T, Cserni G, Voordeckers M, Van De Steene J, Storme G. Functional form of the effect of the numbers of axillary nodes on survival in early breast cancer. Int J Oncol. 2003;22(3):697–704.
10. Saphner T, Tormey DC, Gray R. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy. J Clin Oncol. 1996;14(10):2738–46.
11. O'Shaughnessy J. Extending Survival with Chemotherapy in Metastatic Breast

- Cancer. *Oncologist*. 2005;10(suppl_3):20–9.
12. Colleoni M, Sun Z, Price KN, Karlsson P, Forbes JF, Thürlimann B, et al. Annual hazard rates of recurrence for breast cancer during 24 years of follow-up: results from the international breast cancer study group trials I to V. *J Clin Oncol*. 2016;34(9):927.
 13. Press DJ, Miller ME, Liederbach E, Yao K, Huo D. De novo metastasis in breast cancer: occurrence and overall survival stratified by molecular subtype. *Clin Exp Metastasis*. 2017;34(8):457–65.
 14. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MCU, Voduc D, Speers CH, et al. Metastatic behavior of breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3271–7.
 15. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64(4):252–71.
 16. Harbeck N, Gnant M. Breast cancer. *Lancet*. 2016;6736(16):1134–50.
 17. Giuliano AE, Connolly JL, Edge SB, Mittendorf EA, Rugo HS, Solin LJ, et al. Breast Cancer-Major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(4):290–303.
 18. Le Doussal V, Tubiana-Hulin M, Friedman S, Hacene K, Spyrtos F, Brunet M. Prognostic value of histologic grade nuclear components of Scarff-Bloom-Richardson (SBR). An improved score modification based on a multivariate analysis of 1262 invasive ductal breast carcinomas. *Cancer*. 1989;64(9):1914–21.
 19. Genestie C, Zafrani B, Asselain B, Fourquet A, Rozan S, Validire P, et al. Comparison of the prognostic value of Scarff-Bloom-Richardson and Nottingham histological grades in a series of 825 cases of breast cancer: major importance of the mitotic count as a component of both grading systems. *Anticancer Res*. 1998;18(1B):571–6.
 20. Hammond MEH, Hayes DF, Dowsett M, Allred DC, Hagerty KL, Badve S, et al. American society of clinical oncology/college of american pathologists guideline

- recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(16):2784–95.
21. Calhoun BC, Collins LC. Predictive markers in breast cancer: An update on ER and HER2 testing and reporting. *Semin Diagn Pathol*. 2015;32(5):362–9.
 22. Parise CA, Bauer KR, Brown MM, Caggiano V. Breast cancer subtypes as defined by the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), and the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) among women with invasive breast cancer in California, 1999-2004. *Breast J*. 2009;15(6):593–602.
 23. Yarden Y, Sliwkowski M. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol cell Biol*. 2001;2(2):127.
 24. Rakha EA, Green AR. Molecular classification of breast cancer: what the pathologist needs to know. *Pathology*. 2017;49(2):111–9.
 25. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (80-)*. 1987;235(4785):177–82.
 26. Li J, Chen Z, Su K, Zeng J. Clinicopathological classification and traditional prognostic indicators of breast cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(7):8500–5.
 27. Romond EH, Perez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer Jr CE, Davidson NE, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005;353(16):1673-1684.
 28. Pinder SE, Ellis IO, Galea M, O'rouke S, Blamey RW, Elston CW. Pathological prognostic factors in breast cancer. III. Vascular invasion: relationship with recurrence and survival in a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1994;24(1):41–7.
 29. Lamy PJ, Romieu G, Jacot W. uPA/PAI-1: Un outil d'individualisation de la prise en charge des cancers du sein. Biologie, implications cliniques et méthodes de dosage. *Bull Cancer*. 2010;97(3):341–8.
 30. Sorlie T, Perou CM, Tibshirani R, Aas T, Geisler S, Johnsen H, et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci*. 2001;98(19):10869-10874.

31. Faculté de médecine d'Angers. (page consultée le 01/09/19). Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers, [en ligne] www.hematocell.fr/index.php/enseignement-de-lhematologie-cellulaire/63-enseignement-de-lhematologie-cellulaire-les-principales-maladies-hemat.
32. Brahmbhatt B, Parikh B, Shah M. Bone marrow involvement by metastatic solid tumors. *Gujarat Med J*. 2014;69(2):54–7.
33. Kopp H, Krauss K, Fehm T, Staebler A, Zahm J, Vogel W, et al. Symptomatic Bone Marrow Involvement in Breast Cancer - Clinical Presentation, Treatment, and Prognosis : A Single Institution Review of 22 Cases. *Anticancer Res*. 2011;31(11):4025–30.
34. Wiedswang G, Borgen E, Karesen R, Kvalheim G, Nesland JM, Qvist H, et al. Detection of isolated tumor cells in bone marrow is an independent prognostic factor in breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(18):3469–78.
35. Hung Y-S, Chou W-C, Chen T-D, Chen T-C, Wang P-N, Chang H, et al. Prognostic Factors in Adult Patients with Solid Cancers and Bone Marrow Metastases. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(1):61–7.
36. Braun S, Vogl FD, Naume B, Janni W, Osborne MP, Coombes RC, et al. A Pooled Analysis of Bone Marrow Micrometastasis in Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2005;353:793–802.
37. Dufresne A, Pivot X. Traitement du cancer du sein métastatique. *Le cancer du sein*. 2007;209–25.
38. Volkova M, Russell R. Anthracycline cardiotoxicity: prevalence, pathogenesis and treatment. *Curr Cardiol Rev*. 2011;7(4):214–20.
39. Jones S, Erban E, Overmoyer J, Budd B, Hutchins GT, Lower L, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(24):5542-5551.
40. Gradishar WJ. Taxanes for the treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Basic Clin Res*. 2012;6(1):159–71.
41. Dávalos-Félix B, De león-Cruz A, González-vela J luis, González-Guerrero juan F, Fernanda-Noriega M, Cárdenas-estrada E. Weekly Paclitaxel for

- Metastatic Breast Cancer in Patients Previously Exposed to Paclitaxel. *J Cancerol.* 2015;2:75–9.
42. U.S. Food and Drug Administration. (page consultée le 01/09/19). TAXOL® (paclitaxel) INJECTION, [en ligne]. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/020262s049lbl.pdf.
 43. Kellokumpu-Lehtinen P, Tuunanen T, Asola R, Elomaa L, Heikkinen M, Kokko R, et al. Weekly paclitaxel-An effective treatment for advanced breast cancer. *Anticancer Res.* 2013;33(6):2623–8.
 44. Penault-Llorca F, Vincent-Salomon A, Bellocq JP, Matthieu MC, Grogan GM, Treilleux I, et al. Update of the GEFPICS' recommendations for HER2 status determination in breast cancers in France. *Ann Pathol.* 2010;30(5):357–73.
 45. Balaton AE, Le Doussal V, Arnould L, Barlier C, Bellocq JP, Ettore F, et al. Recommandations pour l'évaluation immunohistochimique des récepteurs hormonaux sur coupes en paraffine dans les carcinomes mammaires Mise à jour 1999. *Ann Pathol.* 1999;
 46. US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE).v.5.0. Natl Institutes Heal Natl Cancer Institute; 4(03). 2017;
 47. Kilickap S, Erman M, Dinçer M, Aksoy S, Harputluoglu K, Yalcin S. Bone marrow metastasis of solid tumors : Clinicopathological evaluation of 73 cases. *Turkish J Cancer.* 2007;37(3):85–8.
 48. Chernow B, Wallner SF. Variables predictive of bone marrow metastasis. *Cancer.* 1978;42(5):2373–8.
 49. Demir L, Akyol M, Bener S, Payzin KB, Erten C, Somali I, et al. Prognostic Evaluation of Breast Cancer Patients with Evident Bone Marrow Metastasis. *Breast J.* 2014;20(3):279–87.
 50. Kaur G, Basu S, Kaur P, Sood T. Metastatic Bone Marrow Tumors: Study of Nine Cases and Review of the Literature. *J Blood Disord Transfus.* 2011;02(110):2.
 51. Oskarsson T, Batlle E, Massagué J. Metastatic stem cells: sources, niches,

- and vital pathways. *Cell Stem Cell*. 2014;14(3):306–21.
52. Zhang X, Giuliano M, Trivedi M, Schiff R, Osborne CK. Metastasis Dormancy in Estrogen Receptor – Positive Breast Cancer. *Clin Cancer Res*. 2013;19(23):6389–97.
 53. Ren G, Esposito M, Kang Y. Bone metastasis and the metastatic niche. *J Mol Med*. 2015;93(11):1203–12.
 54. Coleman RE. Clinical Features of Metastatic Bone Disease and Risk of Skeletal Morbidity. *Clin Cancer Res*. 2006;12(20):6243–50.
 55. Chen Z, Yang J, Li S, Lv M, Shen Y, Wang B, et al. Invasive lobular carcinoma of the breast : A special histological type compared with invasive ductal carcinoma. *PLoS One*. 2017;12(9):e0182397.
 56. Sasada S, Yokoyama G, Takahashi H, Koike K, Ikejiri K, Fujii T. A case of recurrent breast cancer with bone marrow metastasis treated with weekly paclitaxel therapy. *Cancer Chemother*. 2008;35(9):1611–3.
 57. Takayama S, Ueno H, Kawaguchi S, Asahara F, Hoshimoto S, Harada H, et al. e of bone marrow carcinomatosis from breast cancer treated with weekly paclitaxel. *Cancer Chemother*. 2012;39(1):99–101.
 58. Ardavanis A, Kountourakis P, Orphanos G, Rigatos G. Low-dose capecitabine in breast cancer patients with symptomatic bone marrow infiltration: A case study. *Anticancer Res*. 2008;28:539–42.
 59. CAHYANUR R, RINALDI I. Hormonal Treatment for Symptomatic Bone Marrow Metastasis in Breast Cancer Patients. *MAEDICA a J Clin Med*. 2018;13(3):238–40.
 60. Ota T, Miyatake N, Tanaka N, Hasegawa Y, Tokunaga M, Tsukuda H, et al. Use of hormone therapies in disseminated carcinomatosis of the bone marrow associated with hormone receptor-positive breast cancer. *Gynecol Endocrinol*. 2018;34(4):286–9.
 61. Rubins JM. The role of myelofibrosis in malignant leukoerythroblastosis. *Cancer*. 1983;51(2):308–11.

62. Costa R, Costa RB, Talamantes SM, Helenowski I, Peterson J, Kaplan J, et al. Meta-analysis of selected toxicity endpoints of CDK4/6 inhibitors : palbociclib and ribociclib. *The Breast*. 2017;35:1–7.
63. Kassem L, Shohdy KS, Lasheen S, Abdel-Rahman O, Bachelot T. Hematological adverse effects in breast cancer patients treated with cyclin - dependent kinase 4 and 6 inhibitors : a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2018;25(1):17–27.
64. Goetz MP, Toi M, Campone M, Sohn J, Paluch-shimon S, Huober J, et al. MONARCH 3 : Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(32).
65. Laderian B, Fojo T. CDK4/6 Inhibition as a therapeutic strategy in breast cancer: palbociclib, ribociclib, and abemaciclib. *Semin Oncol*. 2017;44(6):395–403.
66. Sun W, Dwyer PJO, Finn RS, Ruiz-garcia A, Pharm D, Shapiro GI, et al. Characterization of Neutropenia in Advanced Cancer Patients Following Palbociclib Treatment Using a Population Modeling and Simulation Approach. 2017;57(9):1159-1173.
67. Hu W, Sung T, Jessen BA, Thibault S, Finkelstein MB, Khan NK, et al. Mechanistic Investigation of Bone Marrow Suppression Associated with Palbociclib and its Differentiation from Cytotoxic Chemotherapies. 2016;22(8):2000–8.

Annexes

Annexe 1 _ Evaluation de l'état général, échelle de l'OMS.

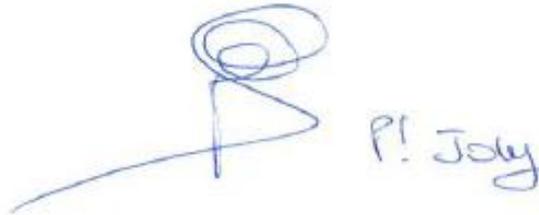
Score OMS	Capacité du patient
0	Activité normale sans restriction
1	Restreint pour des activités physiques importantes, mais patient ambulant et capable de fournir un travail léger
2	Ambulant et capable de se prendre en charge, mais incapable de fournir un travail et alité pendant moins de 50 % de son temps
3	Capacité de prise en charge propre beaucoup plus limitée. Passe plus de 50 % de son temps au lit ou dans une chaise
4	Complètement grabataire. Incapable de se prendre en charge. Le patient reste totalement confiné au lit ou dans une chaise

Annexe 2 _ Définitions des grades CTCAE de l'anémie, la thrombopénie et la neutropénie. (46)

CTCAE term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hb < LLN - 10.0 g/dL	Hb < 10.0 - 8.0 g/dL	Hb < 8.0 g/dL ; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
<i>Definition:</i> A disorder characterized by a reduction of the amount of hemoglobin in 100 ml of blood.					
Neutrophil count decreased	< LLN - 1500/mm ³	< 1500 - 1000/mm ³	< 1000 - 500/mm ³	< 500/mm ³	-
<i>Definition:</i> A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of neutrophils in a blood specimen.					
Platelet count decreased	< LLN – 75 000/mm ³	< 75 000 – 50 000/mm ³	< 50 000 – 25 000/mm ³	< 25 000/mm ³	-
<i>Definition:</i> A finding based on laboratory test results that indicate a decrease in number of platelets in a blood specimen					
<i>Hb = Hemoglobin; LLN = lower limit of normal</i>					

« Par délibération de son Conseil en date du 10 Novembre 1972, l'Université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ou mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs ».

VU, le Président de Thèse



VU, le Doyen de la Faculté

VU et permis d'imprimer
en référence à la délibération
du Conseil d'Université
en date du 14 Décembre 1973

Pour le Président
de l'Université de CAEN et P.O

Le Doyen

ANNEE DE SOUTENANCE : 2019

NOM ET PRENOM DE L'AUTEUR : DA SILVA Angélique

TITRE DE LA THESE : Efficacité et tolérance du paclitaxel hebdomadaire dans le cancer du sein avec envahissement médullaire symptomatique.

RESUME DE LA THESE EN FRANÇAIS :

Introduction : L'envahissement médullaire symptomatique (EMS) est un évènement rare au cours de l'évolution du cancer du sein. Peu de données sont publiées à ce sujet et aucune recommandation n'existe concernant le traitement systémique à proposer. Au sein de notre centre, les cancers du sein avec EMS sont habituellement traités par paclitaxel hebdomadaire. L'objectif de notre étude était d'étudier l'efficacité et la tolérance du paclitaxel au sein de cette population. Méthode : Cette étude monocentrique rétrospective a inclus tous les patients atteints d'un cancer du sein avec EMS ayant reçu une chimiothérapie par paclitaxel entre janvier 2014 et mai 2018. Le critère de jugement principal était la survie globale (SG), les critères secondaires étaient la survie sans progression (SSP) et la tolérance. Résultats : Le diagnostic d'EMS, réalisé chez 26 patients, a été confirmé dans 73% des cas par prise de sang avec frottis sanguin. Parmi ces patients, 96% présentaient des métastases osseuses. Au diagnostic d'EMS, 100% des patients présentaient une anémie et 77% une thrombopénie. Les taux de SG et de SSP étaient respectivement de 7,2 mois (intervalle de confiance (IC) 95% 2,6 – 20,7) et 3,3 mois (IC95% 1,6 – 7,2). Un bon état général (OMS 0-1), l'absence de thrombopénie et la présence d'une érythroblastémie inférieure à 5% lors de la prise en charge initiale de l'EMS étaient associés à une meilleure survie. Une seule patiente a présenté une neutropénie fébrile de grade 5, aucun patient n'a présenté de syndrome hémorragique. Conclusion : Le paclitaxel hebdomadaire est une option thérapeutique efficace et avec une tolérance acceptable pour le traitement du cancer du sein avec EMS.

MOTS CLES : cancer du sein ; envahissement médullaire ; paclitaxel ; érythromyélie

TITRE DE LA THESE EN ANGLAIS: Efficacy and safety of weekly paclitaxel in breast cancer with symptomatic bone marrow infiltration.

RESUME DE LA THESE EN ANGLAIS :

Background: Bone marrow infiltration (BMI) is an uncommon event during breast cancer evolution. Few data are published and there is no recommendation on systemic treatment of this condition. In our center, breast cancers with BMI are usually treated with weekly paclitaxel. The aim of our study was to evaluate the efficacy and safety of paclitaxel in this population. Methods: This retrospective single-center study included all breast cancer patients with BMI receiving paclitaxel between January 2014 and May 2018. The primary endpoint was overall survival (OS), secondary endpoints were progression-free survival (PFS) and safety. Results: BMI diagnosis was made in 26 patients and proven in 73% of cases with a blood smear test. Among these patients, 96% had bone metastases. At BMI diagnosis, 100% of patients had anemia and 77% had thrombocytopenia. OS and PFS were 7,2 months (95% confidence interval (CI) 2,6 – 20,7 months) and 3,3 months (95%CI 1,6 – 7,2 months), respectively. Good performance status (WHO 0-1), absence of thrombocytopenia and the presence of less than 5% of erythroblasts in peripheral blood at the initial diagnosis of BMI, were associated with better survival. Only one patient had a grade 5 febrile neutropenia, and no patient had any bleeding. Conclusions: Weekly paclitaxel is an effective therapeutic option with an acceptable toxicity for the treatment of breast cancer with BMI.

KEY WORDS: breast cancer; bone marrow infiltration; paclitaxel; erythroblastic peripheral smear