



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES



# **CANCERS DU SEIN BILATERAUX SYNCHRONES :**

## **A PROPOS DE 12 CAS**

MEMOIRE PRESENTE PAR :  
Docteur AMOURAK SARAH  
Née le 08 Janvier 1984 à FES

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

Sous la direction de  
Professeur FDILI ALAOUI FATIMA ZOHRA

Session Juin 2015

# *REMERCIEMENTS :*

## ABREVIATIONS

|      |                                          |
|------|------------------------------------------|
| CBSB | : cancers du sein bilatéraux synchrones  |
| CSBM | : cancers du sein bilatéraux métachrones |
| PAM  | : plaque aréolomamelonnaire              |
| ATI  | : artère thoracique interne              |
| ACR  | : American College of Radiology          |
| SBR  | : Scarff–Bloom–Richardson                |
| UTDL | : unité terminale ductolobulaire         |
| IRM  | : Imagerie par résonnance magnétique     |
| BRCA | : breast cancer                          |

# PLAN

|                                                          |           |
|----------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introduction.....</b>                                 | <b>7</b>  |
| <b>Rappel anatomique : .....</b>                         | <b>9</b>  |
| I. Définition .....                                      | 10        |
| II. Limites .....                                        | 10        |
| III. Architecture.....                                   | 10        |
| IV. Structure histologique .....                         | 12        |
| V. Variation avec le cycle menstruel .....               | 13        |
| VI. Moyens de fixation du sein .....                     | 13        |
| VII. Vascularisation artérielle et veineuse du sein..... | 14        |
| VIII. Innervation .....                                  | 16        |
| <b>Histoire naturelle du cancer du sein .....</b>        | <b>18</b> |
| I. Initiation tumorale .....                             | 19        |
| II. Etapes de la progression tumorale .....              | 20        |
| III. Agents de la promotion tumorale.....                | 22        |
| IV. Invasion de l'organisme .....                        | 25        |
| <b>Etude pratique : .....</b>                            | <b>29</b> |
| I. Matériel et méthodes .....                            | 30        |
| II. Résultats .....                                      | 30        |
| 1 – Epidémiologie .....                                  | 30        |
| 2 – Aspects cliniques .....                              | 31        |
| 3 – Localisation tumorale.....                           | 31        |
| 4 – Présentation radiologique .....                      | 32        |
| 5 – Traitement chirurgical.....                          | 32        |
| 6 – Traitement adjuvant.....                             | 32        |
| 7 – Histologie .....                                     | 33        |
| 8 – Survie .....                                         | 33        |
| <b>Discussion : .....</b>                                | <b>35</b> |

|       |                                     |           |
|-------|-------------------------------------|-----------|
| I.    | Définition .....                    | 36        |
| II.   | Physiopathologie.....               | 36        |
| III.  | Données épidémiologiques .....      | 37        |
|       | A– Incidence .....                  | 37        |
|       | B– Facteurs de risque.....          | 37        |
|       | 1 – Age .....                       | 37        |
|       | 2– ATCD familiaux .....             | 38        |
|       | 3– Cancer du sein et hérédité ..... | 38        |
|       | 4– Irradiation mammaire .....       | 41        |
| IV.   | Données cliniques.....              | 41        |
| V.    | Données radiologiques .....         | 42        |
| VI.   | Prise en charge : .....             | 44        |
|       | 1 – Chirurgie.....                  | 44        |
|       | 2– Histologie .....                 | 45        |
|       | 3– Traitement adjuvant .....        | 50        |
| VII.  | Pronostic .....                     | 51        |
| VIII. | Survie .....                        | 51        |
|       | <b>Conclusion .....</b>             | <b>52</b> |
|       | <b>Résumé .....</b>                 | <b>54</b> |
|       | <b>Bibliographie .....</b>          | <b>61</b> |

# INTRODUCTION

Le cancer du sein bilatéral synchrone (CSBS) se définit par le diagnostic simultané de cancer de sein, bien que d'autres auteurs ont défini un délai allant de 1 mois à 5 ans. La généralisation du dépistage systématique du cancer du sein ; qui reste individuel et non organisé au Maroc ; par mammographie et les progrès de l'imagerie mammaire ont augmenté la prévalence CSBS. Des hypothèses physiopathologiques des CSBS sont encore explorées en dehors des facteurs génétiques.

C'est une étude rétrospective portant sur 354 cas de cancers de sein pris en charge au service de gynéco obstétrique II CHU Hassan II Fès entre janvier 2009 et décembre 2014, parmi lesquels nous avons recensé 12 cancers du sein bilatéraux synchrones. Le but de cette étude est de détailler les données épidémiologiques, les circonstances diagnostiques, les caractéristiques histologiques tumorales, les traitements et le pronostic.

# **RAPPEL ANATOMIQUE**

## **I. DEFINITION :**

La glande mammaire est une glande annexée à la paroi antérieure du thorax, elle se développe à la puberté puis elle subit une involution à la ménopause, ce tissu glandulaire existe aussi chez l'homme et chez l'enfant mais de façon réduite.

## **II. LIMITES :**

La glande mammaire est située en avant du muscle grand pectoral. Sa base s'étend du bord inférieur de la deuxième côte jusqu'au sixième cartilage costal, et transversalement du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure. Ces limites sont cependant variables d'un sujet à l'autre.

Elle comporte à son sommet la plaque aréolomamelonnaire (PAM)

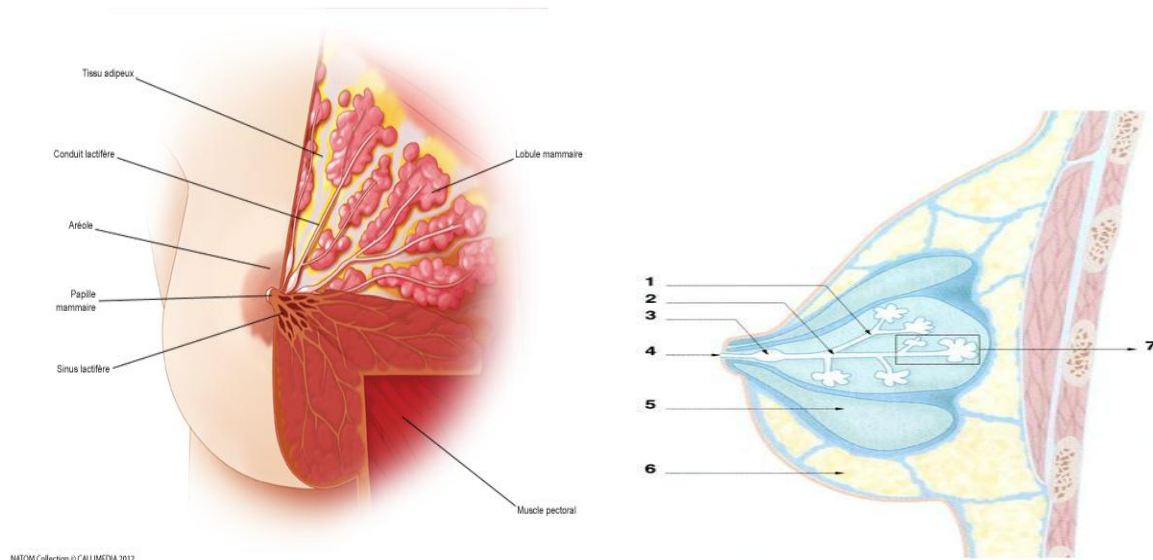
## **III. ARCHITECTURE**

Dans chaque sein, la glande mammaire est une masse de densité variable, discoïde aplatie d'avant en arrière, de contour irrégulier.

Le sein adulte comporte dix à 20 lobes ou segments mal définis et non identifiables macroscopiquement.

Chaque lobe est drainé par un galactophore principal s'ouvrant au mamelon par un pore individuel. Après une dilatation à contours sinueux appelée sinus lactifère, il se ramifie en branches plus étroites pour aboutir au niveau distal à des unités terminales ductolobulaires (UTDL). L'UTDL inclut les canalicules extralobulaires, intralobulaires et terminaux ou acini.

VUE FRONTALE DU SEIN



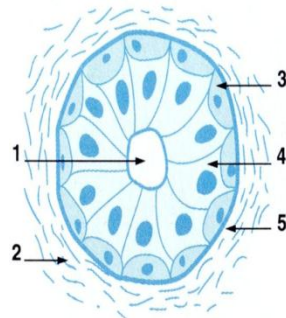
**Architecture du sein normal.**

1. Galactophore secondaire ; 2. galactophore principal ; 3. sinus lactifère ; 4. pore ; 5. lobe ; 6. tissu graisseux ; 7. Unité terminale ductolobulaire ;

## IV. STRUCTURE HISTOLOGIQUE

Les canaux ont 2 couches cellulaires, l'une interne en bordure de la lumière, constituée de cellules épithéliales, l'autre externe constituée de cellules myoépithéliales

Ces deux couches sont entourées d'une membrane basale. Quelques faits particuliers sont à noter selon le siège du canal. Le pore d'ouverture du canal au niveau du mamelon est tapissé par un épithélium malpighien. L'extension de cet épithélium dans le sinus lactifère est considérée comme pathologique (« métaplasie malpighienne du sinus lactifère») et responsable d'obstruction et d'infection secondaire. La couche de cellules myoépithéliales est continue dans les gros canaux, discontinue et raréfiée dans les petits. Le tissu élastique péricanalaire est plus abondant en postménopause et autour des gros canaux. Il ne pénètre pas dans les lobules.



**Structure histologique d'un canal galactophorique.**

- 1. Lumière ; 2. stroma ; 3. cellule myoépithéliale ; 4. cellule épithéliale ; 5. membrane basale.**

Le stroma interlobulaire est collagène dense tandis que le stroma lobulaire dit « palléal » est lâche, plus cellulaire et sensible aux stimuli hormonaux. Il contient des fibres musculaires lisses au niveau du mamelon.

La plaque aréolomamelonnaire est revêtue d'un épithélium malpighien très pigmenté. Le derme sous jacent contient des annexes pilosébacées et des glandes apocrines dont l'ouverture à la peau constitue de petites élévations, les tubercules de Montgomery.

## **V. VARIATIONS AVEC LE CYCLE MENSTRUEL**

Les modifications histologiques liées aux phases du cycle ne sont pas aussi constantes et uniformes que dans l'endomètre.

En phase proliférative, les acini ont des lumières fermées, des mitoses, des cellules myoépithéliales invisibles et un stroma lobulaire dense.

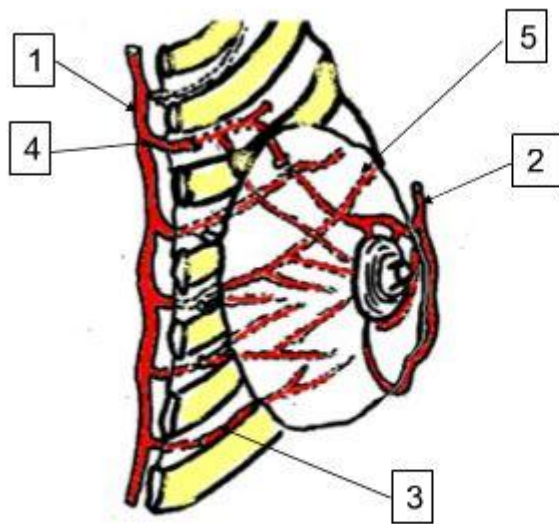
En phase sécrétoire, les acini ont des lumières ouvertes contenant un matériel sécrétoire, des cellules myoépithéliales claires très apparentes, un stroma lâche avec quelques cellules mononuclées.

## **VI. MOYENS DE FIXATION DU SEIN :**

Les moyens de fixation du sein sont peu développés et ne suffisent pas à maintenir la position des seins. Aucun muscle n'existe à cet effet. Les moyens sont les attaches cutanées au niveau de la plaque aréolo mamelonnaire, le sillon sous-mamelonnaire, les travées conjonctives (les ligaments de Cooper).

## VII. VASCULARISATION ARTERIELLE ET VEINEUSE DU SEIN :

+ Vascularisation artérielle :



- 1- artère thoracique interne
- 2- artère thoracique latérale
- 3- rameau profond (ATI)
- 4- artère intercostale ventrale
- 5- artère intercostale dorsale

Elle provient de trois troncs artériels :

- L'artère thoracique interne, artère principale issue de la subclavière aborde par ses collatérales les 2ème, 3ème, 4ème espaces intercostaux et la face postérieure de la glande. Elle vascularise un peu plus de la moitié supérieure de la glande.
- L'artère axillaire vascularise la glande par l'artère thoracique latérale et ses propres collatérales. Elle aborde la glande mammaire à partir du creux axillaire dans sa partie externe et inférieure. Elle est visible en superficie.
- Les artères intercostales se ramifient le long du grand pectoral et abordent la glande par sa face postérieure.

La distribution s'effectue par :

- Des rameaux profonds qui pénètrent l'épaisseur de la glande, se ramifient entre les lobes et les lobules et se terminent par un réseau capillaire péri-acineux.
- Des rameaux superficiels ou cutanés très denses avec de nombreuses anastomoses entre eux et avec la circulation thoracique de voisinage.

Autour de l'aréole et à partir des vaisseaux principaux :

- La vascularisation s'organise en anneau autour de l'aréole à partir de branches dirigées vers le mamelon et radiaire vers la périphérie.

+Vascularisation veineuse :

Le réseau veineux assure un drainage :

- médian vers les veines thoraciques internes
- latéral vers la veine axillaire
- postérieur vers les veines intercostales

Le réseau superficiel péri-aréolaire et pérिमamelonnaire constitue le réseau de Haller particulièrement visible.

Le réseau profond, non visible, chemine entre les lobes.

+ Réseaux lymphatiques

Il existe un double réseau :

- le plexus superficiel ou dermique
- le plexus profond ou sous dermique. Ce réseau communique avec celui des territoires voisins.

Il y a deux types de collecteurs :

- Les collecteurs principaux se dirigent vers les ganglions axillaires
- Les collecteurs accessoires se dirigent vers les voies sus claviculaires, la voie mammaire interne et vers le sein opposé.

#### **a– Le réseau lymphatique glandulaire**

Il existe un réseau superficiel et un réseau profond anastomosés. Ils se drainent vers deux types de collecteurs : certains suivent les galactophores se jettent dans le plexus sous aréolaire et d'autres quittent la glande par sa périphérie. Les collecteurs se drainent vers les nœuds axillaires et nœuds mammaires internes.

#### **b– Les ganglions axillaires**

Il existe 5 groupes : inférieur, mammaire externe, scapulaire, central, sous claviculaire, 10 à 40 ganglions. Ils forment une masse continue.

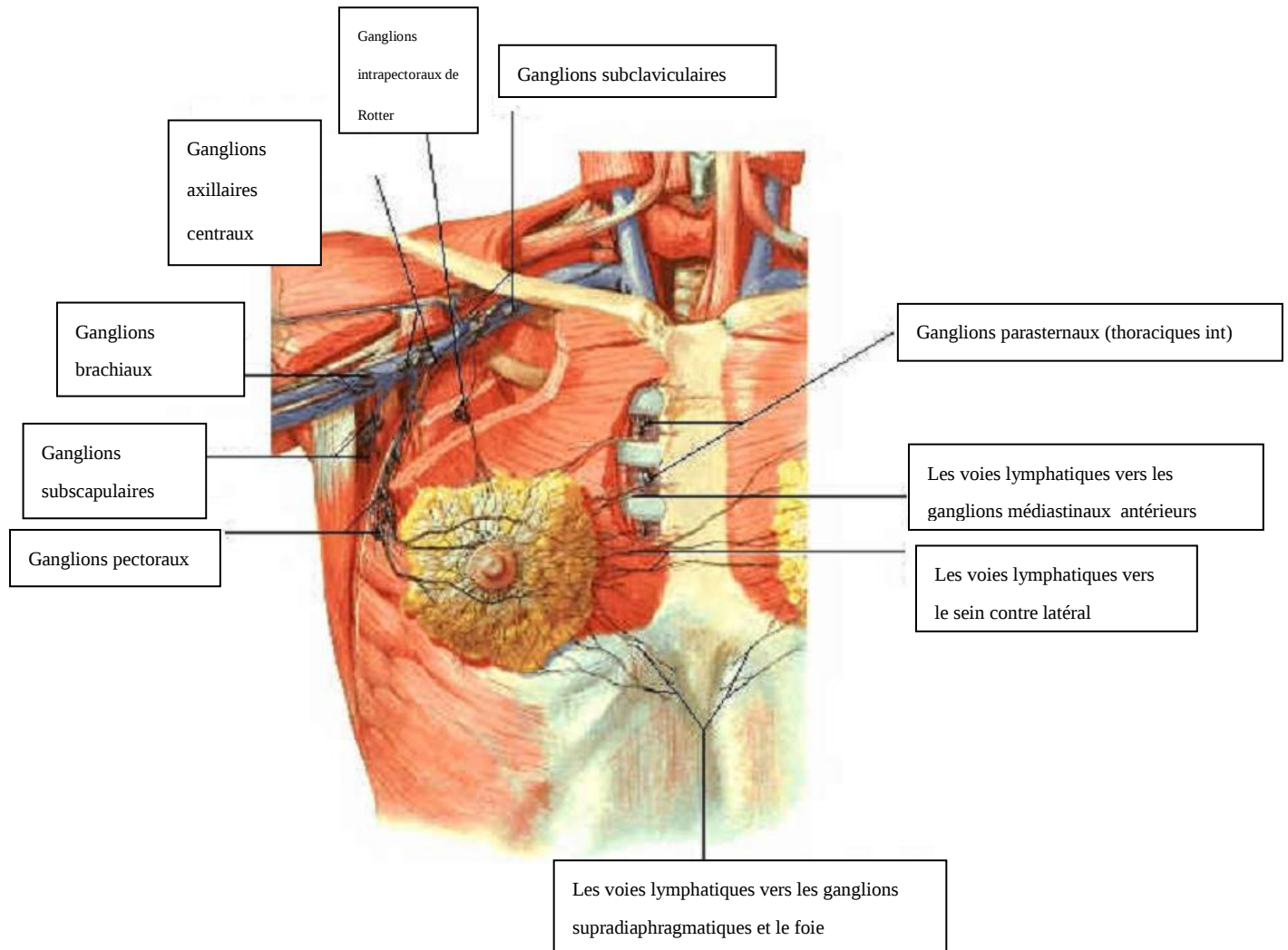
## **VIII. INNERVATION**

Deux groupes de nerfs :

- nerfs superficiels, cutanés issus des plexus cervical, brachial et des nerfs intercostaux
- nerfs profonds qui suivent le trajet des vaisseaux dans la glande

Tous ces nerfs envoient de nombreuses ramifications vers l'aréole et le mamelon, zones extrêmement sensibles.

L'excitation de ces nerfs entraîne l'érection du mamelon et la contraction des canaux galactophores à leur extrémité.



### ***Drainage lymphatique du sein***

# **HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN**

Il est classique de distinguer dans la genèse d'un cancer le premier événement, l'initiation tumorale, et ultérieurement des étapes de progression et d'invasion.

## **I- INITIATION TUMORALE :**

Sous l'effet d'un facteur cancérigène, il se produit la transformation d'un proto-oncogène en oncogène ou la délétion d'un gène suppresseur de tumeur.

La cause première du cancer du sein qui serait l'agent de l'initiation tumorale est toujours inconnue.

Si la cancérogenèse animale n'est pas reproductible chez l'homme, les études épidémiologiques ont confirmé le rôle des agents physiques et les facteurs de prédisposition génétiques.

Chez l'homme, le rôle des radiations ionisantes a été établi par les observations des populations soumises à l'explosion de la bombe atomique au Japon et chez les patientes ayant eu des radioscopies itératives dans la surveillance des tuberculoses pulmonaires ou du suivi des scolioses vertébrales.

Les radiations sont surtout néfastes dans l'enfance et l'adolescence.

Le rôle des rayons X a été évoqué dans la survenue du cancer du sein controlatéral à une irradiation thérapeutique pour un premier cancer du sein ou pour une maladie de Hodgkin.

La prédisposition génétique a permis d'identifier les formes familiales des cancers du sein.

Les cancers héréditaires représentent un pourcentage d'environ 5 à 10% de l'ensemble. Trois syndromes principaux ont été identifiés, de même que les gènes de prédisposition.

La transmission se fait alors selon un mode autosomique dominant (risque proche de 50 %) et une pénétration incomplète (5 à 10 %).

Lorsque l'agrégation familiale est suffisante et un gène retrouvé, le risque de développer un cancer du sein est majeur, il survient à un âge jeune et tend à devenir bilatéral.

Quand un gène de prédisposition héréditaire est décelé, le risque d'avoir un cancer mammaire pour les femmes de la famille a été estimé à 80 %, alors qu'il est de 8 à 10% pour les cancers sporadiques.

## **II– ÉTAPES DE LA PROGRESSION TUMORALE :**

Le clone de cellules initiées acquiert, par des mutations génétiques successives, les caractères des cellules cancéreuses.

La probabilité d'une progression vers des étapes ultérieures est favorisée par des agents de promotion qui stimulent la prolifération cellulaire et dotent les cellules d'un ensemble de propriétés qui caractérisent le phénotype cancéreux.

Les agents de la promotion tumorale déterminent le rythme de la progression. Des périodes de latence, voire de dormance, sont possibles. Par exemple, des autopsies effectuées au Danemark, chez des femmes jeunes décédées

accidentellement, ont montré que 20 % d'entre elles présentaient soit des lésions précancéreuses, soit des cancers latents.

## **1 – États précancéreux :**

Parallèlement, des lésions bénignes ont été décrites qui constituent les étapes successives conduisant au cancer invasif.

Les états précancéreux sont identifiables par l'étude microscopique de biopsies chirurgicales du sein et ont permis d'individualiser, parmi les mastopathies, les états précurseurs des cancers du sein :

- l'hyperplasie simple ou augmentation du nombre d'assises cellulaires ;
- l'hyperplasie atypique où, à l'augmentation du nombre d'assises, s'ajoutent des anomalies cytologiques ;
- le cancer in situ, de type canalaire ou lobulaire, dans lequel les cellules ont acquis les caractères morphologiques de la malignité et constituent une prolifération anarchique respectant la membrane basale ;
- le cancer micro-invasif et invasif sont les étapes ultimes où la tumeur a perforé la membrane basale et infiltre le chorion sousjacent ; le franchissement de la membrane basale est une étape essentielle car elle permet à la tumeur de créer une néovascularisation et aux cellules de pénétrer les espaces vasculaires et lymphatiques à l'origine de la dissémination cancéreuse.

## **2– Voie lente et voie rapide de la cancérogenèse des cancers du sein :**

L'étude de pièces opératoires de mastectomies a révélé la fréquence des lésions précancéreuses dans l'environnement des cancers du sein. On observe des lésions d'hyperplasie atypique et de cancer in situ dans 50 à 80 % des cas. Cette association renforce l'idée que ces lésions sont prémalignes.

Il s'agirait d'une voie lente de la cancérisation dans laquelle les cellules acquièrent des altérations successives et passent d'une étape à l'autre. La voie lente correspond au cancer hormonodépendant et bien différencié.

Une seconde voie, dite rapide, ne comporterait pas de précurseur et correspondrait au cancer invasif, moins souvent hormonodépendant et de pronostic péjoratif.

## **III– AGENTS DE LA PROMOTION TUMORALE :**

Les recherches épidémiologiques et biologiques tentent d'identifier les facteurs qui président aux premières étapes du développement des cancers. Par contre l'étiologie du cancer du sein reste inconnue.

Il n'y a pas un facteur cancérogène principal, mais la coopération de plusieurs cocarcinogènes.

## **1 – État hormonal :**

L'agent principal est le taux d'œstrogènes circulants. Les œstrogènes ont un pouvoir mutagène pour l'épithélium normal du sein. Ils stimulent la prolifération des cellules des canalicules et favorisent l'apparition de kystes.

Les enquêtes épidémiologiques ont montré que plus la puberté est précoce et plus la ménopause est tardive, plus le risque de cancer est grand. Cette durée d'exposition à la sécrétion des œstrogènes ou fenêtre oestrogénique montre le rôle de la durée d'exposition de la glande mammaire. Ainsi, une ovariectomie effectuée avant 40 ans réduit de moitié la fréquence des cancers du sein. Ainsi s'explique également le rôle de l'âge au premier enfant.

Tous les autres facteurs étant constants, le risque d'avoir un cancer du sein est deux fois plus grand si l'âge de la naissance du premier enfant est postérieur à 35 ans.

La fréquence des mastopathies dans la période préménopausique s'explique par l'hyperoestrogénie relative de cette période de la vie féminine. Le déséquilibre entre les oestrogènes et la progestérone est dû à la fréquence des cycles anovulatoires et au déficit sécrétoire de progestérone.

Les mastopathies atypiques constituent un précurseur des cancers du sein, mais on ne sait pas si les oestrogènes agissent en tant que facteur initiateur ou agent de la promotion tumorale.

## **2– Contraception hormonale :**

La pilule oestroprogestative a fait l'objet de nombreuses études et le rôle de la pilule en tant que facteur de risque est largement controversé. Une revue générale de 54 études épidémiologiques montre un risque relatif (RR) de 1,24 pour les utilisatrices courantes. Pour les femmes qui ont pris des contraceptifs, le RR varie en fonction du temps passé après son utilisation.

Le risque de cancer du sein ne paraît pas augmenté pour celles qui ont arrêté depuis plus de 10 ans.

En bref, l'effet des oestrogènes paraît important dans la carcinogenèse mammaire mais non déterminant à lui seul.

Ils agissent davantage dans la promotion tumorale qu'en tant qu'agent initiateur.

## **3– Influence de la nutrition :**

Une alimentation riche en calories et la surcharge pondérale expliquent la prédominance des cancers du sein dans les pays occidentaux les plus développés. De nombreuses études suggèrent l'accroissement de la fréquence des cancers chez les femmes dont l'alimentation est riche en matière grasse d'origine animale ou dont le poids est supérieur à la normale.

La fréquence des cancers du sein est quatre fois plus grande au nord de l'Europe que dans le sud et sept fois plus élevée dans les pays de l'Occident qu'en Asie.

Cependant, dans les pays à faible fréquence, l'incidence augmente avec les modifications des habitudes alimentaires.

Une confirmation a été apportée par l'étude des populations migrantes, en particulier celles des Japonaises qui ont migré à Hawaii ou aux États-Unis après la Deuxième Guerre mondiale. On explique le rôle de l'alimentation et de l'obésité par la richesse des cellules graisseuses en aromatases, capables de transformer les stéroïdes d'origine surrénalienne en oestrogène. Toutes les graisses n'ont pas les mêmes propriétés, notamment les graisses d'origine végétale telle que l'huile d'olive, largement utilisée dans les pays méditerranéens, ce qui peut expliquer la moindre fréquence dans ces pays.

#### **IV– INVASION DE L'ORGANISME :**

Le franchissement de la membrane basale est l'étape essentielle qui caractérise les cancers invasifs. Au stade in situ véritable, le risque métastatique est absent. L'invasion du chorion rend possible la dissémination métastatique.

Dans cette étape, les cellules cancéreuses créent une néovascularisation et sécrètent les enzymes protéolytiques ou protéases qui dégradent le stroma et rendent possible le passage de la paroi vasculaire. L'ensemble des événements complexes qui se produisent dans la dissémination cancéreuse constitue la « cascade métastatique ». La traversée de la membrane basale est la preuve que les cellules tumorales ont acquis des modifications génétiques nécessaires à l'extension du cancer par opposition aux tumeurs bénignes.

Les propriétés des cellules cancéreuses les apparentent aux cellules embryonnaires, en particulier la perte de la cohésion cellulaire, la capacité migratoire et une certaine totipotence.

## **1– Relation entre volume tumoral et pouvoir métastatique :**

Des études ont été menées sur l'animal et pour différents types de cancers expérimentaux.

On a ainsi montré que lorsque la tumeur est petite, il n'y a pas de dissémination, puis qu'à partir d'une certaine taille, la proportion des animaux porteurs de métastases croît rapidement.

Il existe donc une taille critique à partir de laquelle s'effectue la dissémination. Les travaux de Koscielny et Tubiana sur 3 000 patientes ont montré qu'en moyenne la durée médiane de la phase occulte des métastases est d'environ 4 ans.

## **2– Cascade métastatique :**

Tous les cancers du sein n'ont pas la capacité de disséminer dans l'organisme. Les métastases apparaissent au terme d'une série d'étapes comportant le détachement d'une cellule ou d'un amas cellulaire, leur passage dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, la survie de l'embolie dans le lit vasculaire, l'arrêt dans un capillaire de l'organe cible.

À cet endroit, le processus comporte les trois étapes suivantes : l'embolie néoplasique adhère à l'endothélium vasculaire, il provoque ensuite le retrait des

cellules endothéliales et, par une protéolyse locale de la paroi vasculaire, le passage des cellules tumorales à travers un orifice pratiqué dans la matrice extracellulaire. Ultérieurement, la croissance des métastases est assurée par des facteurs activant la division cellulaire et créant une néovascularisation.

Comme pour la tumeur primitive, ces facteurs sont sécrétés par les cellules cancéreuses (mode autocrine) ou par le stroma environnant (mode paracrine).

Pour que cette cascade métastatique réussisse, les cellules cancéreuses ont acquis un phénotype adapté et capable d'assurer la survie de la cellule dans ses différentes étapes et la résistance vis-à-vis des défenses immunitaires de l'organisme. Il existe une biologie spécifique des cellules cancéreuses métastatiques qui sont riches en protéases, en fibronectine ou facteur d'adhésion et en facteurs de croissance.

De nombreux auteurs ont démontré la circulation de cellules cancéreuses dans le sang avant, pendant et après une intervention chirurgicale pour cancer du sein, dans 33 à 44 % des cas. De même, on a mis en évidence par des études histochimiques la présence de cellules cancéreuses incipiens dans la moelle osseuse prélevée systématiquement lors de chirurgie à visée radicale. Les mêmes auteurs ont démontré la rareté des évolutions métastatiques chez ces patientes. Weiss a développé en 1982 ce concept d'inefficacité métastatique.

La grande partie des cellules néoplasiques circulantes n'ont pas acquis le phénotype adapté à leur survie et sont détruites. D'autres ne se développent pas.

Les autopsies de patients ayant eu un cancer du sein ont démontré l'existence de métastases dormantes pour lesquelles on évoque un équilibre entre la prolifération tumorale et l'apoptose cellulaire.

# ETUDE PRATIQUE

## I. Matériels et méthodes :

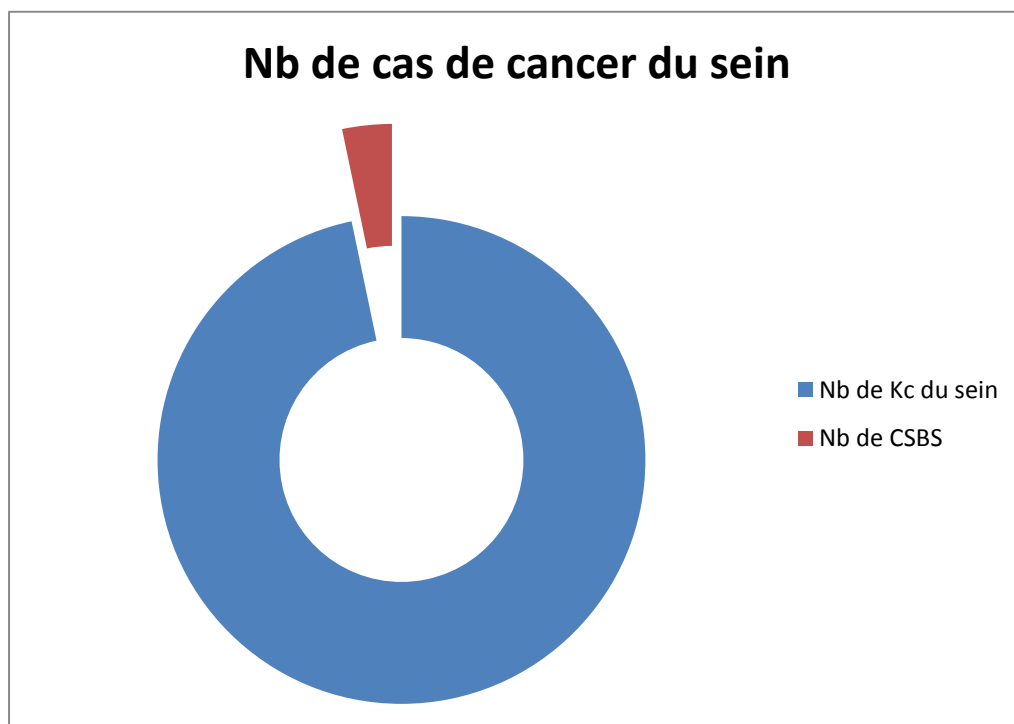
C'est une étude rétrospective portant sur 12 cas de cancer de sein bilatéral synchrone pris en charge au service de gynéco obstétrique II CHU Hassan II Fès sur une période de 6ans s'étalant de janvier 2009 à décembre 2014.

Nous avons collecté les données épidémiologiques, cliniques, mammographiques, histologiques et pronostiques,

Un deuxième cancer du sein opposé a été défini par un cancer histologiquement prouvé et la certitude de l'absence de localisation métastatique au moment du diagnostic et nous avons retenu le délai de 12 mois comme critère d'inclusion et tout dossier médical incomplet a été exclu de l'étude.

## II. Résultats :

### 1- Epidémiologie :



12 patientes présentant un CSBS ont été prises en charge, durant la même période 354 patientes ont été traitées pour un cancer du sein L'incidence est de 2%,

L'âge moyen est de 52 ans avec des extrémités de 44ans à 60ans, l'histoire familiale du cancer du sein a été retrouvé dans 4 cas

Dans notre étude il y avait 5nullipares, 4 paucipares et 3 multipares.

## 2- Aspects cliniques

Les aspects cliniques sont multiples : une lésion clinique d'un côté associé à une anomalie radiologique controlatérale a été retrouvé dans 6 cas, des lésions cliniques bilatérales: 4 cas, un CSBS sans traduction clinique diagnostiqué à partir d'anomalies bilatérales à l'échomammographie: deux cas, le caractère inflammatoire n'a été trouvé chez aucune patiente. Lorsque le diagnostic de la tumeur index était radiologique: la découverte de la tumeur controlatérale se faisait également par imagerie (mammographie/échographie) pour 10 patientes, par IRM mammaire pour 2 patientes.

## 3- Localisation tumorale

La localisation tumorale était en miroir ( dans le même quadrant dans chacun des deux seins)dans 6 cas et dans le QSE de façon bilatérale dans 4 cas

#### 4- Présentation radiologique :

La taille tumorale radiologique moyenne: pour le cancer index: 28,5mm (5-75) et pour le cancer controlatéral: 24,6(5-68)

Ces lésions radiologiques se manifestaient comme une seule tumeur dans 3 cas, tumeur + microcalcifications ou distorsion architecturale dans 5 cas, que par des microcalcifications dans 2 cas et que par une distorsion architecturale dans 2 cas.

La tumeur controlatérale a été classée ACR5 dans 6cas, ACR4 dans 2cas, les microcalcifications ont été classées ACR5 dans un cas et ACR4 dans l'autre cas.

#### 5- Traitement chirurgical :

Une microbiopsie au trucut de la 2eme tumeur a été réalisée dans 4cas, et un repérage a été réalisé dans 7cas

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une mastectomie bilatérale avec curage axillaire bilatéral, vu que la plupart de nos patientes n'adhèrent pas au suivi et vu que le traitement conservateur n'était pas faisable dans 4 cas ( patientes présentant des seins de bonnet A)

#### 6- Traitement adjuvant :

Il a consisté à une chimiothérapie dans 8 cas, une radiothérapie dans 5 cas et une hormonothérapie dans 7 cas.

## 7- Histologie :

Sur le plan histologique, les deux cancers étaient identiques dans 80% des cas :

Il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant dans 11 cas et d'un carcinome lobulaire infiltrant dans un seul cas.

- Le grade SBR : grade I retrouvé dans 34,1%, grade II dans 46,3% et le grade III dans 19,5%
- L'envahissement tumoral des ganglions axillaires était constant dans tous les curages axillaires, unilatéral dans 7 cas et bilatéral dans 5 cas.
- La présence d'embolies vasculaires retrouvées dans 20%.
- L'expression des récepteurs hormonaux était la même dans 90 % des cas pour les récepteurs aux œstrogènes et dans 79 % pour les récepteurs à la progestérone

## 8- Survie :

La survie moyenne est de 34 mois (10 mois–50 mois). Aucune récurrence locale n'a été notée, la survenue de métastase à distance a été retrouvée chez 5 patientes, 3 patientes ont développé des métastases osseuses et 2 patientes des métastases hépatiques et pulmonaires, à noter que chez ces 5 patientes une TDM T-A-P a été demandé dans le cadre du bilan d'extension avant de commencer la chimiothérapie qui a été normale

Six patientes sont décédées dont 2 au cours du traitement ( neutropénie fébrile et hypercalcémie), et 4 au cours du suivi après avoir développer des métastases à distances.

Les 6 autres patientes sont toujours au cours de la surveillance.

# DISCUSSION

## **I. Définition:**

On considère que le cancer du sein est bilatéral lorsque les deux seins sont siège d'une lésion maligne [7–9].

Dans la littérature, le délai distinguant les cancers des seins bilatéraux synchrones (CSBS) des cancers du sein bilatéraux métachrones (CSBM) varie de trois mois à un an selon les auteurs.

## **II. La physiopathologie :**

La physiopathologie de cette entité est discutée. S'agit-il de deux événements successifs d'une même tumeur primitive d'origine monoclonale ou bien faut-il considérer la deuxième tumeur comme une tumeur primitive indépendante ?

Les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques de chacune des deux tumeurs pourraient nous permettre de comprendre la physiopathologie du CSBS.

La bilatéralité ainsi que la multicentricité d'un cancer du sein reflète en fait la capacité de la transformation néoplasique d'apparaître à des endroits différents du tissu mammaire de façon indépendante, simultanée ou non [13–14]. Plusieurs critères permettent de distinguer un réel deuxième cancer primitif du sein d'une localisation métastatique à ce niveau [10,11,12]. En effet, les deux cancers sont de types histologiques différents ; la présence d'une composante in situ dans le cancer du sein controlatéral ; le degré de différenciation du deuxième cancer est plus élevé par rapport au premier cancer et l'absence de métastase lors du traitement du premier cancer [15,16].

### **III. données épidémiologiques :**

Plusieurs auteurs ont étudié les caractéristiques épidémiologiques des patientes présentant un CSBS. Le but de ces études était de définir une population à risque susceptible de bénéficier d'une surveillance ciblée, voire d'un traitement prophylactique .

#### **A- Incidence :**

le taux d'incidence des CSBS dans la littérature oscille entre 1,5 et 3,2 % [17]. Dans notre étude, nous rapportons une proportion de CSBS de 2%.

#### **B- Facteurs de risque :**

##### **1- Age**

L'âge jeune des patientes ainsi que le statut préménopausique sont des facteurs de risque parfois cités dans la littérature [18–19–20] Dans notre étude, l'âge moyen des patientes ayant un CSBS était de 52ans. Dans la majorité des études récentes et notamment celles comparant les CSBS aux cancers du sein unilatéraux, le jeune âge et le statut préménopausique ne sont pas considérés comme des facteurs de risque de cancer du sein bilatéral. [14]

##### **2- ATCD familiaux :**

Les antécédents familiaux de cancer du sein sont fréquents chez les patientes présentant un cancer du sein bilatéral synchrone. Dans notre série, 33,3% des

patientes avaient au moins un antécédent au premier ou au deuxième degré de cancer du sein. Ces chiffres sont proches à ceux de la série de De La Rochefordière et al. [21] qui relevaient 23 % de patientes avec au moins un antécédent familial de cancer du sein dans sa série de 149 CSBS.

De nombreux auteurs considèrent la présence d'antécédents familiaux comme un facteur de risque de CSBS [22,24–26]. Cependant, l'importance de ce facteur est discutée et dans les travaux de Newman et al. [22] et Jobsen et al. [23], travaux qui ne distinguent pas cancers synchrones et métachrones, les antécédents familiaux ne sont pas plus fréquents chez les femmes ayant un cancer du sein bilatéral que chez celles ayant un cancer du sein unilatéral. Nous pouvons relever une étude prospective randomisée, the Cancer and Steroid Hormone Study [24], qui a montré que le risque de cancer du sein contralatéral était plus élevé chez les femmes ayant un antécédent familial au premier degré et que ce risque était encore plus élevé ( multiplié par 2,98) si cet antécédent concernait une sœur c'est dû à la mutation BRCA1/2.

### 3– Cancer du sein et hérédité :

En effet Si les cas de cancer du sein sont en majorité sporadiques, sans autre cas rapporté dans la famille, une agrégation familiale est retrouvée dans environ 20 % des cas [2]. Une histoire familiale de cancer du sein constitue un facteur de risque majeur ; une femme ayant une apparentée au premier degré atteinte de cancer du sein a un risque (RR) multiplié par deux. Le risque augmente avec le nombre de sujets atteints dans la famille, la précocité des âges au diagnostic et la proximité du degré de parenté, soulignant ainsi la contribution essentielle des facteurs génétiques

[2, 3]. Les études d'épidémiologie génétique ont apporté dans les années 1990 la preuve d'une composante héréditaire, liée à la transmission autosomique dominante d'un gène majeur muté, de fréquence allélique rare et de forte pénétrance [4]. Près de 5 à 10 % des cancers du sein pourraient être expliqués par une prédisposition héréditaire [5].

Deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein ont été localisés puis identifiés en 1994 et 1995 : le gène BRCA1 et le gène BRCA2. Ces 2 gènes tirent leur nom de l'expression anglaise breast cancer gene.

Ces deux gènes ont un rôle important dans la réparation des lésions de l'ADN et fonctionnent comme des gènes suppresseurs de tumeur. Les protéines codées par ces gènes font partie de l'équipe de patrouilleurs d'ADN qui détectent les nombreuses mutations affligeant le matériel génétique.

Le travail ne manque pas puisqu'une seule cellule fait l'objet de 800 lésions par heure. Une mutation délétère constitutionnelle présente sur l'un des deux allèles de BRCA1 ou BRCA2 rend l'individu « prédisposé », mais il est nécessaire que le second allèle soit inactivé secondairement au niveau d'une cellule somatique pour entraîner la transformation maligne de la cellule.

Les mutations constitutionnelles des gènes BRCA1/2 se caractérisent par leur grande diversité et leur nature souvent unique pour une famille donnée (à ce jour, plus de 1000 mutations différentes réparties tout le long de chaque gène ont été identifiées). La fréquence des sujets porteurs d'une mutation en population générale

peut être estimée entre une personne sur trois cents et une personne sur huit cents [26]

+ Les nouveaux facteurs génétiques :

En plus des risques établis, il existe quelques facteurs de risque nouvellement identifiés ayant une composante génétique. Par exemple la densité de l'épithélium glandulaire mammaire, mesurée lors des mammographies, a été associée à une augmentation du risque de 4 à 6 fois [25]. Il existe également des évidences suggérant un risque accru de cancer du sein chez les femmes post-ménopausées possédant des taux élevés d'hormones sexuelles telles que les oestradiols ou la testostérone (Key et al., 2002). Et très récemment des études ont montré que certains polymorphismes dans l'ADN mitochondrial moduleraient la sensibilité au cancer du sein (Bai et al., 2007).

Ces facteurs émergents pourraient être des facteurs augmentant encore le risque de développer un cancer chez les patientes porteuses de gènes à risque. Dans la littérature, il n'existe pas de travaux traitant spécifiquement de l'incidence des mutations chez les patientes présentant un CSBS. Cependant, chez les patientes ayant une mutation BRCA1 avec un premier cancer du sein, le risque de cancer controlatéral est évalué à 48 % à l'âge de 50 ans et à 64 % à l'âge de 70 ans [17-27]. Le seul facteur de risque épidémiologique certain de CSBS est donc l'antécédent personnel de cancer du sein avec un taux d'incidence annuel de cancer controlatéral évalué à 0,5-0,8 % [17-28-29].

#### 4- Irradiation mammaire :

L'irradiation des seins est un autre facteur de risque d'atteinte bilatérale. Selon la littérature, le risque de survenue d'un cancer mammaire après traitement de la maladie de Hodgkin serait de 6 à 9 % [38,40]. Les facteurs de risque sont l'irradiation et le jeune âge au moment du traitement initial. Par conséquent, les filles et les jeunes femmes traitées pour maladie de Hodgkin, doivent être surveillées rigoureusement par des examens cliniques et mammographiques répétés [38].

#### IV. données cliniques :

Dans les études récentes, l'analyse des circonstances diagnostiques des cancers nous a montré le taux élevé de tumeurs non palpables diagnostiquées exclusivement par l'imagerie et en particulier par la mammographie. Dans la série de Polednak en 2003 [17-30], 104 patientes parmi 300 soit 34,7 % avaient un CSBS sans traduction clinique diagnostiqué à partir d'anomalies bilatérales à la mammographie. Dans celle de De La Rochefordière et al. en 1994 [31], le taux de CSBS sans traduction clinique était seulement de 7 %. Ces différences pourraient s'expliquer par la généralisation du dépistage par mammographie permettant un diagnostic plus précoce de lésions non palpables, dans notre série ce taux est de 17%.

Le tableau diagnostique le plus fréquent dans notre étude associait une lésion clinique d'un côté à une anomalie radiologique controlatérale dans 50 % des cas. Ceci peut être expliqué par la non généralisation du dépistage et par le fait que la patiente ne consulte qu'après l'apparition d'une lésion cliniquement palpable. Cette situation

était également fréquente dans les deux séries détaillant les modalités diagnostiques avec des taux rapportés de 34 % pour Polednak [30] et 45 % pour De La Rochefordière et al. [21].

## V. Données radiologiques :

Les circonstances diagnostiques des CSBS ont évolué dans le temps. En effet, une revue de la littérature a constaté une diminution de la fréquence des lésions cliniques bilatérales au profit des lésions infracliniques bilatérales. Ici ce résultat peut être attribué au dépistage systématique par la mammographie. La capacité diagnostique de la mammographie, accrue par les techniques de numérisation, pourrait également expliquer le faible taux de cancer du sein bilatéraux métachrones, cancers qui seraient diagnostiqués plus précocement [17]. Cette hypothèse avait été suggérée par Senofsky et al. [32] dans une étude évaluant l'impact des effets de la mammographie sur la détection synchrone des tumeurs et donc sur l'incidence des cancers des seins bilatéraux synchrones et métachrones.

L'apport de l'IRM dans la prise en charge diagnostique des cancers du sein est largement débattu. Cette technique était jusqu'à présent réservée à des cas très particuliers : l'évaluation précise de l'extension locale de la maladie chez des patientes souhaitant un traitement conservateur, l'appréciation du cancer invasif résiduel lorsque les marges de la pièce de tumorectomie sont positives en anatomopathologie, différencier le tissu cicatriciel d'une récurrence tumorale sur un site de tumorectomie, la recherche d'une tumeur primitive mammaire chez une patiente

présentant des adénopathies axillaires ou des métastases d'origine indéterminée, l'évaluation de la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante, la présence de prothèse(s) mammaires(s) rendant l'étude mammographique et échographique du parenchyme mammaire difficile. Dans une étude[17], où 26 patientes ont bénéficié d'une IRM, celle-ci a permis de diagnostiquer un cancer du sein controlatéral sans traduction ni clinique ni mammographique chez sept patientes soit 26,9 %.

Récemment, Lehman et al. [33] ont démontré l'intérêt de l'IRM dans la détection d'un cancer controlatéral cliniquement occulte et non visible à la mammographie, confirmant ainsi les données de plusieurs auteurs [34–35]. Cependant, les indications de cet examen doivent être étudiées de manière plus précise afin d'en définir les champs d'application. De plus, les appareils d'IRM dédiés à l'imagerie mammaire et permettant la réalisation de prélèvements stéréotaxiques à visée diagnostique sont peu répandus, comme c'est le cas dans notre structure. En plus des faux positifs ce qui engendre plus d'investigations, plus de stress pour l'équipe et pour la patiente.

## VI. Prise en charge :

### 1- Chirurgie :

Une des interrogations principales concernant les CSBS est la prise en charge chirurgicale. En d'autres termes, les patientes présentant un CSBS peuvent-elles être traitées de la même manière que les patientes présentant un cancer unilatéral ? Dans la littérature, des études comparant la prise en charge chirurgicale des cancers unilatéraux à celle des cancers bilatéraux de même stade montrent la proportion plus élevée de mastectomie dans la population des CSBS. Dans l'article de

Newman et al. [22], le taux de mastectomie est de 85 % dans le groupe des CSBS contre 66 % dans le groupe des cancers unilatéraux ( $p = 0,04$ ) ; Intra et al. [12] en 2004 retrouvent eux aussi une différence significative ( $p < 0,001$ ) dans la proportion de mastectomies avec un taux plus élevé dans le groupe CSBS par rapport à une population témoin de cancers unilatéraux

Dans notre étude, Toutes nos patientes ont bénéficié d'une mastectomie bilatérale avec curage axillaire bilatéral.

Le choix du geste chirurgical axillaire est lui aussi primordial. En effet, la seule alternative au curage classique était jusqu'à présent l'abstention. La technique du ganglion sentinelle pourrait apporter une solution aux problèmes de morbidité posés par un curage axillaire bilatéral. Dans la littérature, lorsque celui-ci est précisé, il est intéressant de constater le taux relativement élevé de patientes qui n'ont pas eu d'exploration axillaire. Ainsi, dans l'article de Heron et al.[36] publié en 2000,

parmi 47 patientes traitées pour un CSBS, 12 patientes, soit 25,5 %, n'ont pas eu de geste axillaire du côté de la première tumeur et 16 patientes, soit 34 %, du côté de la deuxième tumeur. Dans l'étude de Intra et al. [12] menée de 1997 à 2003, sur 143 CSBS, seulement 98 patientes, soit 68,5 %, ont eu un curage axillaire gauche et 68,5 % un curage axillaire droit.

La technique de ganglion sentinelle est un atout majeur dans la prise en charge des CSBS: apporter une solution aux problèmes de morbidité posés par un curage axillaire bilatéral mais malheureusement cette attitude n'a été adoptée chez aucune de nos patientes par l'indisponibilité de la double méthode colorimétrique et radioisotopique recommandée.

Dans la littérature, il n'existe aucun article étudiant l'application de la technique du ganglion sentinelle à une population de CSBS. Cette technique est une alternative de choix à proposer aux patientes ayant un CSBS.

## 2- Histologie :

L'étude histologique des tumeurs dans le cadre des CSBS est un élément important. Le type histologique le plus souvent

observé dans notre étude était le type canalaire invasif, par contre dans la littérature si l'on reprend les résultats des principales études dans lesquelles les types histologiques des deux tumeurs sont détaillés et après exclusion des lésions lobulaires in situ [17,21,30]. La proportion élevée de carcinomes lobulaires en cas de CSBS par rapport aux tumeurs unilatérales est une notion classique et un résultat

souvent rapporté par les différents auteurs. Pour Polednak [30] et d'autres auteurs [12,17,20,] la présence d'une composante lobulaire au sein d'une tumeur constitue un facteur de risque de cancer controlatéral. Cependant, d'autres auteurs comme Newman et al. [22] et Jobsen et al. [23] ne montrent pas de proportion plus élevée de composante lobulaire invasive ou in situ dans les tumeurs bilatérales que dans les tumeurs unilatérales. Il faut souligner que dans les séries de ces deux derniers auteurs, les cancers synchrones et métachrones ne sont pas distingués.

L'étude des grades histologiques des tumeurs invasives bilatérales selon la classification de Scarf Bloom et Richardson a montré que 34,1 % des tumeurs étaient de grade 1, 46,3 % de grade 2 et 19,5 % de grade 3. Dans leur série, Intra et al. [12] rapportent 34 % de tumeurs grade 1, 46 % de grade 2 et 19 % de grade 3. Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de considérer le grade élevé d'une tumeur du sein comme un facteur de risque de cancer controlatéral. Au contraire, dans les séries de Polednak [30] et de Intra et al. [12] la proportion de tumeurs de grade 3 est plus élevée dans les tumeurs unilatérales que dans les tumeurs bilatérales.

La multifocalité d'un cancer du sein est un facteur de risque majeur de cancer controlatéral, synchrone ou métachrone, puisqu'il ne retrouve que 1 % de tumeurs multifocales dans son groupe témoin de cancers unilatéraux. Dans notre étude, la présence d'embolies tumorales vasculaires et/ou lymphatiques a été notée dans 20 % des tumeurs invasives bilatérales.

Intra et al. [12] rapportent un taux d'invasion vasculaire dans sa population de CSBS de 21 %. Ces auteurs ont comparé ce chiffre à celui d'une population de cancers unilatéraux et n'ont pas retrouvé de différence significative.

Pour Newman et al. [16], qui ne distinguent pas cancers synchrones et métachrones, il n'existe pas de différence significative dans l'expression des récepteurs hormonaux entre les CSB et les cancers unilatéraux.

En revanche, Intra et al. [12], tout comme Matsuo et al. [37], ont montré une différence significative avec un taux d'expression

des récepteurs hormonaux plus élevé dans la population des CSBS. Cette différence concerne essentiellement les récepteurs à la progestérone. Pour d'autres auteurs [17], les CSBS auraient une expression plus forte des récepteurs aux oestrogènes. Cette hormonosensibilité globalement augmentée pourrait suggérer un potentiel d'agressivité biologique moindre.

Dans la littérature, les taux d'envahissement ganglionnaire chez les patientes ayant eu des curages axillaires sont comparables.

De La Rochefordière et al., Hungness et al., Heron et al. et Intra et al. [12,21,36] rapportent des taux respectifs de 26, 32, 37,2 et 47,4 %. La comparaison de ces résultats à une population témoin de cancers unilatéraux dans les séries de Heron et Intra n'ont pas montré de différence significative entre les CSBS et les cancers unilatéraux.

Dans la série de Intra et al. [12], 13,3 % des tumeurs exprimaient fortement *cerb-2* et 21,4 % *Ki-67*. De plus, dans cette série, il n'existait pas de différence avec le groupe témoin de cancers unilatéraux pour l'expression de

*cerb-2* et la proportion de tumeurs exprimant fortement *Ki-67* était plus faible dans le groupe des CSBS. D'après l'ensemble de ces résultats concernant les caractéristiques histologiques des CSBS et au regard des données de la littérature comparant les CSBS aux cancers du sein unilatéraux, seuls la présence d'un carcinome lobulaire invasif et le caractère multifocal d'une tumeur doivent être considérés comme des facteurs de risque de cancer controlatéral.

Une des interrogations essentielles à propos des cancers du sein bilatéraux synchrones concerne leur origine monoclonale ou multiclonale. Une origine monoclonale impliquerait une dissémination métastatique secondaire au sein controlatéral à partir de la tumeur primitive. Cette notion est importante en particulier pour la stratégie thérapeutique à adopter qui est différente si l'on estime qu'il s'agit d'un cancer présentant une localisation secondaire métastatique au niveau du sein controlatéral ou de deux tumeurs primitives distinctes. Parmi les arguments en faveur de l'hypothèse monoclonale, la similitude histologique entre les deux tumeurs est souvent avancée. Dans notre étude, les deux tumeurs présentaient des caractéristiques similaires. Les types histologiques des deux tumeurs étaient souvent identiques avec un taux de concordance de 80 % pour les cancers invasifs bilatéraux. La concordance des grades histologiques de tumeur invasives de même type histologique était plus faible (48%). Au total, seulement 30% des patientes, avaient

des tumeurs invasives de même type et de même grade. Parmi les patientes ayant une tumeur invasive bilatérale, le taux de concordance sur la présence ou l'absence d'emboles était de 82 %.

L'expression des récepteurs hormonaux était la même dans 90 % des cas pour les récepteurs aux œstrogènes et dans 79 % pour les récepteurs à la progestérone. Intra et al. [12] ont comparé l'expression de *cerb-2* et de *Ki-67* dans les tumeurs droite et gauche mettant en évidence des taux de concordance respectifs de 84,5 et 64,5 %. Les tumeurs des CSBS ont donc des similitudes histologiques qui pourraient évoquer une origine monoclonale et la dissémination métastatique au deuxième sein à partir d'une tumeur primitive.

L'instabilité génétique des cellules cancéreuses menant à une grande hétérogénéité cellulaire et moléculaire, il est difficile d'attribuer à des cancers bilatéraux une origine mono- ou multiclonale. Cependant, les études menées par Agelopoulos et al. [41] dans lesquelles les auteurs ont comparé les caractéristiques moléculaires cytogénétiques des CSBS semblent indiquer que ces tumeurs bilatérales sont pour la plupart des tumeurs indépendantes. De plus, cette ressemblance histologique est relative lorsque l'on regarde la proportion de tumeurs invasives de même type et de même grade. Les facteurs environnementaux et notamment hormonaux sont donc probablement responsables de cette ressemblance histologique.

L'élément qui conforte l'hypothèse multiclonale, c'est-à-dire celle de l'existence de deux tumeurs primitives distinctes est la présence de carcinome in situ

dans les deux seins. Cette composante in situ, seule ou associée à un carcinome invasif, était fréquente. Il convient en revanche de distinguer les patientes ayant un CSBS et des métastases à distance au moment du diagnostic. Dans ce cas précis, le cancer controlatéral est sans doute lui aussi une métastase du premier cancer.

### 3- Traitement adjuvant :

Peu de données dans la littérature concernant les traitements adjuvants dans le cadre d'un CSBS. De La Rochefordière et al.[21] rapportent un taux de chimiothérapie adjuvante de seulement 6 % et la prescription d'une hormonothérapie par Nolvadex<sup>1</sup> pour 40 % des patientes.

Dans la série de Jobsen et al. [23], 50 % des patientes ont bénéficié d'une chimiothérapie postopératoire (contre 28,5 % des patientes présentant un cancer du sein unilatéral) et 76,9 % d'une radiothérapie externe. L'utilisation de tous les moyens permettant de diminuer la morbidité des traitements entrepris dans le cadre particulier des CSBS est souhaitable. La technique du ganglion sentinelle joue ici un rôle majeur dans la prévention du lymphœdème. L'irradiation adjuvante doit être particulièrement prudente afin d'éviter la survenue de complications rares, mais redoutables (myélite radique), surtout en cas d'irradiation bilatérale.

## VII– Pronostic :

Les données de la littérature concernant le pronostic des patientes atteintes d'un CSBS sont contradictoires. S'il était classiquement admis que les CSBS ont un moins bon pronostic que les cancers unilatéraux, plusieurs études récentes [5,34,40] semblent contredire cette notion.

Le pronostic serait en fait principalement lié au stade de la tumeur la plus évoluée. Plusieurs explications peuvent être avancées pour expliquer ce pronostic plus favorable : le diagnostic à un stade précoce de la tumeur controlatérale, l'hormonosensibilité de la majorité des tumeurs. Par ailleurs, le pronostic plutôt favorable des CSBS est un argument de plus en faveur de la théorie multiclonale et de l'indépendance des deux tumeurs. Les CSBS pourraient alors être considérés comme une forme particulière de tumeur multifocale.

## VIII– Survie :

Pour certains auteurs, le taux de survie après cancer du sein bilatéral est le même que celui des patientes traitées pour un cancer du sein unilatéral, à stade égal. D'autres rapportent un pronostic moins bon. Maarse et al. [38] rapportent une survie à cinq ans sans récurrence et sans métastase de 94% dans le groupe du cancer du sein unilatéral et de 91 % dans celui du cancer du sein bilatéral, sans aucune différence significative ( $p = 0,16$ ). Cependant, le pronostic des patientes traitées pour cancer du sein bilatéral dépend des éléments pronostiques à la fois du premier et du deuxième cancer [39].

# CONCLUSION

Les CSBS ne sont pas exceptionnels et constituent une indication pour une consultation d'oncogénétique vu que la notion d'une histoire familiale de cancer de sein est souvent retrouvée. Seul un bon dépistage chez une population à risque permet un diagnostic précoce et ainsi améliorer le pronostic.

Si l'antécédent personnel de cancer du sein est le principal facteur de risque de survenue d'un cancer controlatéral, la présence d'une tumeur multifocale ou d'un carcinome lobulaire infiltrant, doivent mener à une exploration précise du sein controlatéral. L'IRM, examen qui a permis de diagnostiquer un cancer controlatéral infra clinique sans traduction en imagerie conventionnelle.

La technique du ganglion sentinelle est un atout majeur dans la prise en charge thérapeutique des CSBS. Grâce au ganglion sentinelle, la proportion de curages axillaires bilatéraux pourrait être nettement réduite tout en conservant une évaluation peu morbide du creux axillaire. Il est donc probable que la morbidité liée à ce geste soit, elle aussi, plus faible. Enfin, le second intérêt de l'introduction de cette nouvelle technique dans le traitement des CSBS est la diminution de la proportion de patientes pour lesquelles au moins un creux axillaire n'a pas été exploré

Une surveillance à vie des patientes traitées pour un cancer du sein unilatéral permet de détecter plus précocement un cancer du sein controlatéral lui offrant ainsi des possibilités thérapeutiques et un pronostic meilleurs, le pronostic serait en fait principalement lié au stade de la tumeur la plus évoluée.

# RESUME

## **Introduction :**

Le cancer du sein bilatéral synchrone (CSBS) se définit par le diagnostic simultané de cancer de sein, bien que d'autres auteurs ont défini un délai allant de 1 mois à 5 ans. La généralisation du dépistage systématique du cancer du sein par mammographie et les progrès de l'imagerie mammaire ont augmenté la prévalence CSBS. Des hypothèses physiopathologiques des CSBS sont encore explorées en dehors de facteur génétique.

## **Matériels et méthodes :**

C'est une étude rétrospective portant sur 12 cas de cancer de sein bilatéral pris en charge au service de gynéco obstétrique II CHU Hassan II Fès entre janvier 2009 et décembre 2014. Le but de cette étude est de détailler les données épidémiologiques, les circonstances diagnostiques, les traitements et les caractéristiques histologiques tumorales

## **Résultats :**

L'incidence est de 2%, avec un âge moyen de 52 ans (44ans–60ans), l'histoire familiale cancer de sein a été retrouvé dans 4 cas

Dans notre étude il y avait 5 nullipares, 4 paucipares et 3 multipares.

Les aspects cliniques multiples : une lésion clinique d'un côté associé à une anomalie radiologique contralatérale a été retrouvé dans 6 cas, des lésions cliniques bilatérales: 4 cas, un CSBS sans traduction clinique diagnostiqué à partir d'anomalies bilatérales à l'échomammographie: deux cas, le caractère inflammatoire n'a été trouvé chez aucune patiente. Lorsque le diagnostic de la tumeur index était

radiologique: la découverte de la tumeur controlatérale se faisait également par imagerie (mammographie/échographie) pour 10 patientes, par IRM pour 2 patientes.

La localisation tumorale était en miroir ( dans le même quadrant dans chacun des deux seins)dans 6 cas et dans le QSE de façon bilatérale dans 4 cas

La taille tumorale radiologique moyenne: pour le cancer index: 28,5mm (5–75)et pour le cancer controlatéral: 24,6(5–68)

Ces lésions radiologiques se manifestaient comme une seule masse dans 3 cas, masse + microcalcifications ou distorsion architecturale dans 5 cas, que par des microcalcifications dans 2 cas et que par distorsion architecturale dans 2 cas

Toutes nos patientes ont bénéficié d'une mastectomie bilatérale avec curage axillaire bilatéral. Pour le traitement adjuvant a consisté à une

Chimiothérapie dans 8 cas, une radiothérapie dans 5 cas et une hormonothérapie dans 7 cas.

Sur le plan histologique, les deux cancers étaient identiques dans 85% des cas :

Il s'agissait d'un carcinome canalaire infiltrant dans 11 cas et d'un carcinome lobulaire infiltrant dans un seul cas.

L'envahissement tumoral des ganglions axillaires était constant dans tous les curages axillaires, unilatéral dans 7 cas et bilatéral dans 5cas.

La survie moyenne est de 34mois (10mois–50mois) et 6 patientes sont décédées. Aucune récurrence locale n'a été notée, la survenue de métastase à distance a été retrouvé chez 5 patientes

## Discussion :

Les cancers des seins bilatéraux reflètent la capacité de la transformation maligne d'apparaître à des endroits différents du tissu mammaire de façon indépendante, simultanée, les taux d'incidence du CSBS rapportés dans la littérature varient entre 0,8 et 3,2 %.

Les caractéristiques épidémiologiques des patientes présentant CSBS décrits dans la littérature:

- L'âge (plus jeune),
- le statut préménopausique.

Dans notre étude, l'âge moyen des patientes ayant un CSBS était de 52 ans. En effet, la plupart des auteurs ne sont pas pour ces deux FDR.

Les antécédents familiaux de cancer du sein sont fréquents chez les patientes présentant un CSBS selon de nombreux auteurs bien que d'autre ne trouve pas de différence significative en comparaisant avec le cancer de sein unilatérale: 33% dans notre série. Cette fréquence était de 23% dans la série de De La Rochefordière et al.

Chez les patientes ayant une mutation BRCA1 avec un premier cancer du sein, le risque de cancer controlatéral est évalué à 48 % à l'âge de 50 ans et à 64 % à l'âge de 70 ans. Le seul facteur de risque épidémiologique retrouvé de CSBS est l'antécédent personnel de cancer du sein avec un taux d'incidence annuel de cancer controlatéral évalué à 0,5–0,8 %.

L'analyse des circonstances diagnostiques des CSBS met en évidence un taux relativement important des cancers infracliniques. Ceci peut être dû à la généralisation du dépistage mammographique de cancer de sein.

Dans notre série, le tableau diagnostique le plus fréquent associait une lésion clinique d'un côté à une anomalie radiologique controlatérale, ce qui est comparable aux données de la littérature. On remarque la place non négligeable de l'IRM dans le rattrapage diagnostique des CSBS, cependant les indications de cet examen doivent être étudiées de manière plus précise afin d'en définir les champs d'application. Les patientes présentant un CSBS peuvent être traitées de la même manière qu'un cancer sein unilatéral, dans la littérature, on remarque une proportion plus élevée de mastectomie dans les CSBS à stade identique. Dans notre série, toutes nos patientes ont bénéficié d'un traitement radical pour plusieurs raisons en particulier la taille tumorale (résultat esthétique non satisfaisant) et les difficultés de surveillance.

La technique de ganglion sentinelle est un atout majeur dans la prise en charge des CSBS: apporter une solution aux problèmes de morbidité posés par un curage axillaire bilatéral mais malheureusement cette attitude n'a été adoptée chez aucune de nos patientes par l'indisponibilité de la double méthode colorimétrique et radioisotopique recommandée.

L'irradiation adjuvante doit être particulièrement prudente afin d'éviter la survenue de complications rares, mais redoutables (myélite radique), surtout en cas d'irradiation bilatérale.

Pour certains auteurs, une proportion élevée de carcinomes lobulaires est noté en cas de CSBS par rapport aux tumeurs unilatérales. Pour d'autre, les résultats ne montrent pas de proportion plus élevée de composante lobulaire invasive ou in situ dans les tumeurs bilatérales que dans les tumeurs unilatérales, dans notre série, le carcinome lobulaire a été noté chez 2 patientes.

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de considérer le grade élevé d'une tumeur du sein comme un facteur de risque de cancer controlatéral notamment, pas de différence significative dans l'expression des récepteurs hormonaux entre les CSB et les cancers unilatéraux. D'après l'ensemble de ces résultats concernant les caractéristiques histologiques des CSBS et au regard des données de la littérature comparant les CSBS aux cancers du sein unilatéraux, seuls la présence d'un carcinome lobulaire invasif et le caractère multifocal d'une tumeur doivent être considérés comme des facteurs de risque de cancer controlatéral.

Le pronostic des patientes atteintes d'un CSB qu'il soit synchrone ou métachrone, à un stade égal est le même que celui du cancer du sein unilatéral. Le pronostic serait en fait principalement lié au stade de la tumeur la plus évoluée. Le taux de survie global à cinq ans varie selon les études de 65 à 86 % mais la majorité des articles récents rapportent des taux supérieurs à 80 %.

## Conclusion

Les CSBS ne sont pas exceptionnels et constituent une indication pour une consultation d'oncogénétique vu que la notion d'une histoire familiale de cancer de sein est souvent retrouvée. Seul un bon dépistage chez une population à risque permet un diagnostic précoce et ainsi améliorer le pronostic.

# BIBLIOGRAPHIE

- 1– Miki Y, Swensen J, Schattuck-Eidens D, Futreal P, Harshman K, Tavtigian S et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994 ; 266 : 66.
- 2– Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Familial breast cancer : collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet* 2001 ; 358 : 1389–99.
- 3– Pharoah P, Day N, Duffy S, Easton D, Ponder B. Family history and the risk of breast cancer : a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997 ; 71 : 800–9.
- 4– Claus E, Risch N, Thompson W. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991 ; 48 : 232–42.
- 5– Blackwood M, Weber B. BRCA1 and BRCA2 : from molecular genetics to clinical medicine. *J Clin Oncol* 1998 ; 16 : 1969–77.
- 6– Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP et al. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 219–37.
- 7– Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 1995 ; 378 : 789–92.

- 8– El Hanchi Z, Berrada R, Fadli A, Ferhati D, Brahmi R, Baydada A et al. Cancer du sein bilatéral : Incidence et facteurs de risque. *Gynecol Obstet Fertil*. 2004; 32(2):128–34.
- 9– Edwards E, Yearwood C, Sillibourne J, Baralle D, Eccles D. Identification of a de novo BRCA1 mutation in a woman with early onset bilateral. breast cancer *Fam Cancer*. 2009; 8(4):479–82
- 10– Grosso M, Imran MB, Volterrani D, Roncella M, Abufalgha K, Grassetto G. Detection of bilateral, multifocal breast cancer and assessment of tumour response to néoadjuvante chemotherapy by Tc-99m sestamibi imaging – a case report. *Nucl Med Rev Cent East Eur*. 2008; 11(2):70–2.
- 11– Liebens FP, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Management of BRCA1/2 associated breast cancer: A systematic qualitative review of the state of knowledge in 2006. *Eur J Cancer*. 2007; 43(2):238–57
- 12– Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, Mastropasqua MG, et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer*. 2004; 101(5):905–12
- 13– Ben Hassouna J, Damak T, Chargui R, Slimene M, Chkir A, Ayadi MA, et al. Clinicopathological characteristics of synchronous bilateral breast carcinomas: report of 30 patients. *Tunis Med*. 2008; 86(2):155–9
- 14– Marpeau O, Ancel PY, Antoine M, Uzan S, Barranger E. Cancers du sein bilatéraux synchrones: facteurs de risque, diagnostic, histologie, traitement. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008; 36(1):35–44

- 15– Peiró G, Adrover E, Guijarro J, Ballester I, Jimenez MJ, Planelles M. Synchronous bilateral breast carcinoma in a patient with Cowden syndrome: a case report with morphologic, immunohistochemical and genetic analysis. *Breast J.* 2010;16(1):77–81
- 16– Newman LA. Breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2014; 23(3):15–16
- 17– O. Marpeau, P. Y. Ancel, M. Antoine, Cancers du sein bilatéraux synchrones: facteurs de risque, diagnostic, histologie, traitement, gynécologie obstétrique et fertilité 36(2008) 35–44.
- 18– Robinson E, Rennert G, Bar-Deroma R, Dori DL, Neugut AI. The pattern of diagnosis of a second primary tumor in the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1993;25:211–5.
- 19– Cook LS, White E, Schwartz SM, McKnight B, Daling JR, Weiss NS. A population-based study of contralateral breast cancer following a first primary breast cancer (Washington, United States). *Cancer Causes Control* 1996;7:382–90.
- 20– Healey EA, Cook EF, Orav EJ, Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 1993;11:1545–52.
- 21– Dela Roche Fordiere A, Asselain B, Scholl S, Campana F, Ucla L, Vilcoq JR, et al. Simultaneous bilateral breast carcinomas: a retrospective review of 149 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;30:35–41.
- 22– Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, et al. A case control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer* 2001;15(91):1845–53.
- 23– Jobsen JJ, van der Palen J, Ong F, Meerwaldt JH. Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. *Breast* 2003;12:83–8.

- 24– Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. The genetic epidemiology of second primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136:937–48
- 25– A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. Vacek PM(1), Geller BM. 2004 May; 13(5):715–22.
- 26– Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP et al. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004 ; 91 : 219–37
- 27– Greene MH. Genetics of breast cancer. *Mayo Clin Proc* 1997; 72(1):54–65.
- 28– Robinson E, Rennert G, Bar-Deroma R, Dori DL, Neugut AI. The pattern of diagnosis of a second primary tumor in the breast. *Breast Cancer Res Treat* 1993; 25:211–5.
- 29– Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Hellman S. Contralateral breast carcinoma: an assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) patients with 20-year follow-up. *Surgery* 1989; 106:904–10
- 30– Polednak AP. Bilateral synchronous breast cancer: a population based study of characteristics, method of detection and survival. *Surgery* 2003; 133:383
- 31– Storm HH, Jensen OM. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943–80. *Br J Cancer* 1986; 54:483–92.
- 32– Senofsky GM, Wanebo HJ, Wilhelm MC, Pope Jr TL, Fechner RE, Broaddus W, et al. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients treated for primary breast cancer? *Cancer* 1986; 57:597–602.
- 33– Lehman CD, Schnall MD. MRI evaluation of the contralateral breast in women with recently diagnosed breast cancer. *N Engl J Med* 2007; 356:1295–303.

- 34– KriegeM,BrekelmansCT,BoetesC,BesnardPE,ZonderlandHM,ObdeijnIM,etal.EfficacyofMRIandmammographyforbreast-cancerscreeninginwomenwithafamilialorgeneticpredisposition.NEnglJMed2004;351:427-37.
- 35– WarnerE,PlewesDB,HillKA,CausserPA,ZubovitsJT,JongRA,etal.SurveillanceofBRCA1andBRCA2mutationcarrierswithmagneticresonanceimaging,ultrasound,mammographyandclinicalbreastexam-ination.JAMA2004;292:1317-25
- 36– HeronDE,KomarnickyLT,HyslopT,SchwartzGF,MansfieldCM.Bilateralbreastcarcinoma:riskfactorsandoutcomesforpatientswithsynchronousandmetachronousdisease.Cancer2000;88:2739-50.
- 37– MatsuoK,FukutomiT,Akashi-TanakaS,HasegawaT,TsudaH.Histologicalgrade,p53,HER2andhormonereceptorstatusof synchronousbilateralbreastcarcinoma.BreastCancer2002;9:127-33.
- 38– Maarse W, Jonasse Y, Ausems MG, Schipper ME, van Hillegersberg R. First case of invasive breast cancer following prophylactic bilateral skin sparing mastectomy in a BRCA1 mutation carrier. Eur J Surg Oncol. 2009; 35(9):1016-8.
- 39– Houssine Boufettal, Naïma Samouh. Cancer du sein bilatéral synchrone au Maroc: caractéristiques épidémiologiques et cliniques. The Pan African Medical Journal. 2015;20:118
- 40– Irvine T, Allen DS, Gillett C, Hamed H, Fentiman IS. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer. Br J Surg. 2009;96(4):376-80.
- 41– AgelopoulosK,TidowN,KorschingE,VossR,HinrichsB,BrandtB,etal.Molecularcytogeneticinvestigationsofsynchronousbilateralbreastcancer.JClinPathol2003;56:660-5.