

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2012

Thèse N° 154/12

**CANCERS DU SEIN BILATERAUX : EXPERIENCE  
DU SERVICE DE GYNECOLOGIE  
ET D'OBSTETRIQUE I, CHU HASAN II DE FES  
(A propos de 09 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/11/2012

PAR

Mlle. LOUKILI KAOUTAR

Née le 02 Avril 1985 à Casablanca

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Cancer du sein bilatéral - Oncogenèse - Radiologie - Histo-pronostic  
Traitement

JURY

M. BANANI ABDELAZIZ.....	PRESIDENT
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUCHIKHI CHEHRAZED.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Gynécologie Obstétrique	
Mme. BOUGUERN HAKIMA.....	} JUGES
Professeur de Gynécologie Obstétrique	
M. EL MESBAHI OMAR.....	
Professeur agrégé d'Oncologie médicale	
M. OULDIM KARIM.....	
Professeur agrégé de Génétique	

# LISTE DES ABBREVIATIONS

AC	: Doxorubicine et Cyclophosphamide
ACR	: American College of Radiology
ADK	: Adénocarcinome
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADP	: Adénopathie
ARN	: Acide ribonucléique
ATM	: Ataxia Telangiectasia Mutated
BCIRG	: Breast Cancer International Research Group
BIC	: Breast Cancer Information Core database
BRCA ½	: BRCA 1/2
BR1P1	: BRCA 1-interacting protein 1
CCI	: Carcinome canalaire infiltrant
CCIS	: Carcinome canalaire in situ
CDH1	: Cadherin 1
CGH	: Hybridation génomique comparative
CHEK2	: Checkpoint Kinase 2
CIS	: Carcinome in situ
CLI	: Carcinome lobulaire infiltrant
CLIS	: Carcinome lobulaire in situ
CMF	: Cyclophosphamide, Méthotrexate, et 5-Fluorouracil
CMI	: Chaîne mammaire interne
CT	: Chimiothérapie
CSB	: Cancer du sein bilatéral
CSBM	: Cancer du sein bilatéral métachrone
CSBS	: Cancer du sein bilatéral synchrone
CSU	: Cancer du sein unilatéral

CYP19	: Cytochrome P19
D2-40	: Antipodoplanine 2-40
DIEP	: Deep Inferior Epigastric artery Perforator
ETT	: Echographie trans-thoracique
FAC	: Anthracycline—5-Fluorouracil, doxorubicin et Cyclophosphamide
FANCN	: Gène de Fanconi du groupe N
FANCJ	: Gène de Fanconi du groupe J
FE	: Fraction d'éjection
FEC	: 5-fluorouracil, Epirubicin, et cyclophosphamide
FISH	: Fluorescence in situ hybridization
HBOC	: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome
H	: Herceptin
HER2	: Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (ou ERBB2)
HNPCC	: Hereditary nonpolyposis colon cancer
HPRT	: Hypoxanthine phosphoribosyl transférase
HT	: Hormonothérapie
HTIC	: Hypertension intra-crânienne
HUMARA	: Human androgen-receptor gene (gène du récepteur humain des androgènes)
IA	: Inhibiteurs de l'aromatase
IHC	: Immuno-histo-chimie
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
ITG	: Interruption thérapeutique de la grossesse
JOE	: Jonction des quadrants externes
JOI	: Jonction des quadrants internes
JOIf	: Jonction des quadrants inférieurs
JQS	: Jonction des quadrants supérieurs

Ki67	: Marqueur de prolifération (Etude réalisée dans la ville de Kiell (Ki) sur un clone de cellules 67)
LOH	: Loss of heterozygosity (Perte d'hétérozygotie)
LYVE-1	: Lymphatic Vessel Endothelial Receptor 1
MCD	: Mutation Constitutionnelle délétère.
MH	: Maladie de Hodgkin
MIRS	: Micro ARN
MSBR	: Scarff-Bloom-Richardson Modifié
MSI	: Instabilité micro-satellitaire
NSABP	: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
PALB2	: Partner and localizer of BRCA2
PCR	: Polymerase chain reaction
PGK	: Phosphoglycérate kinase
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog
QIE	: Quadrant inféro-externe
QII	: Quadrant inféro-interne
QSE	: Quadrant supéro-externe
QSI	: Quadrant supéro-interne
RAD51	: Rad 51 homologue
RH	: Récepteurs hormonaux
RMI	: Reconstruction mammaire immédiate
RMS	: Reconstruction mammaire secondaire
RO	: Récepteurs oestrogéniques
RP	: Récepteurs progestéroniques
RR	: Risque relatif
SA	: Semaines d'aménorrhée
SBR	: Scarff-Bloom-Richardson

SG	: Survie globale
SO	: Scintigraphie osseuse
SSR	: Survie sans récurrence
STK11	: Serine/threonine kinase 11
STR	: Short tandem repeats
TAM	: Tamoxifène
TEP-TDM au FDG	: Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne
TP53	: Tumor Protein 53
TRAM	: Trans rectus abdominis musculocutaneous flap
VNTR	: Variable number of tandem repeats

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Carte des deux chromosomes porteurs des mutations reconnues pour leur rôle dans la prédisposition aux cancers du sein, avec notamment le gène BRCA1 sur le chromosome 17 et le gène BRCA2 sur le chromosome 13.

Figure 2 : Différents types de mutations ponctuelles et leurs effets.

Figure 3 : Arbre généalogique et résultat du séquençage chez une patiente porteuse de la mutation délétère *BRCA2* c.7110delA/7338delA.

Figure 4 : Interrelations entre gènes favorisant le cancer du sein.

Figure 5 : Exemple de dosage des gènes HUMARA dans un cas de CSB.

Figure 6: Les résultats représentatifs de l'analyse de la mutation du gène *p53* chez une patiente atteinte de CSB.

Figure 7 : Différents mécanismes des insatiabilités génétiques décrites dans le cancer du sein.

Figure 8 : Exemples de difficulté de différencier entre CSB et une métastase controlatérale.

Figure 9: Anatomopathologie des deux tumeurs de la même patiente.

Figure 10: Résultats d'analyse moléculaire des 5 patientes atteintes de cancer du sein unilatéral avec ADP axillaire et des 12 patientes atteintes de CSB.

Figure 11 : Anatomie des lymphatiques du sein.

Figure 12: Embole lymphatique.

Figure 13: Technique de FISH à la recherche d'amplification du gène HER2 dans le cas d'une patiente atteinte de CCI du sein, HER2 scoré à 2.

Figure 14: Reconstruction par lambeau de grand dorsal et prothèse.

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Caractéristiques des familles présentant des cas de cancer du sein héréditaires, familiaux et sporadiques.

Tableau 2 : Définitions des cancers du sein synchrones et asynchrones, selon les différents auteurs.

Tableau 3 : Incidence globale du cancer bilatéral du sein dans la littérature.

Tableau 4 : Intervalle de temps entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> cancer.

Tableau 5: Résumé des résultats des études sur les cancers du sein controlatéral.

Tableau 6 : Bilatéralité du CLIS.

Tableau 7 : Survie ultérieure de cancers infiltrants controlatéraux après une attitude conservatrice.

Tableau 8 : Description des 5 sous-types du cancer du sein basés sur leur expression spécifique de certains gènes d'après Saint Gallen 2011.

Tableau 9 : Traitement adjuvant : indications globales (d'après Saint Gallen 2011).

Tableau 10: Taux de survie du cancer du sein unilatéral et bilatéral.

Tableau 11: Objectifs d'étude et résultats des études comparant CSBS et cancer du sein unilatéral, publiées de 2000 à 2011.

# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	11
RAPPELS .....	14
1-Généralités .....	15
2-Notion d'hérédité .....	16
3-Gènes impliqués dans le cancer du sein .....	17
4- Gènes BRCA1 et BRCA2 .....	19
4-1-Identification et caractérisation .....	19
4-2-Pathologie moléculaire des gènes BRCA1 et BRCA2 .....	21
4-3-Le multigénisme en présence de BRCA .....	24
5-L'espoir des nouvelles technologies d'analyse moléculaire à grande échelle .....	26
6-En résumé .....	28
DEFINITION ET ONCOGENESE DES CANCERS DU SEIN BILATERAUX .....	29
I. DEFINITION .....	30
II. ONCOGENESE DES CANCERS DU SEIN BILATERAUX .....	32
A. Notion de multiclonalité .....	33
1. Test d'inactivation du chromosome X .....	33
2. Discordance du statut mutationnel entre les deux tumeurs .....	35
3. Instabilité génétique .....	38
B. Le rôle des gènes de prédisposition .....	43
C. Le rôle des mutations somatiques .....	46
D. Le rôle des facteurs de l'hôte .....	47
E. Le rôle du polymorphisme génétique .....	49
F. Le rôle des mico-ARN .....	50
III. En résumé .....	51



OBSERVATIONS CLINIQUES .....	52
DISCUSSION .....	88
1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES .....	89
A- Incidence .....	89
B- Sexe .....	92
C- Facteurs de risque .....	93
1-L'âge .....	93
2-Antécédents familiaux .....	94
3- Antécédents de Maladie de Hodgkin .....	96
4- Antécédents d'un traitement anticancéreux .....	98
5- Autres facteurs de risque .....	100
2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES .....	101
A. Circonstances diagnostiques .....	101
B. Siège .....	103
C. Taille .....	104
3. DONNEES RADIOLOGIQUES .....	105
A. La mammographie et l'échographie mammaire.....	105
B. L'apport de l'IRM mammaire .....	107
4. ANATOMO-PATHOLOGIE .....	110
1. Les moyens de diagnostic histologiques .....	110
2. Données anatomo-pathologiques .....	111
A. Facteurs histopronostiques conventionnels .....	111
a) Taille du premier cancer .....	112
b) Envahissement des ganglions axillaires .....	112
c) Type histologique .....	114
d) Grading SBR .....	117
e) Invasion lymphatique .....	117

f) Autres facteurs .....	119
B. Autres facteurs histopronostiques .....	120
C. Facteurs immunohistologiques établis .....	121
5- Cancer du sein bilatéral et grossesse .....	124
6- BILAN D'EXTENSION ET CLASSIFICATION .....	125
A- Bilan d'extension.....	125
B- Classification .....	126
7- TRAITEMENT .....	126
A- Modalités thérapeutiques .....	126
1- La chirurgie .....	126
a- Chirurgie de la tumeur .....	126
b- Curage ganglionnaire .....	127
c- La reconstruction mammaire .....	128
2- La chimiothérapie .....	129
a. La chimiothérapie adjuvante .....	129
b. La chimiothérapie néoadjuvante .....	132
3- Traitements ciblés .....	133
4- La radiothérapie.....	134
5- Hormonothérapie .....	135
1) La suppression ovarienne .....	135
a. Suppression ovarienne définitive .....	135
b. Suppression ovarienne par analogues de LH—RH .....	136
2) Les anti-œstrogènes .....	136
3) Les inhibiteurs de l'aromatase .....	136
B- Stratégie thérapeutique .....	138
1- Traitement du cancer du sein unilatéral.....	138

1-1- Formes opérables d'emblée : .....	138
a) La chirurgie .....	138
b) Le traitement adjuvant .....	138
c) La radiothérapie externe .....	141
1-2- Formes inopérables d'emblée .....	141
1-3- Formes métastatiques .....	142
2- Cancer bilatéral du sein .....	142
8- PRONOSTIC .....	148
A- Résultats globaux .....	148
1. Survie globale selon l'âge .....	149
2. Survie globale selon le stade .....	150
3. Survie globale et pronostic des cancers du sein synchrones ...	150
4. Survie globale selon le temps qui sépare le premier et le deuxième cancer .....	151
B- Récidive et métastase .....	154
1- Récidive locale .....	154
2- Métastase à distance .....	154
9- CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE .....	155
CONCLUSION .....	157
RESUMES .....	160
BIBLIOGRAPHIE .....	165

# INTRODUCTION

Le cancer du sein est aujourd'hui le cancer féminin le plus fréquent et constitue de ce fait un problème majeur de santé publique. En effet, la probabilité de développer un cancer du sein durant toute la vie d'une femme est de 13,3 % environ, soit une femme sur huit [1,2]. Au Maroc, selon le registre de population du grand Casablanca, mis en place en 2006 grâce à l'effort soutenu de l'Association Lalla Salma de Lutte contre le Cancer, le cancer du sein occupe la première place chez la femme avec une incidence de 36,5%, et un risque de mortalité de 19,7% [3].

En outre, les femmes traitées pour un cancer du sein unilatéral sont à haut risque de développer un nouveau cancer au niveau du sein controlatéral. Quand une femme a eu un cancer du sein, son risque de faire un cancer dans le sein controlatéral est cinq à six fois plus important que l'incidence de cette pathologie chez une femme normale [4].

On considère que le cancer du sein est bilatéral lorsque les deux seins sont atteints d'une lésion maligne simultanément ou à des moments différents [5]. Or, il existe une ambiguïté quant à la définition d'un cancer du sein bilatéral simultanée, ce qui rend l'étude du cancer du sein bilatéral parfois difficile.

La bilatéralité du cancer du sein a incité les gynécologues, les anatomopathologistes, les oncologues et les généticiens à faire des études afin de connaître les facteurs de risque susceptibles d'entraîner un cancer au niveau du sein controlatéral, afin de définir les patientes à haut risque pour développer cette maladie et mieux les surveiller.

En effet, plusieurs questions se posent à propos du cancer du sein bilatéral (CSB) :

- S'agit-il de deux événements successifs d'une même tumeur primitive ou bien faut-il considérer la deuxième tumeur comme une tumeur primitive indépendante ?
- Autrement dit, la survenue d'un cancer controlatéral correspond elle, à une localisation métastatique du premier cancer ?

- Ces patientes, seraient-elles prédisposées génétiquement ?
- Existe-t-il des facteurs de risques pour développer un CSB ? Seraient-ils différents des facteurs de risque du cancer du sein déjà connus et prouvés ?
- Y-a-t-il une différence dans la prise en charge thérapeutique en cas de CSB par rapport à son homologue unilatéral ?
- Et est-ce que cette bilatéralité serait-elle à l'origine d'un traitement plus agressif ?

Enfin, en admettant que ces patientes présentent deux cancers, est ce que leur pronostic serait plus sombre que les patientes atteintes du cancer du sein unilatéral ?

Toutes ces questions méritent une réponse.

Pour y répondre, nous avons étudié de manière rétrospective les cas de cancer du sein bilatéral pris en charge au sein du service de Gynécologie et Obstétrique I du CHU HASSAN II de FES entre Janvier 2006 et Décembre 2011.

L'objectif de notre travail est de :

- Comprendre la physiopathologie de cette entité particulière,
- Définir les facteurs de risques de CSB,
- Détailler les principaux tableaux diagnostiques, et l'apport des nouvelles techniques d'imagerie,
- Déterminer la prise en charge thérapeutique (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, hormonothérapie ...),
- Evaluer le pronostic et la survie de ce groupe de patientes,

Et enfin, d'individualiser les femmes à haut risque de développer un CSB, afin de cibler leur prise en charge.

Ce travail est fondé sur une série de 09 cas et les différentes revues de la littérature.

# RAPPELS

Le cancer, en particulier le cancer du sein chez la femme, est l'une des principales causes de mortalité dans le monde entier, occasionnant un fardeau émotionnel et financier important pour les individus, familles et sociétés.

La compréhension des facteurs pouvant affecter l'initiation et la progression du cancer, par exemple les facteurs génétiques pouvant être associés à une prédisposition à développer un cancer, est primordiale. Ultimement, ces connaissances devraient permettre de cibler la population à risque et de fournir des soins de santé adaptés.

## 1-Généralités:

Le cancer est associé à une croissance anormale des cellules, qui présentent une dérégulation des processus de prolifération et de mort cellulaire. Ces cellules peuvent acquérir de nouvelles capacités, telle la propriété d'envahir les tissus adjacents et de former des métastases à d'autres tissus ou organes, pouvant ainsi entraîner la morbidité ou la mort de l'hôte [6-8].

Les changements observés au niveau de ces cellules sont ultimement le résultat d'une expression anormale de gènes. Ces altérations génétiques ont deux conséquences bien différentes. Elles peuvent conduire à l'augmentation de l'activité de certains gènes favorisant au sens large la croissance tumorale ; ces gènes sont appelés oncogènes. A l'inverse, elles peuvent inactiver d'autres gènes dont l'activité physiologique s'oppose à la transformation tumorale, d'où leur nom de gènes suppresseurs de tumeurs [09].

Au niveau de la cellule tumorale, les oncogènes ont une action dominante : l'activation d'un seul allèle est généralement suffisante à sa contribution au phénotype tumoral ; à l'inverse, les gènes suppresseurs de tumeurs sont récessifs : l'inactivation des deux allèles est nécessaire [10].



En outre, la majorité de ces mutations et remaniements de l'ADN sont acquis et transmis lors de la division cellulaire, on parle de mutations somatiques contrairement à celles présentes dès la conception : mutations constitutionnelles, ou encore germinales. Ces dernières expliquent les prédispositions génétiques aux cancers. De plus, ces mutations germinales touchent le plus souvent des gènes suppresseurs de tumeurs, et parfois certains oncogènes [10].

Les études d'épidémiologie génétique ont permis d'estimer que 5 à 10% des cas de cancer du sein sont liés à la présence d'un facteur génétique transmis selon un mode autosomique dominant (c'est-à-dire transmis par l'un des deux parents, que celui-ci soit la mère ou le père), et associé à un risque cumulé de cancer du sein de 67% à l'âge de 70 ans, soit un risque multiplié par 10 par rapport à celui de la population générale [11].

## 2-Notion d'hérédité :

L'accumulation de certains types de cancers à l'intérieur de certaines familles a apporté un intérêt particulier à comprendre la place de la susceptibilité héréditaire de l'individu dans la carcinogenèse.

En effet, le cancer du sein tend à se présenter en regroupement à l'intérieur de certaines familles et plus de 12% des femmes atteintes d'un cancer du sein ont une parente au premier ou au deuxième degré elle aussi atteinte [12]. Bien que cette susceptibilité accrue puisse être le fruit du partage d'un même environnement ou d'habitudes de vie semblables, des études chez des jumeaux mono- et dizygotes indiquent que la majeure partie de cette agrégation familiale est le résultat d'une susceptibilité transmise de façon héréditaire [13-15].

Parmi ces cancers survenant à l'intérieur d'une même famille, on considère comme «héréditaires» ceux pour lesquels une mutation d'un gène de susceptibilité

est connue, ou qu'une telle mutation est suspectée sur la base du risque élevé retrouvé dans la famille. Le terme «familial» est quant à lui utilisé lorsque le cancer est retrouvé chez au moins deux parentes au premier et/ou au second degré, sans que la transmission mendélienne d'une susceptibilité soit apparente. Le reste des cas de cancers apparaît en l'absence d'une histoire familiale de cancer du sein et sont habituellement appelés des cas «sporadiques» [16] (Tableau 1).

Cependant, la découverte de nouveaux allèles de susceptibilité et l'étude exhaustive des antécédents familiaux liés à certains cas pourraient permettre de reclasser une partie des cancers familiaux (et même certains cancers sporadiques) en tant que cancers héréditaires [17].

### 3-Gènes impliqués dans le cancer du sein :

L'étude de l'héritabilité d'une prédisposition au cancer du sein a permis de mettre en évidence trois catégories d'allèles de susceptibilité, chacune de ces catégories étant associée à un risque relatif et à une prévalence dans la population [18].

La première classe est constituée d'allèles rares de forte pénétrance\* (*BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*) et de pénétrance incertaine (*PTEN*, *STK11*, *CDH1*) associés à un risque élevé de cancer du sein, et qui ont été identifiés par l'intermédiaire de syndromes familiaux. La seconde catégorie d'allèles de susceptibilité regroupe des allèles relativement rares et de pénétrances modérées (*ATM*, *CHEK2*, *BR1P1/FANCI*, *PALB2/FANCM*), associés à un risque moins grand de développer un cancer du sein [19]. Ces gènes ont été identifiés principalement par l'intermédiaire d'une approche de type «gène candidat» dans laquelle la recherche de mutations est effectuée directement dans un gène sélectionné sur la base d'une probabilité antérieure liée à sa fonction.

Tableau 1 : Caractéristiques des familles présentant des cas de cancer du sein héréditaires, familiaux et sporadiques [16].

Classification familles	Caractéristiques
Cancer héréditaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Transmission autosomique dominante apparente de type spécifique de cancer</li> <li>• Age plus jeune au diagnostic du cancer que ce qui est attendu</li> <li>• Multiples cancers primaires chez un même individu</li> <li>• Regroupement de cancers rares</li> <li>• Cancer bilatéral ou multifocal</li> <li>• Parents au premier degré des individus atteints ont un risque de 50% d'être porteurs de la même mutation.</li> <li>• Pénétrance incomplète et expression variable, de telle façon que les porteurs obligatoires de la mutation familiale peuvent ne pas être affectés par le cancer et que l'âge au diagnostic du cancer parmi les parents sera variable.</li> <li>• Les individus qui n'ont pas la mutation familiale ont le même risque que la population générale de développer un cancer</li> </ul>
Cancer familial	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Plus de cas d'un ou plusieurs type(s) de cancer(s) à l'intérieur d'une même famille que ce qui est statistiquement attendu, mais pas de patron d'héritabilité clair.</li> <li>• Âge variable au diagnostic</li> <li>• Peut résulter du regroupement par chance de cas sporadiques.</li> <li>• Peut résulter de facteurs génétiques communs, d'un environnement et/ou d'habitudes de vie similaires</li> <li>• Ne présente pas habituellement les caractéristiques classiques syndromes de cancers héréditaires.</li> </ul>
Cancer sporadique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les cancers dans la famille sont probablement dus à des causes non héréditaires</li> <li>• Âge du diagnostic typique</li> <li>• Même s'il y a plus d'un cas dans la famille, il n'y a pas de patron de transmission héréditaire clair.</li> <li>• La probabilité est très basse que la recherche de mutations de gènes de susceptibilité sera positive, le test génétique n'offrira pas d'information supplémentaire sur le risque de cancer.</li> </ul>

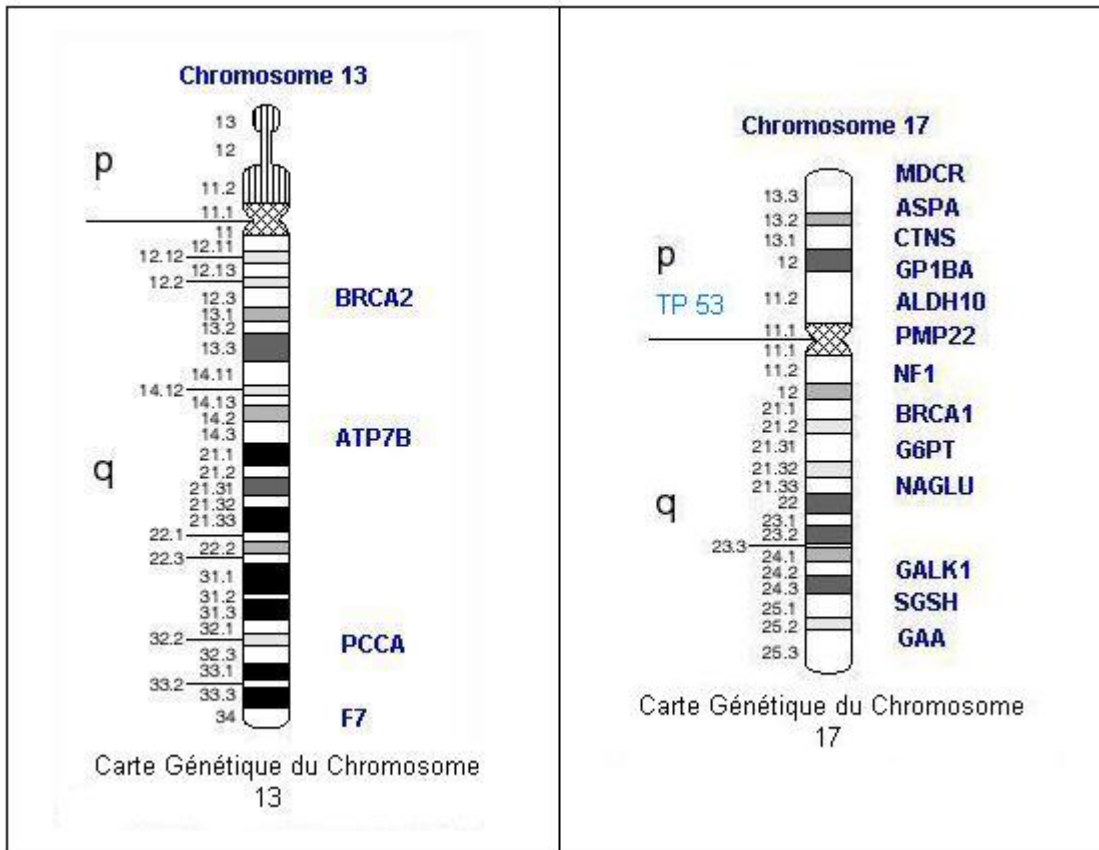
Puisque ces allèles ne confèrent qu'une augmentation très faible de la susceptibilité au cancer du sein, leur identification nécessite l'utilisation d'études de grande envergure regroupant plusieurs milliers d'individus provenant de plusieurs pays et représentant habituellement plusieurs ethnies.

L'identification de ces gènes, il y a une dizaine d'années, a été une avancée majeure dans l'estimation des risques de cancer du sein. Actuellement, la recherche de mutation constitutionnelle *BRCA* est de pratique médicale courante dans les pays occidentaux et permet de rassurer les sujets "non porteurs"\* tout en optimisant la prise en charge des femmes à très haut risque. Les autres syndromes héréditaires comportent un excès de risque de cancers du sein mais sont exceptionnels.

#### 4- Gènes *BRCA1* et *BRCA2* :

##### 4-1-Identification et caractérisation :

Les études de liaison génétique entreprises dans des familles présentant de multiples cas de cancers du sein ont permis de localiser, puis d'identifier 2 gènes "majeurs" de prédisposition, *BRCA1* et *BRCA2* (BReast CAncer 1 et 2) respectivement situés sur les chromosomes 17(q21) et 13(q12-13) [20-22] (Figure 1). Dès la localisation du locus\* *BRCA1*, il a été montré que non seulement les familles réunissant des cas de cancers du sein, mais aussi des familles réunissant des cas de cancers du sein et de l'ovaire lui étaient préférentiellement liées, montrant ainsi que les mutations de *BRCA1* sont également associées à un risque de cancer de l'ovaire [23].



**Figure 1:** Carte des deux chromosomes porteurs des mutations reconnues pour leur rôle dans la prédisposition aux cancers du sein, avec notamment le gène *BRCA1* sur le chromosome 17 et le gène *BRCA2* sur le chromosome 13 [23].

Les gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont des gènes suppresseurs, ils codent pour des protéines impliquées physiologiquement dans la réparation des lésions de l'ADN et la stabilisation du génome. *BRCA1* est une protéine clé dans la détection de lésions de différentes natures : cassures simple et double-brin, anomalies nucléotidiques. Au-delà de la détection de ces lésions, *BRCA1* a un rôle dans l'adaptation du cycle cellulaire à la phase de réparation ainsi que dans la mobilisation des protéines de réparation proprement dites comme *RAD51* (protéine clé de la réparation des cassures double-brin par recombinaison homologue). *BRCA2* apparaît avoir un rôle plus spécifique dans la recombinaison homologue. En effet, cette macromolécule semble contrôler la localisation de *RAD51* sur les sites de cassure double-brin de l'ADN [24-27].

Bien que *BRCA1* et *BRCA2* aient une expression ubiquitaire, le risque tumoral, secondaire à l'inactivation de l'une ou l'autre de ces protéines, est principalement mammaire, et dans une moindre mesure ovarien. L'hypothèse la plus communément admise pour expliquer ce paradoxe repose sur le rôle des œstrogènes qui, par leur effet mutagène direct et leur effet prolifératif indirect, favoriseraient l'émergence du processus tumoral. Leur effet mutagène serait renforcé par l'absence de protéine *BRCA1* qui n'exercerait alors plus d'effet de contrôle négatif sur la synthèse de récepteurs aux œstrogènes, augmentant alors leur action de prolifération [28].

Cependant, le processus cancéreux étant un phénomène multi-étape, une mutation germinale seule n'est pas un phénomène suffisant. L'acquisition du phénotype malin nécessite d'accumuler dans une même cellule d'autres altérations au niveau somatique : mutations ponctuelles, délétions voire modifications épigénétiques telle que la méthylation de promoteurs. Cela peut expliquer que la pénétrance soit forte mais non totale [27].

#### 4-2-Pathologie moléculaire des gènes *BRCA1* et *BRCA2* : [29,30]

La majorité des mutations\* des gènes *BRCA1* et *BRCA2* sont des mutations inactivatrices. Ce sont donc dans la majorité des cas des mutations conduisant à une protéine tronquée ayant perdu sa fonction biologique : mutations stop, délétions ou insertions de quelques nucléotides rompant le cadre de lecture, anomalies d'épissage\* ou enfin réarrangements de grande taille. Des mutations faux-sens, mutations substituant un acide aminé à un autre, et des variations introniques\* affectant potentiellement l'épissage des gènes, sont régulièrement rapportées (Figure 2).

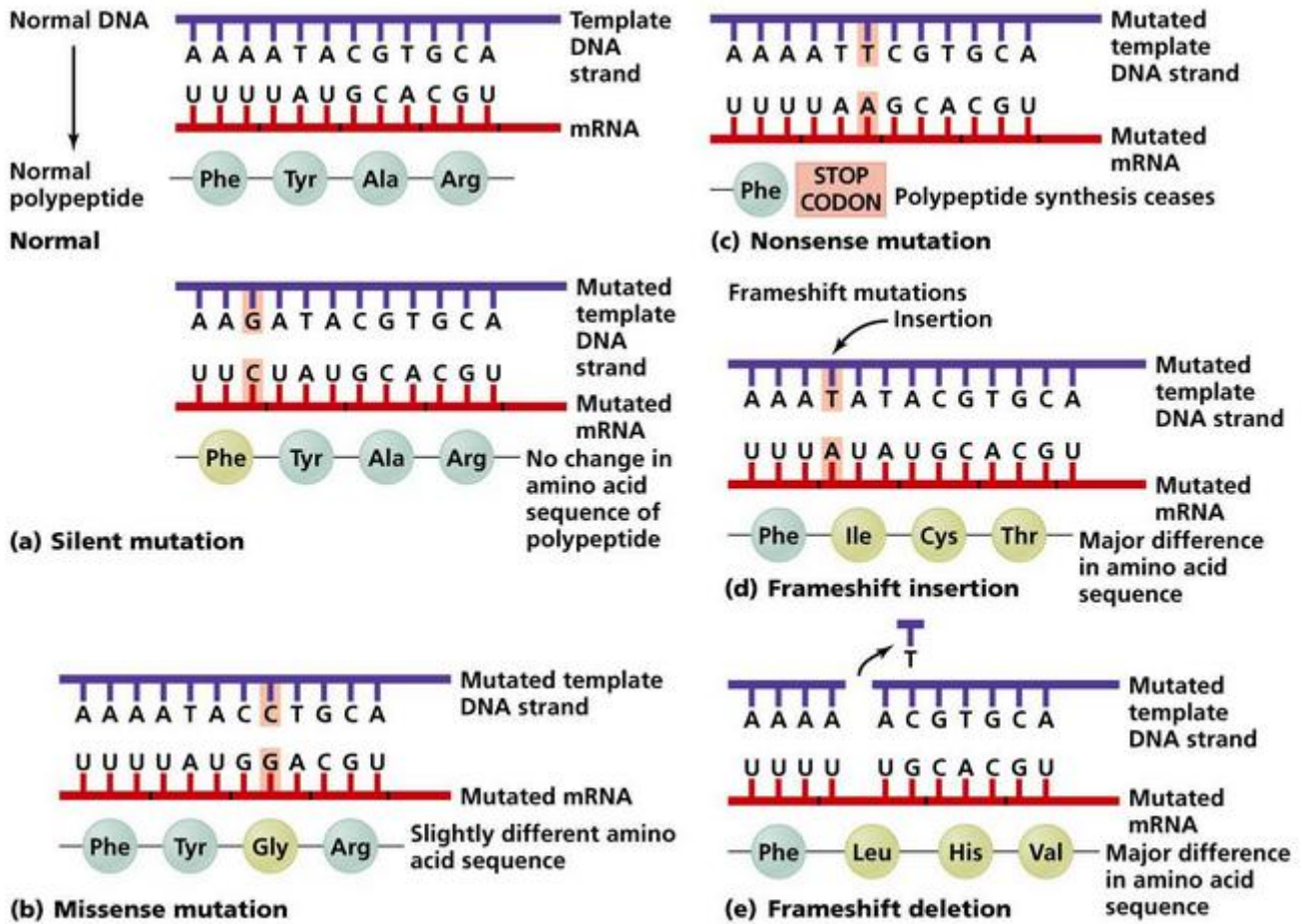


Figure 2 : Différents types de mutations ponctuelles et leurs effets. (a) : Mutation silencieuse, (b) : Mutation faux-sens, (c) : Mutation stop, (d): Insertion, (e) : Délétion [30].

Plusieurs milliers de mutations délétères, réparties tout au long de la séquence ADN de ces gènes, sont connues à l'heure actuelle et enregistrées dans la base de données internationale du BIC (Breast Cancer Information Core database) [31]. Ces mutations sont dites privées dans la mesure où elles sont spécifiques de chaque famille, même si dans certains groupes ethniques restreints (juifs ashkénazes ou population islandaise par exemple) on peut retrouver des mutations récurrentes provenant d'un ancêtre commun.

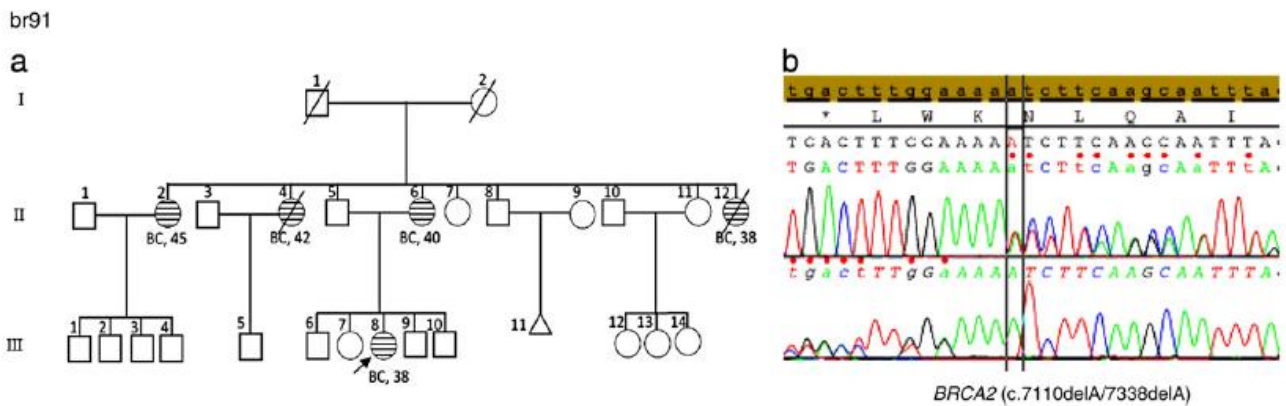
Le profil génétique des mutations *BRCA1/2* des patientes marocaines atteintes de cancer du sein est méconnu. Dans ce sens, le Laboratoire de Génétique et de

Biologie Moléculaire de Casablanca vient de mener la première étude génétique évaluant les mutations BRCA1/2 des patientes marocaines, et dont les résultats viennent d'être publiés [32].

L'étude a inclus 40 patientes marocaines atteintes de cancer du sein à un âge jeune et celles atteintes de cancer du sein/ovaire familial traitées au sein du Centre Universitaire d'Oncologie Ibn Rochd de Casablanca entre 2009 et 2010.

Au total, neuf mutations délétères ont été détectées chez dix familles, cinq mutations du gène *BRCA1*, et quatre mutations du gène *BRCA2*. Quatre nouvelles mutations ont été trouvées : une du gène *BRCA1* (c.2805delA/2924delA) et trois du gène *BRCA2* (c.3381delT/3609delT; c.7110delA/7338delA et c.7235insG/7463insG) (Figure 3).

L'équipe de l'oncogénétique a également identifié 51 polymorphismes génétiques distincts et des variantes non classées (dont trois décrites pour la première fois).



**Figure 3 :** Arbre généalogique et résultat du séquençage chez une patiente porteuse de la mutation délétère *BRCA2* c.7110delA/7338delA [32].

a : Arbre généalogique des patientes porteuses de la mutation. Les cercles rayés indiquent les sujets atteints de cancer du sein. Le cas index est signalé avec une flèche. Les barres obliques indiquent les sujets décédés. BC : cancer du sein. Le nombre suivant l'abréviation indique l'âge du diagnostic.

b : Électrophorèse des brins sens et anti-sens de l'exon 14 du gène *BRCA2*.



### 4-3-Le multigénisme en présence de *BRCA*:

Le risque de cancer du sein peut être modifié si les mutations de ces deux gènes *BRCA* sont associées à des mutations de certains autres gènes: on parle de multigénisme avec prépondérance de gènes.

- Le gène *TP53* : [33]

Le gène *TP53* est localisé sur le chromosome 17p. Les mutations germinales du gène *TP53* sont dominantes. La pénétrance de ces mutations est de 50% à 50 ans. Elle a deux rôles principaux : régulateur négatif de la croissance et de la prolifération cellulaire ; réparation des altérations de l'ADN. Les mutations de la lignée *TP53* augmente de façon générale le risque de cancer et plus fortement le risque de cancer du sein.

- Le gène *PTEN* : [34]

Un autre syndrome rare peut être responsable d'une augmentation du risque de développer un cancer du sein, c'est le syndrome de Cowden, correspondant aux mutations du gène *PTEN* sur le chromosome 10, gène suppresseur de tumeur intervenant dans la régulation de la croissance cellulaire. Il s'agit aussi de mutations dominantes. Les atteintes concernent la peau, les seins, la thyroïde, le tube digestif, peut-être l'utérus.

- Le gène *ATM* : [35]

En 1999, une équipe américaine a mis en évidence une interaction entre deux gènes de l'organisme dont les mutations simultanées pourraient être à l'origine de 10% de tous les cancers du sein. Ces deux gènes sont *BRCA1* et *ATM*. Le gène *ATM* est localisé sur le chromosome 11q22-23, il a été caractérisé en 1995. Ses rôles sont divers : il participe aussi bien au contrôle du cycle cellulaire (G1 et G2), à la réparation des cassures double-brins, à la recombinaison au cours de la méiose, qu'à la maturation des gènes d'immunoglobulines.

C'est au niveau de la réparation des cassures double brin de l'ADN qu'il y a interaction entre les deux gènes : un des produits du gène *ATM* est responsable de la phosphorylation de la protéine *BRCA1*, nécessaire à la réparation des cassures dans les doubles brins d'ADN après action de radiations ionisantes.

- Le gène *CHEK2*: [36]

Le gène *CHEK2* est un suppresseur de tumeur. Il participe donc à la régulation du cycle cellulaire. La protéine *CHEK2* est activée quand des dégâts sont causés à la molécule d'ADN, que ce soit par des radiations ionisantes, par des produits chimiques ou sous forme de cassures double brin au cours des échanges chromosomiques. Cette protéine interagit avec d'autres molécules : l'une codée par un gène suppresseur de tumeur, la protéine *p53*, pour arrêter le cycle cellulaire en cas de dommages à l'ADN ; l'autre, la protéine codée par *BRCA1*. L'ensemble de ces protéines commandent soit le déclenchement de la mort cellulaire programmée, soit les réparations de l'ADN. Une mutation du gène *CHEK2* peut entraîner une légère augmentation du risque de cancer du sein.

Actuellement, les nouvelles études ont permis de compléter le schéma fonctionnel (Figure 4) des interactions moléculaires à l'origine de la cancérisation des cellules mammaires. En effet la protéine kinase *ATM* active elle-même les deux gènes *CHEK2* et *TP53*, si bien que les deux protéines codées par ces deux gènes permettent l'arrêt de la division cellulaire grâce à la phosphorylation de la protéine *p53* par la protéine *CHEK2*, à la suite d'un dommage à la molécule d'ADN. Lorsque le gène *ATM* est muté et devient inactif, la cascade des réactions chimiques *CHEK2* / *p53* d'une part et *FancD2* / *NBS1* / *BRCA1* / *BRCA2* d'autre part se fait moins bien et la cancérisation devient possible [37].

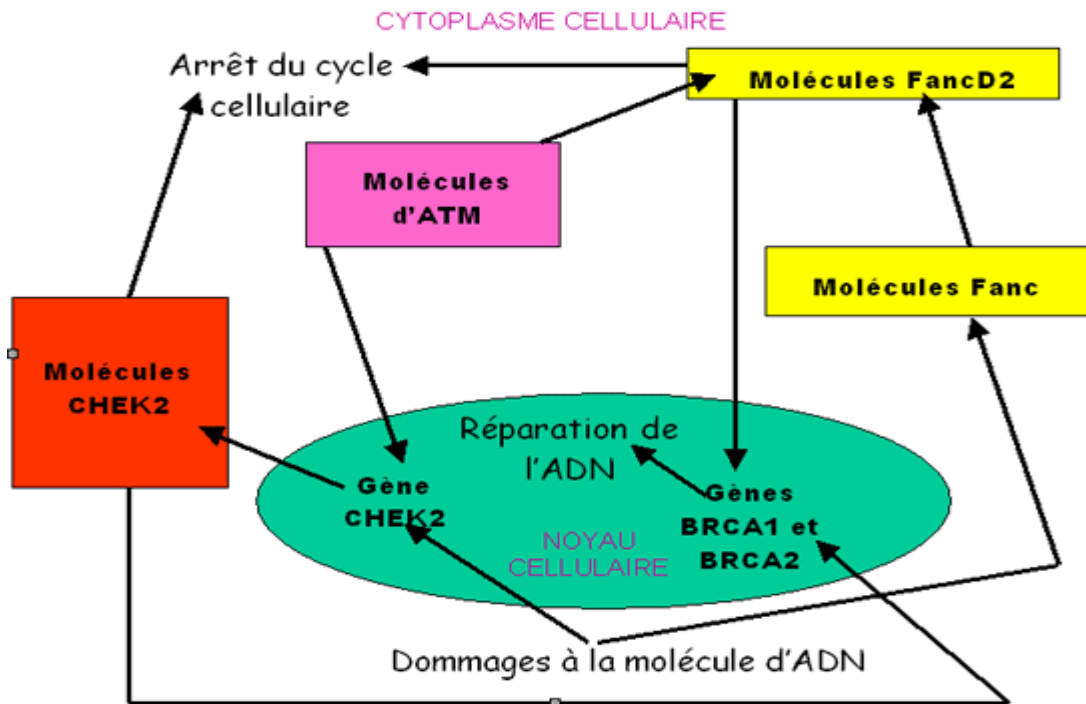


Figure 4 : Interrelations entre gènes favorisant le cancer du sein [37].

## 5-L'espoir des nouvelles technologies d'analyse moléculaire à grande échelle : [38]

Comme la plupart des néoplasies épithéliales, le cancer du sein se caractérise par une grande complexité des altérations moléculaires qui participent à son phénotype. De plus ces anomalies moléculaires sont plus ou moins opérantes selon le patient. Il en résulte une très grande hétérogénéité des tumeurs que des approches univariées (c'est-à-dire abordant l'impact pronostique d'une seule anomalie à la fois) ont peu de chances d'appréhender.

Depuis quelques années, se sont développées des méthodes d'analyse moléculaire à grande échelle, permettant d'étudier pour un même échantillon — une tumeur par exemple — un très grand nombre de paramètres moléculaires simultanément en une seule expérience. Elles offrent ainsi pour la première fois la possibilité d'aborder la nature complexe et combinatoire des cancers et probablement de mieux cerner leur hétérogénéité.

Différents niveaux d'analyse à haut débit sont aujourd'hui disponibles et permettent d'analyser l'activité de plusieurs milliers de molécules simultanément dans un échantillon biologique en une seule expérience. Elles concernent :

- ADN (étude du génome avec par exemple la technique de CGH array),
- ARN (étude du transcriptome avec par exemple les puces à ADN)
- Les protéines (étude du protéome avec l'électrophorèse bidimensionnelle ou la chromatographie couplées à la spectrométrie de masse).

Les gènes ou protéines d'intérêt ainsi identifiés peuvent ensuite être validés individuellement sur plusieurs centaines de tissus tumoraux différents (jusqu'à 1000 aujourd'hui) simultanément sur Tissue Microarray.

L'hétérogénéité des tumeurs devient plus abordable et l'identification de nouvelles cibles moléculaires plus rapide.

## 6-En résumé:

Les cancers du sein représentent une entité pathologique complexe et hétérogène, résultant de multiples altérations moléculaires dont l'identification croissante, ces dernières années, permet d'envisager des retombées majeures sur la prise en charge des patientes.

La mise en évidence de gènes de prédisposition, tels que *BRCA1* et *BRCA2*, dont les mutations constitutionnelles délétères (MCD) entraînent un risque majeur de développer un cancer du sein au cours de la vie, a permis d'améliorer l'évaluation des risques individuels face à la maladie autorisant des stratégies de dépistage et de prévention adaptées.

L'identification d'acteurs moléculaires clefs dans le processus d'oncogenèse mammaire, peut permettre de mieux définir le pronostic de cette maladie, tout en définissant de nouvelles cibles thérapeutiques spécifiques. Les nouvelles technologies d'analyse des tumeurs à grande échelle, qui permettent l'examen simultané en une seule expérience d'un grand nombre de paramètres moléculaires, semblent les mieux à même d'appréhender la grande complexité et hétérogénéité des cancers du sein.

**DEFINITION ET**  
**ONCOGENESE DES CANCERS**  
**DU SEIN BILATERAUX**

## I. DEFINITION :

On considère que le cancer du sein est bilatéral lorsque les deux seins sont atteints d'une lésion maligne simultanément ou à des moments différents. La bilatéralité ainsi que la multicentricité d'un cancer du sein reflète en réalité la capacité de la transformation maligne d'apparaître à des endroits différents du tissu mammaire de façon indépendante, simultanée ou non [5].

Cependant, il existe une ambiguïté quant à la définition d'un cancer du sein bilatéral simultané, ce qui rend l'étude du cancer du sein bilatéral parfois difficile.

Dans la première série publiée par Kiloge en 1921[39], ce dernier a défini les cancers du sein comme synchrones, si les deux tumeurs ont été diagnostiquées en même temps. En 1971, Haagensen [40] a introduit le concept d'intervalle de temps entre l'apparition des deux tumeurs. Cet intervalle de temps a été défini arbitrairement, sans aucune base scientifique, par différents auteurs de 1 mois jusqu'à 5 ans (Tableau 2). Par ailleurs, actuellement l'intervalle de temps le plus utilisé pour différencier entre CSB synchrones et métachrones est de 12 mois.

En outre, un cancer découvert au niveau du sein controlatéral doit être d'ores et déjà distingué d'une localisation métastatique à ce niveau. Plusieurs critères permettent, en effet, de penser qu'il s'agit d'un réel deuxième cancer primitif du sein. Ces critères ont été résumés dans le travail classique de Chaudary et al. [41]:

- les deux cancers sont de types histologiques différents ; dans le cas, contraire, d'autres critères sont à rechercher ;
- la présence d'une composante in situ dans le cancer du sein controlatéral ;
- le degré de différenciation du 2ème cancer est plus élevé par rapport au 1er cancer ;
- l'absence d'évidence de toute métastase lors du traitement du premier cancer avec un intervalle de temps entre les deux cancers de plusieurs années.

Cependant, ces critères diagnostiques du CSB font l'objet de plusieurs controverses. En effet, deux de ces règles ne sont applicables que pour les cancers métachrones, mais pas pour les synchrones; en outre, certains auteurs incluent dans la catégorie CSB même les tumeurs histologiquement similaires, qui montrent un envahissement ganglionnaire limité, en négligeant la «Voie métastatique» à travers la ligne médiane [42], mais si l'intervalle de temps entre les deux tumeurs est assez long, on peut s'en appuyer comme une preuve de vraie bilatéralité.

Enfin, l'absence de normes strictes de diagnostic conduit à des écarts importants dans les estimations de l'incidence CSB.

**Tableau 2 :** Définitions des cancers du sein synchrones et asynchrones, selon les différents auteurs [43].

	Littérature
En même temps	Kilgore (1921)[39], Harrington (1946), Guiss (1954), Fitts et al. (1955), Baily et al. (1980)[44], Ustaran et al. (1988)
01mois	Prior et al. (1981), Healy et al. (1993), Gollamundi et al. (1997), Yeatman et al. (1997)
02mois	Fracchia et al. (1985)[45], Black et al. (1996)
68jours	Mose et al. (1997)
03mois	Kessler et al. (1976), Pomerantz et al. (1989)[46], Jobsen et al. (2003), Hartman et al. (2007)
04mois	Parker et al. (1989), Singletary et al. (1994)
06mois	Haagensen (1971)[40], McCredie et al. (1975), Mueller et al. (1978), Schell et al. (1982), Rossellp et al. (1982), Burns et al. (1984), Michowitz et al. (1985), Robinson et al.(1993), Gustaffson et al. (1994), De La Rochefordiere et al. (1994)[47], Broet et al. (1995), Bernstein et al. (2003), Kim et al. (2007), Verkooijen et al. (2007)
12mois	Wilson et al. (1973), Sakamoto et al. (1978), Al-Jurf et al. (1981), Heron et al. (2000)[48], Tousimis et al. (2005), Vuoto et al. (2010)
60mois	Bloom et al. (1980)



## II. ONCOGENESE DES CANCERS DU SEIN BILATERAUX :

Théoriquement, l'apparition fortuite de deux tumeurs malignes, indépendantes, au dépend d'un organe ou d'un système d'organes, comme les glandes mammaires, est un événement plutôt improbable. Le CSB occupe une position particulière au sein de cette catégorie de tumeurs. Grâce à son pronostic relativement favorable, les patientes ont un suivi prolongé et donc suffisant de temps pour développer une tumeur controlatérale.

Cependant, bien que les études des formes bilatérales de la maladie maligne du sein semblent être très précieuses pour la compréhension de la physiopathologie, elles sont souvent limitées par de petites séries ou même des cas anecdotiques. Par conséquent, des efforts importants ont été investis afin de déterminer pourquoi certaines patientes atteintes de cancer du sein vont développer cette maladie deux fois.

En outre, le CSB offre des possibilités intéressantes pour les études d'oncogénétique. Il peut servir comme un sous-groupe très démonstratif dans les études de gènes à faible pénétrance, parce qu'il est plus susceptible d'accumuler des combinaisons d'allèles. L'utilité de cette approche a été déjà illustrée par plusieurs publications scientifiques.

Ces connaissances devraient être utiles pour définir le sous-groupe de patientes à haut risque et qui ont besoin d'une surveillance particulièrement armée après le premier cancer.

A l'heure actuelle, la recherche génétique a réussi à résoudre au moins deux aspects importants de la pathogenèse des CSB. Tout d'abord, il a été confirmé, que la grande majorité sinon la totalité des CSB dépend de deux événements indépendants, non en raison de la dissémination métastatique controlatérale. Deuxièmement, les études moléculaires ont démontré la contribution des mutations

germinales du gène *BRCA* dans la genèse du CSB sauf que ces mutations n'expliquent qu'une minorité de cas.

#### A. Notion de multiclonalité :

Une des interrogations essentielle à propos des CSB concerne leur origine monoclonale ou multiclonale. En effet, 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 [49].

L'étude de la clonalité est désormais possible grâce à l'utilisation éventuellement combinée de plusieurs techniques de biologie moléculaire.

##### 1. Test d'inactivation du chromosome X : [50]

L'inactivation du chromosome X survient à un stade précoce de l'embryogenèse chez la femme, intéressant de manière aléatoire les gènes du chromosome X d'origine paternelle ( $X_p$ ) ou maternelle ( $X_m$ ). Cette inactivation s'accompagne de l'arrêt de la transcription des gènes présents sur cet allèle inactivé, par conséquent, l'inactivation de deux chromosomes X différents dans les deux tumeurs indique qu'elles dérivent de cellules progénitrices distinctes.

Le développement de nouvelles techniques d'étude de la clonalité basées sur le mosaïcisme cellulaire d'inactivation du chromosome X permet actuellement d'analyser l'origine des cellules tumorales. La distinction des chromosomes Xp et Xm est basée sur :

- la présence d'un site polymorphique sur l'une des deux copies de deux gènes situés sur le chromosome X -hypoxanthine phosphoribosyl transférase (*HPRT*), et phosphoglycérate kinase (*PGK*),
- ou sur la présence d'un nombre différentiel de séquences répétitives entre les deux copies d'un locus donné - variable number of tandem repeats (*VNTR*) pour le locus M27B - et short tandem repeats (*STR*) pour le gène humain des récepteurs aux androgènes (*HUMARA*).

En 1994, Noguchi et al. [51] ont étudié le cas d'une femme de 54 ans qui a bénéficié d'une mastectomie radicale modifiée du sein droit pour carcinome canalaire infiltrant du sein. Cinq ans plus tard, elle avait présenté des tumeurs de la paroi thoracique droite et du sein gauche. L'examen cytologique d'aspiration à l'aiguille fine a révélé que les deux tumeurs étaient des adénocarcinomes. Pour élucider l'origine de ces tumeurs, une analyse clonale a été effectuée sur des échantillons d'ADN préparés à partir de coupes du cancer du sein droit initial et de l'aspiration à l'aiguille fine des tumeurs de la paroi thoracique droite et du sein gauche. La méthode d'analyse clonale a été basée sur le polymorphisme du gène de la PGK. L'analyse a révélé que l'origine clonale du cancer du sein droit est différente de celle du cancer du sein gauche et identique à celle de la tumeur de la paroi thoracique. Par conséquent, ils ont conclu que le cancer du sein gauche était primaire et que la tumeur de la paroi thoracique était une récurrence du cancer du sein initial.

Dans la lumière de ces résultats, Banelli et al. [52] ont étudié la clonalité du CSB en comparant le polymorphisme du gène HUMARA et les résultats histopathologiques des deux tumeurs. Seul un motif différent d'inactivation du chromosome X a été considéré comme indicateur d'un deuxième cancer primaire. Ils ont considéré les indicateurs morphologiques d'un nouveau cancer primaire l'absence de concordance du type histologique ou une meilleure différenciation histologique par rapport à la 1<sup>ère</sup> tumeur (Figure 5). Dix patientes atteintes d'un cancer du sein bilatéral ont été incluses. En se basant sur les critères morphologiques : 8 patientes avaient un 2<sup>ème</sup> cancer primaire, et cette conclusion a été confirmée par l'analyse d'inactivation du chromosome X. Les deux cas classés comme métastase controlatérale selon des critères morphologiques ont été reclassés comme 2<sup>ème</sup> tumeur primaire par analyse moléculaire.

## 2. Discordance du statut mutationnel entre les deux tumeurs :

D'autres généticiens ont considéré que la détection de mutations différentes du même gène dans les deux tumeurs comme indicateur de leur origine différente, autrement dit, multiclonale.

Shibata et al. [53] ont recherché des mutations du gène *p53* chez 49 patientes atteintes de CSB (41 cas synchrones et 8 cas asynchrones). La mutation somatique du gène *p53* a été retrouvée chez 13 patientes. Aucune de ces patientes ne présentait une mutation identique dans les deux tumeurs. De plus, sept cas asynchrones et deux cas synchrones avaient des mutations du gène *p53* dans une tumeur uniquement (Figure 6).

Sternmark-Askmal et al [54] et Janschek et al. [55] ont confirmé également cette notion de multiclonalité du CSB par la discordance du statut mutationnel du gène *p53* entre les deux tumeurs. Bien que des cas isolés partageant la même

mutation aient été observé, ils n'étaient pas pris en compte. En fait, puisque les tissus normaux n'ont pas été analysés dans ces séries, il restait difficile de savoir si l'identité de statut *p53* indiquait l'origine métastatique de la tumeur controlatérale ou une mutation de la lignée germinale.

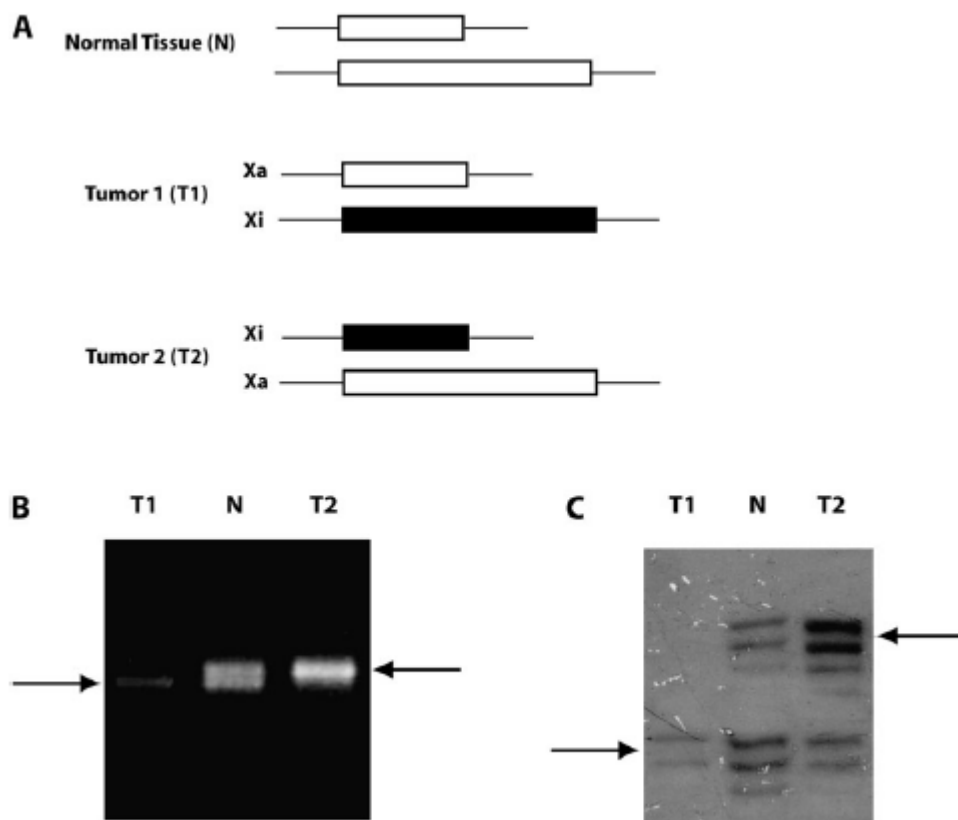


Figure 5 : Exemple de dosage des gènes HUMARA dans un cas de CSB [52].

A : Représentation schématique des allèles dans un tissu normal, dans la tumeur 1(T1) et dans la tumeur 2 (T2). La séquence CAG répétée dans le chromosome X active et inactive (Xa et Xi) est représentée en blanc et en noir respectivement.

B : En technique de méthylation-spécifique PCR (MSP) : dans le tissu non tumoral, les deux allèles sont présents, alors que dans le tissu tumoral, seul un allèle est présent, correspondant au Xa. La présence de deux Xa différents dans les 2 tumeurs témoin de leur origine clonale différente.

C : Les mêmes résultats sont obtenus par les techniques d'hybridation. La petite quantité d'allèles de bas poids moléculaire présente dans les 2 tumeurs correspond aux cellules non cancéreuses présentes dans le tissu tumoral.

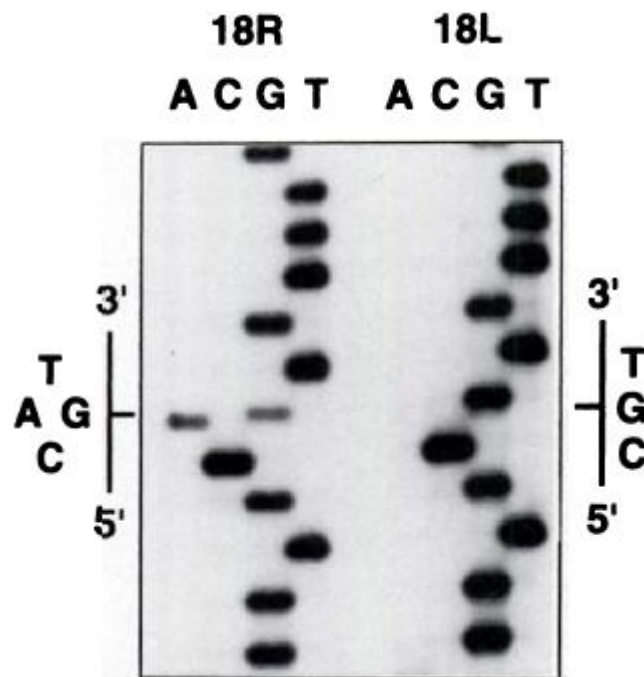


Figure 6: Les résultats représentatifs de l'analyse de la mutation du gène *p53* chez une patiente atteinte de CSB (cas n° :18). La tumeur du sein droit (18R) abrite soit une base G(Guanine) soit une base A(Adénine) au niveau du codon 273 du gène *p53*, alors que la tumeur du sein gauche (18L) maintient la séquence de type sauvage [53].

### 3. Instabilité génétique:

Les cancers mammaires sont caractérisés par une instabilité génétique qui peut déréguler la transcription génique globale en initiant ou inhibant la tumorigénèse [56,57]. Différentes techniques ont confirmé cette instabilité génétique, au premier rang desquelles la cytogénétique. Ces anomalies génétiques sont le plus souvent des gains chromosomiques avec des polysomies, des translocations récurrentes déséquilibrées ou des délétions chromosomiques (Figure7).

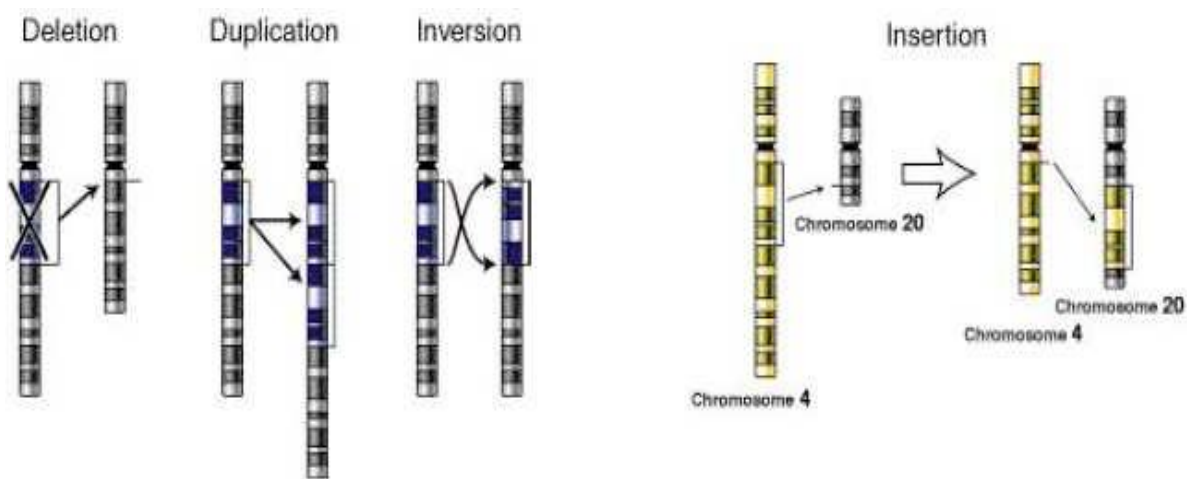


Figure 7 : Différents mécanismes des instabilités génétiques décrites dans le cancer du sein [56].

Les études d'hybridation génomiques comparative (CGH) ont confirmé la fréquence de gains de sous régions chromosomiques par mécanisme de polysomies ou amplifications. En effet, 90% des tumeurs montrent des anomalies avec présence de 5 à 7 modifications de chromosomes par tumeur. Pour toutes ces anomalies, le gène intéressé n'est pas précisément connu et la région qui correspond parfois à des dizaines de mégabases suggère que plusieurs gains sont en cause [38].

De même les pertes chromosomiques ont pu être mises en évidence par les techniques de perte d'hétérozygotie (LOH) confirmée par CGH.

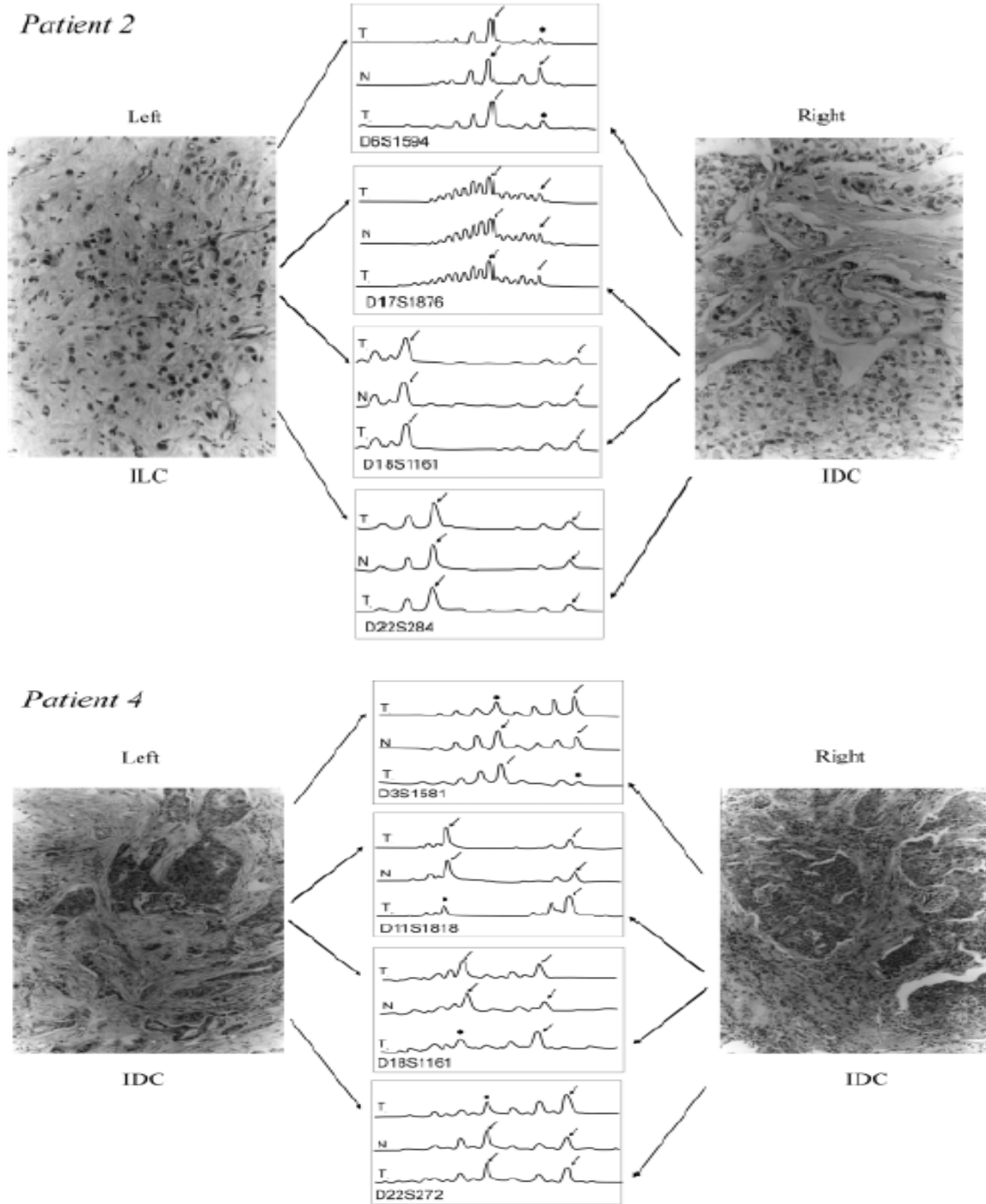
En effet, 90% des tumeurs montrent une LOH pour au moins une région avec perte récurrente dans 50% des tumeurs, correspondant soit à des pertes d'allèles, soit à des imbalances alléliques [38].

En se basant sur ces concepts, plusieurs études ont confirmé l'origine multiclonale des deux tumeurs, en cas de CSB, puisqu'elles ont trouvé une discordance des anomalies génétiques (gains et pertes chromosomiques) entre les deux tumeurs.

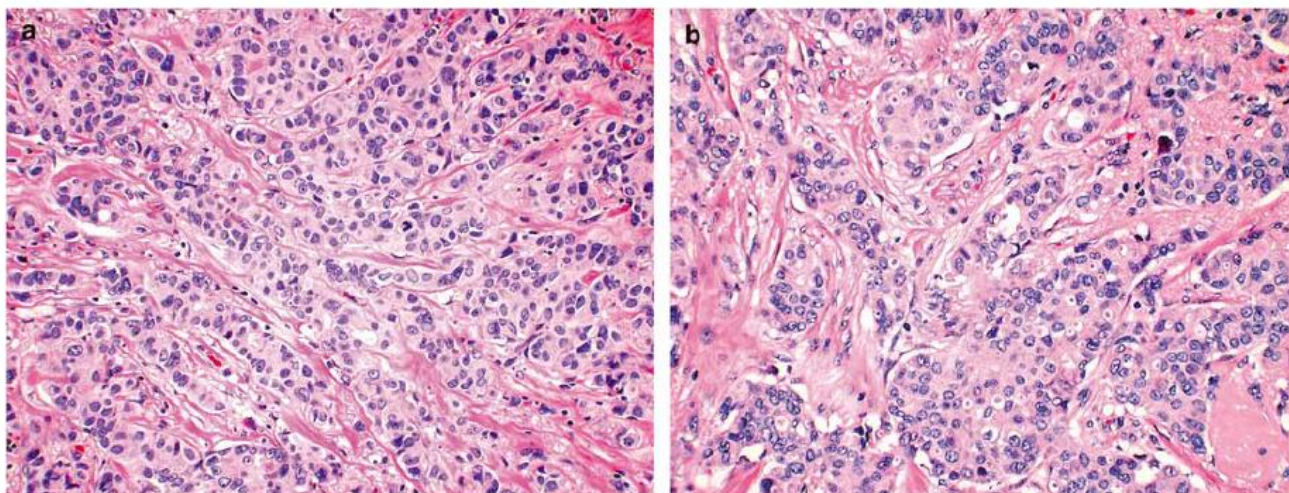
Imyanitov et al. [58] ont analysé 14 types de déséquilibres alléliques chez 28 patientes atteintes d'un CSB. Une clonalité distincte a été prouvée chez 23 cas. Dans 4 cas de CSB, les données génétiques n'ont pas exclu l'hypothèse de la dissémination métastatique, tandis que les données cliniques et histologiques étaient en faveur de la multiclonalité (Figure 8). Ainsi, la question de la clonalité est restée ouverte seulement pour 1 seul cas, dans lequel les tumeurs appariées partageaient les mêmes caractéristiques histologiques et génétiques.

Quant à Reda Saad et al. [59], ils ont colligé 17 patientes atteintes de cancer du sein, dont 12 présentaient un CSBS et un groupe témoin de 5 patientes atteintes d'un CCI avec métastases ganglionnaires régionales. Les pertes chromosomiques ont pu être mises en évidence par les techniques de perte d'hétérozygotie (LOH). Dans tous les cas du CSBS, les tumeurs ont montré des LOH discordantes confirmant le diagnostic de novo du 2<sup>ème</sup> cancer du sein (Figure 9 et 10). Par ailleurs, dans le groupe des patientes ayant des métastases ganglionnaires, le carcinome primitif du sein et les métastases partageaient les mêmes LOH, révélant une lésion métastatique.





**Figure 8 :** Exemples de difficulté de différencier entre CSB et une métastase controlatérale. La patiente 2 (en haut) a montré un profil de déséquilibre alléliques identique des deux tumeurs, par ailleurs, le type histologique des deux tumeurs était différent contrairement à la patiente 4 (en bas). Cependant, pour cette dernière, le statut des déséquilibres alléliques était différent entre les deux tumeurs. Chez les deux patientes, les données étaient incompatibles avec l'origine métastatique de la 2<sup>ème</sup> tumeur, et l'origine primitive de cette dernière a été confirmée. IDC, Carcinome canalaire infiltrant. ILC, carcinome lobulaire infiltrant. Les allèles intact et affecté sont mentionnés par une flèche et un Astérix respectivement [58].



**Figure 9:** Anatomopathologie des deux tumeurs de la même patiente. Le diagnostic histologique est le même pour les deux tumeurs. De plus, les deux tumeurs montrent les mêmes résultats IHC concernant les RO, RP et HER2. Par ailleurs, l'analyse moléculaire a montré que l'origine de chacune des deux tumeurs est différente [59].

Il faut également mentionner les travaux de K. Agelopoulos et al. [60] qui viennent d'être récemment publiés. En fait, ces auteurs ont étudié de manière comparative le profil d'instabilité génétique de 32 carcinomes invasifs chez 16 patientes atteintes de CSBS. L'étude des LOH a été faite par CGH et PCR. Tous les cas de CSB ont montré une faible fréquence des amplifications génétiques, et un taux élevé de pertes chromosomiques 16q.

Enfin, Dawson et al. [61] ont étudié l'expression de 6 protéines associées au cancer du sein chez 51 patientes atteintes de CSB, et ils n'ont trouvé une immunoréactivité identique que dans une seule paire de CSB. Bien que le profil d'expression protéique dans le clone tumoral est certainement moins fiable que le profil génétique, le niveau de diversité observé par Dawson et al. [61] semble être incompatible avec une origine métastatique de CSB.

Patient	Loc	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	Positive Markers	Informative Markers	Shared Markers
		1p36	1p36	3p26	3p26	5q23	5q23	9p21	9p21	10q23	10q23	17p13	17p13	17q21	21q22	22q13			
1	B	NO LOH	NO LOH	N	73%	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	91%	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	2	13	1
	M	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	57%	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	1	13	
2	B	70%	N	50%	NO LOH	45%	NO LOH	N	74%	NO LOH	NO LOH	60%	NO LOH	81%	N	59%	7	12	3
	M	85%	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	98%	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	3%	N	NO LOH	3	12	
3	B	N	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	N	N	NO LOH	72%	NO LOH	NO LOH	1	10	0
	M	N	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	N	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	0	10	
4	B	N	65%	NO LOH	51%	N	N	NO LOH	NO LOH	N	73%	63%	N	N	84%	55%	6	9	4
	M	N	8%	NO LOH	NO LOH	N	N	5%	62%	N	94%	NO LOH	N	N	99%	65%	6	9	
5	B	55%	NO LOH	NO LOH	46%	54%	NO LOH	N	71%	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	82%	NO LOH	N	5	13	4
	M	47%	NO LOH	NO LOH	NO LOH	75%	NO LOH	N	95%	NO LOH	57%	NO LOH	NO LOH	9%	NO LOH	N	5	13	
6		NO LOH	61	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	73	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	91	NO LOH	NO LOH	3	13	0
		NO LOH	NO LOH	77	41	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	80	NO LOH	N	NO LOH	57	NO LOH	NO LOH	4	13	
7		NO LOH	N	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	N	0	10	0
		53	N	NO LOH	N	67	NO LOH	NO LOH	N	48	NO LOH	65	N	NO LOH	NO LOH	N	4	10	
8		N	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	N	80	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	N	95	N	2	9	0
		N	NO LOH	48	N	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	80	NO LOH	N	NO LOH	N	NO LOH	N	1	9	
9		NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	75	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	5%	NO LOH	NO LOH	2	13	0
		NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	69	90	5%	3	13	
10		59	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	65	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	N	NO LOH	2	11	0
		NO LOH	NO LOH	49	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	N	72	NO LOH	N	NO LOH	N	NO LOH	2	11	
11		N	N	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	6%	N	NO LOH	NO LOH	1	10	0
		N	N	5%	N	NO LOH	65	N	89	NO LOH	NO LOH	NO LOH	50	N	NO LOH	NO LOH	4	10	
12		NO LOH	N	N	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	N	7%	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	1	9	0
		5%	N	N	3%	6%	N	NO LOH	N	NO LOH	60	N	NO LOH	96	NO LOH	N	6	9	
13		NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	64	NO LOH	N	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	1	11	0
		NO LOH	NO LOH	48	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	N	7%	4%	NO LOH	N	55	3	11	
14		NO LOH	NO LOH	N	N	N	NO LOH	NO LOH	67	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	N	NO LOH	NO LOH	1	10	0
		NO LOH	NO LOH	N	N	N	55	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	65	N	N	49	7%	4	10	
15		N	59	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	N	N	NO LOH	NO LOH	88	N	N	2	9	0
		N	NO LOH	NO LOH	59	NO LOH	N	NO LOH	62	N	N	48	NO LOH	95	N	N	4	9	
16		NO LOH	5%	N	N	NO LOH	67	NO LOH	NO LOH	71	N	NO LOH	NO LOH	3%	N	N	4	10	0
		NO LOH	NO LOH	N	N	52	NO LOH	NO LOH	60	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	7%	N	N	3	10	
17		NO LOH	5%	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	1	14	0
		NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	6%	NO LOH	NO LOH	NO LOH	NO LOH	N	NO LOH	NO LOH	1	14	

Figure 10: Résultats d'analyse moléculaire des 5 patientes atteintes de cancer du sein unilatéral avec ADP axillaire ( patientes de 1 à 5) et des 12 patientes atteintes de CSB. N : normal. NO LOH : pas de perte d'hétérozygotie. Les cases en bleu et en rouge montrent le pourcentage de LOH retrouvé. B : Sein (Breast). M : métastase ganglionnaire. La dernière colonne montre le degré de similitude des LOH qui n'est retrouvée que dans 4 cas (en vert), alors que pour un seul cas de cancer du sein avec ADP axillaire et tous les cas de CSB, il n'y a aucune similitude (en jaune) [59].

En résumé, les données moléculaires indiquent que la grande majorité sinon la totalité des CSB cliniquement diagnostiqués, ont une origine multiclonale. Il est nécessaire de mentionner, que les résultats des enquêtes génétiques ont joué un rôle plutôt de confirmation des hypothèses cliniques et épidémiologiques. En effet, si la lésion controlatérale du sein était d'origine métastatique, on retrouvera dans la population des femmes atteintes de CSB un taux élevé de métastases à distance, et évidemment un faible taux de survie après le diagnostic du deuxième cancer.

Or, il y a un bon accord entre les différentes études de suivi, que les tumeurs du sein bilatérales affectent le pronostic d'une manière indépendante, et que le taux de métastases chez les patientes atteintes de CSB ne diffère pas notablement de celui retrouvé chez les patientes atteintes d'un cancer du sein unilatéral [62-65].

## **B. Le rôle des gènes de prédisposition :**

Différentes études ont étudié la contribution des altérations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* à la prédisposition au CSB en tenant compte de l'histoire personnelle et/ou familiale. En effet, la bilatéralité du cancer du sein a été longtemps considérée comme reflet d'une mutation germinale du gène *BRCA* [65-68].

Conformément aux attentes, les études réalisées sur les patientes porteuses de mutations *BRCA1* et *BRCA2* ont montré l'élévation du risque de cancer du sein controlatéral. En effet, le risque annuel du cancer du sein controlatéral : *BRCA1* de 3,8 à 6,4% et *BRCA2* de 2,1 à 4,2% [68].

Le risque de cancer du sein bilatéral est très élevé puisque l'ensemble des cellules mammaires possède la première mutation constitutionnelle délétère (MCD) et la probabilité est grande que plusieurs cellules du même sein ou des deux accumulent suffisamment de mutations pour que le processus néoplasique se développe [69].

Il n'y a aucun doute, que les mutations du gène *BRCA* augmentent les chances individuelles à la fois pour le cancer du sein en général et pour son occurrence bilatérale en particulier. Cependant, l'ampleur de ce risque est difficile à estimer, car les premières études ont été souvent biaisées par l'utilisation de l'histoire familiale, et non le test moléculaire direct des porteuses présumées [42].

Plus récemment, les estimations basées sur des cohortes de patientes (au lieu de familles) tendent à estimer un risque inférieur que celui obtenu chez des familles présentant une histoire médicale chargée. Elles ont même démontré que ce risque, qu'il s'agisse de cancer uni-ou bilatéral, a été surestimé à au moins deux fois [68].

Cependant, mêmes les études sur les patientes atteintes de CSB, choisies au hasard ont montré une augmentation de la l'incidence des mutations du gène *BRCA* [70, 71]. Dans l'ensemble, la fréquence du gène *BRCA* muté dans CSB arrive à environ 5%, même si elle peut dépasser 20% chez les patientes atteintes à un âge précoce et/ou celles ayant des antécédents familiaux [42]

En outre, il est important, de prendre en compte certains critères de sélection supplémentaires, ex. l'apparition à un âge précoce et/ou les antécédents familiaux chargés, qui si surajoutés, le taux des résultats positifs augmente considérablement, mais il faut signaler que des tendances similaires ont été observées même pour les cas unilatéraux [72-74].

En général , pour le gène *BRCA1*, en cas de mutation constitutionnelle, les risques cumulés de cancer à 70ans sont les suivants : 65% de risque de cancer du sein , suivi d'un second cancer controlatéral dans 50% des cas [75-78] .Pour le gène *BRCA2*, il est associé au risque cumulé d'avoir un cancer avant l'âge de 70ans : 45% de cancer du sein, avec un risque de controlatéralité de 50% [76-78]. Par conséquent, la majorité des cas de CSB ne peuvent pas être expliqués par les mutations du gène *BRCA* [42].

En revanche, certains cas de CSB semblent ne pas être liés à des mutations du gène *BRCA*, donc on pourrait soupçonner la contribution défavorable des gènes de faible ou moyenne pénétrance dans l'oncogenèse du CSB.

En effet, les mutations *TP53*, qui sont associées au syndrome de Li-Fraumeni, semblent être extrêmement rares chez les patientes atteintes de CSB, même si quelques exceptions ont été rapportées [79, 80].

Les mutations du gène de l'*ATM* responsables de l'ataxie-télangiectasie, n'ont pas été détectées dans le groupe CSB par Shafman et al. [80], bien que Broeks et al. [81] ont rapporté une incidence élevée des mutations de l'*ATM* chez certains cas précoces de CSB

Différentes études ont analysé la susceptibilité au CSB en cas de mutation *CHEK2* 1100delC. Vahteristo et al. [82] ont constaté que les patientes atteintes d'un CSB étaient six fois plus susceptibles d'être porteuses de la mutation *CHEK2* que les patientes atteintes d'un cancer unilatéral. Olivia Fletcher et al. [83] ont estimé les risques à vie d'une femme porteuse de la mutation *CHEK2* 1100delC, avec et sans antécédent d'un parent de 1er degré atteint de CSB, de 37% et 18%, respectivement. Ils ont même conclu que la prise en charge des filles des patientes atteintes de CSB dépend de la présence de la mutation *CHEK2*.

Cependant, d'autres études ont montré des résultats contradictoires indiquant que la mutation 1100delC pourrait ne pas être un modificateur du CSB [84,85]. Même, l'étude irlandaise de Jong et al. [86] et celle de McInerney et al. [87] ont été critiquées puisque le groupe des patientes étudiées comprenait 192 atteintes à un âge précoce et/ou ayant des antécédents familiaux chargés.

Enfin, l'association entre la mutation *CHEK2* 1100delC et le risque de CSB peut être complexe, et d'autres études seront probablement nécessaires afin de clarifier la corrélation entre le CSB et la prédisposition familiale au cancer du sein.

### C. Le rôle des mutations somatiques :

Les altérations des gènes concernant les oncogènes et les gènes suppresseurs, impliqués dans la genèse du cancer du sein, ont été largement étudiées, cependant peu d'informations sont disponibles pour son homologue bilatéral.

Kollias et al. [75] et Imyanitov et al. [58] ont étudié les déséquilibres alléliques dans les CSB. Sur le plan qualitatif, les aberrations chromosomiques ressemblaient à celles observées dans les carcinomes unilatéraux. Cependant une comparaison quantitative n'était pas possible en raison de l'absence de séries de contrôle.

Plusieurs groupes ont examiné les mutations somatiques du gène *p53* dans le CSB. Trois d'entre eux, employant le séquençage pour cette fin, ont trouvé une faible incidence des mutations de ce gène dans les cas de CSB [53-55]. Par ailleurs, Erdener et al. [88] ont trouvé que les mutations somatiques du gène *p53* sont détectées dans près de la moitié des CSB et qu'elles sont associées à une activité proliférative élevée bien que le nombre de patientes était trop petit et le suivi trop court.

De plus, l'activation de l'oncogène ERBB2/HER2 n'a été évaluée que par des moyens de détection de protéines non pas par l'analyse génomique. Safal et al. [89] ont observé une surexpression des ERBB2/HER2 allant jusqu'à 71% en cas de CSB, cependant autres enquêtes dans ce sens avaient des estimations moindres [90, 91].

Enfin, certaines études ont étudié la contribution du statut MSI dans la genèse du CSB. L'instabilité des microsatellites (MSI) se caractérise par la variation anormale du nombre de séquences répétées dans l'ADN tumoral comparé à l'ADN du même patient provenant de tissu sain. L'instabilité des microsatellites a d'abord été décrite dans le cancer héréditaire du côlon, le syndrome de Lynch ou syndrome HNPCC

(hereditary nonpolyposis colon cancer) où elle est présente dans 95 % des cas, cependant, elle est très rare dans le cancer du sein [10].

Certaines études [92-96] ont accidentellement détecté une instabilité des microsatellites chez les patientes atteintes de CSB. Cependant, Imyanitov et al. [42] ont été les premiers à étudier le statut MSI des CSB. Ils ont comparé l'incidence de l'instabilité microsatellitaire des CSB par rapport aux cas unilatéraux. Le statut MSI a été détecté dans deux tumeurs carcinomateuses parmi 46 (23 patientes atteintes de CSB), mais dans aucun cas de cancer du sein unilatéral. Cependant aucune des deux patientes porteuses du statut MSI ne présentait des caractéristiques du syndrome HNPCC. Toutefois, l'importance de cette découverte est restée incertaine en raison de sa rareté.

Sept ans plus tard, Ekatherina et al. [97] ont étudié ce phénomène inattendu plus en détail. Ils ont détecté une fréquence sensiblement significative du statut MSI dans les CSB surtout métachrones, mais pas dans les cancers du sein unilatéraux.

Enfin, plusieurs études s'avèrent nécessaires afin de confirmer ces résultats dans un but d'applications cliniques.

#### D. Le rôle des facteurs de l'hôte : [42]

Les tumeurs mammaires bilatérales, qu'elles soient synchrones ou métachrones, partagent le même patrimoine génétique de l'hôte, les mêmes facteurs de risque et probablement quelques caractéristiques métaboliques similaires. L'intrigante question est de savoir comment cette similitude affecte le portrait moléculaire de la maladie. En d'autres termes, y a-t-il une concordance génétique entre les deux tumeurs mammaires qu'elles soient synchrones ou métachrones?



Imyanitov et al. [58] ont analysé les déséquilibres alléliques dans des échantillons appariés de CSB, et ont démontré que la concordance des allélotypes augmente dans les CSB synchrones vs métachrones. Cette observation est logique, car les tumeurs diagnostiquées en même temps sont plus susceptibles d'avoir une histoire naturelle identique que celles séparées par un intervalle de temps. En outre, dans la même étude, les patientes pré-ménopausées ont montré le plus haut degré de similitude entre les deux tumeurs, tandis que celles qui ont vécu la cessation des menstruations entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> cancer ont eu un degré de similitude moindre.

Ces données appuient la théorie de la contribution de l'environnement hormonal dans la pathogenèse du cancer du sein et confirment aussi qu'il existe un facteur déclenchant solide (que ce soit une mutation *BRCA1/2* ou autre) chez les patientes jeunes atteintes de CSB, chez qui la survenue de deux cancers peut difficilement être expliquée par une simple coïncidence.

Plusieurs observations peuvent soutenir ces conclusions, l'augmentation de la concordance des récepteurs d'œstrogène dans les CSB synchrones vs métachrones est reconnu depuis longtemps [98-99]. De plus, un court intervalle de temps entre l'apparition des deux tumeurs a montré une corrélation avec la similitude morphologique de tumeurs mammaires bilatérales. Cependant la fiabilité des données présentées ci-dessus était faible, vue la difficulté, à l'époque, de la discrimination entre une vraie métastase et un primitif controlatéral.

Par ailleurs, bien que la chance d'erreur diagnostic soit faible actuellement, on dispose d'outils permettant d'exclure l'origine métastatique des CSB avec une fiabilité de 100%. Bien que la possibilité d'une pathogenèse à peu près identique des tumeurs synchrones apparaisse théoriquement concevable, les portraits moléculaires similaires de ces tumeurs peuvent être interprétés plutôt en faveur

d'une origine clonale commune que comme des indicateurs des interactions hôte-tumeur [42].

Heureusement, une forte preuve confirmative a été fournie récemment par les études de jumeaux homozygotes. Wilstuba et al. [100] ont rapporté une similitude très élevée des déséquilibres alléliques dans deux tumeurs simultanément diagnostiquées chez des sœurs jumelles homozygotes porteuses de mutation *BRCA1*. Les mêmes résultats ont été rapportés par Delgado et al. [101] qui ont étudié une paire de tumeurs de jumeaux homozygotes portant la mutation germinale *BRCA2*. Les tumeurs, qui étaient également diagnostiquées au même âge, partageaient des profils similaires d'expression des protéines associés au cancer du sein.

Pris dans leur ensemble, les données disponibles indiquent que les facteurs de l'hôte peuvent déterminer non seulement le niveau de susceptibilité au cancer du sein, mais aussi les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement de la maladie. Cependant, d'autres études modernes portant sur le génome entier sont nécessaires pour définir quelles voies génétiques sont essentielles dans ces relations tumeur-hôte.

#### E. Le rôle du polymorphisme génétique :

Il existe une susceptibilité individuelle différente de la prédisposition génétique qui est liée à l'action de gènes majeurs. Cette susceptibilité est sous la dépendance de polymorphismes génétiques (ou formes alléliques) de systèmes enzymatiques impliqués dans la réponse aux agents toxiques et aux mutagènes carcinogènes et non le résultat de mutations délétères [102].

Certaines études ont montré la participation du polymorphisme du gène *CYP19* dans la genèse du CSB [103]. En effet, un seul gène le *CYP19* code pour

l'aromatase. Elle catalyse une étape enzymatique irréversible consistant en l'aromatisation du noyau des androgènes et la perte du méthyl C19 et conduisant à la formation des œstrogènes. Bien que le déficit en aromatase soit une maladie génétique très rare à transmission autosomique récessive, les mutations du gène *CYP19* sont incriminées dans la genèse du CSB.

La recherche de l'allèle *CYP19* del3(TTTA)7 en cas de CSB, a montré que cette mutation est sur-présentée chez les patientes pré-ménopausées, mais sous-présentée chez les patientes ménopausées. Cette différence elle-même aurait une valeur modérée, car des résultats similaires sont fréquemment attribués au hasard. Cependant, suite au génotypage de certains cas de CSB, la comparaison des cas pré- et post-ménopausées a produit exactement les mêmes tendances que dans le groupe unilatéral [104,105].

#### F. Le rôle des micro-ARN :

Les microARN (MIRS) sont des ARN non codants de 21 à 25 nucléotides qui contrôlent l'expression génique au niveau post-transcriptionnel. Ces MIRS règlent l'expression génique en s'appariant avec des ARNm cibles dont ils sont partiellement complémentaires. Ainsi la modification de l'expression de MIRS serait responsable de l'émergence des processus cancéreux [106].

Aglaya G. Iyevleva et al. [107] ont analysé l'expression de plusieurs MIRS impliqué dans la pathogenèse du cancer du sein (miR-21, miR-10b, miR17-5p, miR-31, miR-155, miR-200c, miR-18a, miR-205, miR-27) dans 80 carcinomes mammaires prélevés chez des patientes atteintes de CSB et 40 cas de cancer du sein unilatéral. De façon inattendue, trois MIRS (miR-21, miR-10b et miR-31) ont démontré un niveau significativement plus élevé d'expression dans CSB vs UBC (P = 0,0001, 0,00004 et 0,0002, respectivement). De plus, un niveau d'expression élevé

de trois MIRS : miR-21, miR-10b et miR-31, a été observé dans toutes les catégories de CSB, c'est à dire aussi bien synchrones que métachrones.

Cette étude suggère que l'oncogenèse des CSB serait quelque peu distincte, sur le plan moléculaire par rapport à la maladie unilatérale.

### III. En résumé:

En conclusion, le CSB est une forme courante du cancer du sein. Les différentes recherches génétiques ont contribué à confirmer que le CSB provient de deux tumeurs indépendantes, d'origine clonale différente, et une confusion diagnostique entre une vraie métastase et un primitif controlatéral est relativement rare.

Contrairement à certaines perceptions, la bilatéralité du cancer du sein n'est pas fortement associée aux mutations constitutionnelles du gène BRCA. Toutefois, les chances de trouver ces mutations augmentent considérablement, lorsque le diagnostic du CSB est combiné avec l'âge précoce d'apparition de la maladie et / ou des antécédents familiaux chargés.

Des enquêtes récentes sur le CSB ainsi que des études sur les jumeaux homozygotes ont remarqué une similitude moléculaire considérable entre les tumeurs du sein synchrones. Ces données suggèrent le rôle des facteurs de l'hôte dans la pathogenèse du cancer du sein.

En outre, le CSB semble être un groupe très démonstratif pour l'analyse des polymorphismes des gènes de prédisposition du cancer du sein surtout ceux de faible pénétrance.

Enfin, l'utilité du génotypage du CSB a été déjà démontrée dans plusieurs études cas-témoins et des recherches plus poussées pourront contribuer à la compréhension du processus général de transformation maligne.

# OBSERVATIONS CLINIQUES

Nous avons étudié de manière rétrospective les patientes ayant eu un cancer du sein bilatéral prises en charge au service de Gynéco-Obstétrique I du CHU HASSAN II de FES entre Janvier 2006 et Décembre 2011 et suivies ultérieurement au sein du service d'Oncologie Médicale du dit CHU.

Au total, 09 patientes ont été incluses avec les critères d'inclusion suivants : tumeurs malignes du sein qu'ils soient synchrones ou asynchrones prouvées histologiquement. Tous les cancers invasifs ainsi que les carcinomes intracanalaires ont été considéré comme des tumeurs malignes. Conformément aux principales données de la littérature, le diagnostic du cancer du sein n'était pas retenu chez les patientes dont l'examen histologique révélait un carcinome lobulaire in situ isolé. Enfin, nous avons exclu les patientes dont les dossiers étaient incomplets.

Dans cette étude, selon la majorité des auteurs, les cancers des deux seins sont considérés comme synchrones, s'ils sont découverts au même moment ou séparés d'un délai inférieur à 12 mois. Ils sont métachrones ou asynchrones au-delà.

Dans un premier temps, l'analyse a consisté à décrire les caractéristiques générales des femmes atteintes d'un CSB, les modalités diagnostiques, les traitements mis en œuvres, ainsi que les données histologiques de ces tumeurs. Dans un second temps, l'évolution de ces patientes a été étudiée en se basant sur la réponse clinique, biologique et radiologique aux traitements. Ceci n'était cependant pas possible pour les patientes perdues de vue.

Enfin, le calcul de la survie n'a pu être réalisé à cause premièrement du perdues de vue dans notre série et deuxièmement il n'y avait pas de recul.

Nous avons défini le recul comme étant l'intervalle de temps séparant la date de la première consultation et la dernière date où la patiente a été vue en vie.

Voici les observations cliniques de ces patientes selon un ordre chronologique.

## ▼ Patiente n°1: (2006)

Mme K.A âgée de 38ans, mariée et mère de 03 enfants, sans antécédents médico-chirurgicaux ni antécédents familiaux, ménarchée à l'âge de 15ans, n'ayant jamais pris de contraception orale œstro-progestative.

### 1. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 16 ans, par l'apparition d'un nodule du sein gauche, qui a augmenté progressivement de volume, négligé par la patiente. L'évolution a été marquée 06 mois avant sa consultation par l'apparition de signes inflammatoires de la peau en regard du nodule, et par l'apparition 03mois après de la même symptomatologie au niveau du sein controlatéral. Le tout évoluant dans un contexte de dyspnée d'aggravation progressive, d'augmentation du volume abdominal et d'altération de l'état général.

### 2. Examen clinique :

- L'examen sénologique a objectivé la présence d'une perte de substance cutanée ; occupant la totalité des deux seins, siège de nécrose, d'hémorragie et d'infection, avec un nodule de perméation au niveau du sein droit et des ADP axillaires bilatérales suspectes de malignité.
- L'examen pleuro-pulmonaire a noté un syndrome d'épanchement liquidien bilatéral.
- L'examen abdominal a trouvé une ascite de grande abondance.
- L'examen neurologique a mis en évidence un syndrome rachidien dorsolombaire, sans déficit sensitivomoteur.

Les deux tumeurs ont été classées cT4dN2a à droite et cT4dN2a à gauche avec suspicion d'au moins une métastase viscérale.

### 3. Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une biopsie du nodule de perméation à droite et d'une biopsie cutanée de l'aire mammaire gauche, dont le résultat anatomo-pathologique a révélé :

- Au niveau du nodule de perméation : présence d'un tissu cutané infiltré par un CCI peu différencié (score3). Les cellules tumorales présentant des atypies cyto-nucléaires marquées (score 3). L'index mitotique a été estimé à 12/10 champs (score 2).
- La biopsie cutanée gauche : présence d'un tissu cutané et mammaire infiltré par les mêmes éléments sus décrit avec de larges foyers de nécrose tumorale et une composante de CIC de haut grade. La composante de comédocarcinome a été estimée à 10% de la surface tumorale avec présence d'emboles néoplasiques au niveau des vaisseaux sous cutanés.
- Au total : CCI et inflammatoire de grade III de SBR, 4MSBR. Composante intracanaulaire de haut grade estimée à 10% de la surface de la tumeur avec présence d'emboles néoplasiques au niveau des vaisseaux sous cutanés.

Par ailleurs, L'IHC a objectivé : RE : 5% et RO : 90%. L'HER2 et Ki67 n'ont pas été fait (non disponibles).

### 4. Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'un TDM TAP qui a objectivé :

- Des tumeurs mammaires bilatérales avec mastite carcinomateuse.
- Des lésions secondaires pleurales, hépatiques, péritonéales, osseuses et cutanées.

Le dosage du CA 15-3 était élevé : 319,4U/ml (soit 10 fois la normale).



## 5. Traitement :

- Chimiothérapie 1<sup>ère</sup> ligne métastatique :

La patiente a bénéficié de 03 cures d'AC 60 (anthracyclines) avec une bonne tolérance clinique et biologique, et un recours fréquent à la ponction évacuatrice pleurale et celle de l'ascite.

L'évaluation post-chimiothérapie a objectivé au niveau :

- Clinique : la persistance de la mastite carcinomateuse bilatérale, des ADP axillaires, de l'épanchement pleural et de l'ascite.
- Biologique : le dosage de CA 15-3 était élevé à : 305,5U/ml (vs 319,8).
- Radiologique : une TDM TAP de control a objectivé la persistance des lésions secondaires initiales et apparition d'autres nouvelles.

La patiente était en progression clinique et radiologique.

- Chimiothérapie 2<sup>ème</sup> ligne métastatique :

La patiente a été mise sous taxanes avec décision d'évaluation clinique en C1 et C2 et radiologique ainsi que biologique en C3.

## 6. Evolution :

La patiente n'a reçu qu'une seule cure, puis elle décédée avec un recul de 8mois.

## ▼ Patiente n°2 : (Février 2009)

Mme H.A âgée de 22ans, mariée et mère de 02 enfants, ayant pris une CO pendant 04mois, sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

### 1. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à une année avant sa consultation, par l'apparition d'un nodule du sein gauche augmentant progressivement de volume avec des mastodynies, sans signes inflammatoires en regard ou écoulement mamelonnaire.

### 2. Examen clinique :

L'examen sénologique a objectivé au niveau du:

- Sein gauche : la présence d'une masse de 07/ 04cm au niveau JQI avec un prolongement axillaire, fixe par rapport au plan superficiel, mobile par rapport au plan profond, sans signes inflammatoires de la peau en regard.
- Sein droit : présence d'un nodule de 02cm au niveau du QSE, de contours irréguliers, mobile par rapport aux 02 plans.

L'examen des aires ganglionnaires a noté la présence d'une ADP axillaire gauche, de 02cm de grand axe, fixe par rapport aux 02plans, sans signes inflammatoires en regard.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Les deux tumeurs ont été classées respectivement : cT4bN2Mx et T2N0Mx.

### 3. Echo-mammographie :

Au niveau du sein gauche, la mammographie a objectivé une hyperdensité mammaire gênant l'exploration de la masse palpable. Par ailleurs, l'échographie a noté la présence d'une masse tissulaire homogène bien limitée mesurant 52 mm de grand axe.

Au niveau du sein droit, la mammographie a objectivé au niveau du QSE une opacité ovalaire bien limitée de 15 mm de grand axe, sans micro calcifications, ni rétraction cutanée, visualisée à l'échographie comme lésion tissulaire homogène, bien limitée.

Le balayage axillaire a noté la présence de 02 ADP axillaires gauches d'allure bénigne faisant respectivement 20 et 18mm.

#### 4. Examen anatomo-pathologique :

La patiente avait bénéficié auparavant d'une tumorectomie gauche (dans une autre formation hospitalière) objectivant un CCI de grade III de SBR, avec présence d'embolies péri-tumoraux. Les RH étaient positifs : RE à 50% et RP à 70%. La recherche de HER2 et dosage de Ki67 n'étaient pas faits (non disponibles).

Par ailleurs, la biopsie au Tru-cut du nodule du sein droit qui a révélé un CCI de grade III de SBR, pas d'embolies vasculaires ou de composante intracanalair associée. L'IHC a mis en évidence des RO : 60% et des RE : 80% .HER 2 et Ki67 n'ont pas été faits.

#### 5. Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une :

- Radiographie thoracique et échographie abdominale qui étaient sans particularités.
- Scintigraphie osseuse qui a objectivé la présence de foyers osseux secondaires au niveau des 2 épaules, le sternum, rachis dorsal, diaphyse fémoral gauche.

Le dosage du CA 15-3 était élevé à : 83,6U/ml (2,5 fois la normale).

#### 6. Traitement :

- Chimiothérapie 1<sup>ère</sup> ligne métastatique :

La patiente a reçu 04 cures d'anthracyclines (AC60) puis 03cures de taxanes (Docétaxel) avec une bonne tolérance clinico-biologique.

L'évaluation post-chimiothérapie a objectivé :

- Au niveau clinique:
  - la disparition des nodules au niveau des 02 seins
  - des aires ganglionnaires libres.
  - absence de douleurs osseuses.
- Au niveau biologique : un dosage du CA 15-3 qui était normal à: 13,90U/ml.
- Au niveau radiologique : une TDM TAP était en faveur de localisations secondaires hépatiques et osseuses. Par ailleurs, le bilan phosphocalcique était normal.

La patiente était en bon control local mais en évolution métastatique à distance.

- Chirurgie de propreté :

Vue que la patiente avait bien répondu à la chimiothérapie au niveau locale, elle a bénéficié d'une mastectomie bilatérale de propreté, avec à l'examen anatomo-pathologique, présence de lésion de mastose des deux seins sans signes de malignité.

Les suites postopératoires étaient simples.

- Hormonothérapie :

La patiente a été mise sous tamoxifène, avec une bonne tolérance clinique. De plus, une contraception mécanique lui a été proposée.

## 7. Evolution :

Deux mois après le début de l'hormonothérapie, la patiente a présenté des crises convulsives tonico-cloniques généralisées.

Une TDM cérébrale a été demandée mais la patiente est décédée avant sa réalisation avec un recul de 18mois.

## ▼ Patiente n°3 : (Mai 2009)

Mlle S.F âgée de 40 ans, célibataire, sans antécédents médico-chirurgicaux, sans antécédents familiaux, ménarchée à l'âge de 12ans, n'ayant jamais pris de contraception orale œstro-progestative, toujours réglée.

### 1. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 05 mois avant sa consultation, par l'apparition d'un écoulement mamelonnaire séro-sanglant du sein droit. Quelques mois plus tard, la patiente a constaté la présence d'un nodule au niveau du même sein.

### 2. Examen clinique :

L'examen sénologique a objectivé au niveau du sein droit la présence d'un nodule au niveau de la JOE de 40mm de grand axe, mal limitée, dure, douloureux, fixe par rapport aux 02 plans avec un aspect de peau d'orange en regard, associé à un écoulement mamelonnaire, séro-sanglant et uni-pore.

Au niveau du sein gauche, l'examen clinique a noté la présence d'un nodule au niveau de la JOE de 20mm de grand axe, indolore, bien limité, mobile par rapport aux 02 plans, sans signes inflammatoires en regard.

L'examen des aires ganglionnaires a objectivé la présence d'adénopathies axillaires bilatérales lenticulaires.

Par ailleurs, le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Les deux tumeurs ont été classées respectivement : T4cNOMx et T2NOMx.

### 3. Echo-mammographie :

A la mammographie, les 02 seins étaient denses et hétérogènes (type III), avec un surcroît de densité du QSE du sein droit.

L'échographie mammaire a mis en évidence :

- Un aspect infiltré de la glande mammaire au niveau JOE du sein droit avec hyper-vascularisation au doppler, et présence de 02 lésions nodulaires hypoéchogènes, hétérogènes, faisant respectivement 30 et 18 mm de grand axe.
- Présence de lésion tissulaire de la JOE du sein gauche micro-polylobé, qui fait 18mm de grand axe.
- Présence de quelques lésions kystiques millimétriques en rétro-mammaire gauche et à la JQS du sein gauche.
- ADP axillaires bilatérales millimétriques.

Au total, il s'agissait de :

- Deux lésions tissulaires atypiques de la JOE du sein droit au sein d'une infiltration du tissu glandulaire.
- Nodule tissulaire atypique de la JOE du sein gauche.

Les différentes lésions n'étaient pas classées en fonction de la classification ACR.

#### 4. Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une double tumorectomie (à titre externe) revenant à

l'examen anatomo-pathologique en faveur :

- A droite :
  - Tumeur de 30\*25\*10mm
  - CCI de grade II de SBR (3MSBR)
  - la limite de résection la plus proche est située à 1cm de la tumeur,
  - présence d'embolies vasculaires.
- A gauche :
  - Tumeur de 13\*10\*08mm
  - CC in-situ de haut grade arrivant au contact de la limite chirurgicale.

## 5. Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une échographie abdominale et une radiographie thoracique qui étaient sans anomalies.

Une scintigraphie osseuse a été demandée, mais non réalisée faute de moyens.

Le dosage du marqueur tumoral CA 15-3 était normal à 9,4U/ml.

## 6. Traitement :

### - Chirurgical :

La patiente a bénéficié d'un Patey droit et d'une mastectomie gauche dont l'examen anatomo-pathologique est revenu en faveur :

### Ø Sur la pièce de mastectomie droite avec curage axillaire homolatéral :

- présence d'un résidu de CCI du QSE de grade II de SBR (2MSBR).
- association de composante infiltrante micro papillaire et d'une composante canalaire in situ de grade intermédiaire estimée à 50%.
- 10 ganglions non métastatiques.
- RO à 40% et RP à 60%.
- L'HER2 et le Ki67 n'ont pas été faits.

### Ø Sur la pièce de mastectomie gauche :

- présence de lésions de mastose et d'hyperplasie épithéliale simple
- pas de composante in situ ou infiltrante résiduelle.
- Chimiothérapie adjuvante :

La patiente a reçu 06 cures d'AC 60 avec une bonne tolérance clinique et biologique.

## 7. Evolution :

La patiente a été adressée pour radiothérapie externe; puis perdue de vue avec un recul de 10mois. La famille a été contactée pour voir le devenu de la patiente, mais il paraît que la patiente est décédée dans un contexte imprécis.

## ▼ Patiente n°4 :(Juillet 2009)

Mme A.N âgée de 34 ans, mariée et mère de 04 enfants, ayant un antécédent de 02 fausses couches, enceinte de 09 SA, ayant pris une contraception orale œstro-progestative pendant plus de 08ans, et sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

### 1. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 02 mois avant son admission, par la découverte à l'autopalpation d'un nodule du sein droit ayant rapidement augmenté de volume, avec apparition d'une rougeur de la peau en regard, sans écoulement mamelonnaire.

### 2. Examen clinique :

L'examen du sein droit a noté la présence au niveau de la JQS d'une masse tumorale qui fait 09/08cm, dure, douloureuse, à limites irréguliers, fixe par rapport au plan superficiel, mobile par rapport au plan profond, avec aspect de peau d'orange en regard et une rétraction du mamelon.

L'examen du sein gauche n'a pas objectivé de nodule palpable.

Par ailleurs l'examen des aires ganglionnaires a trouvé un magma d'ADP axillaires droites.

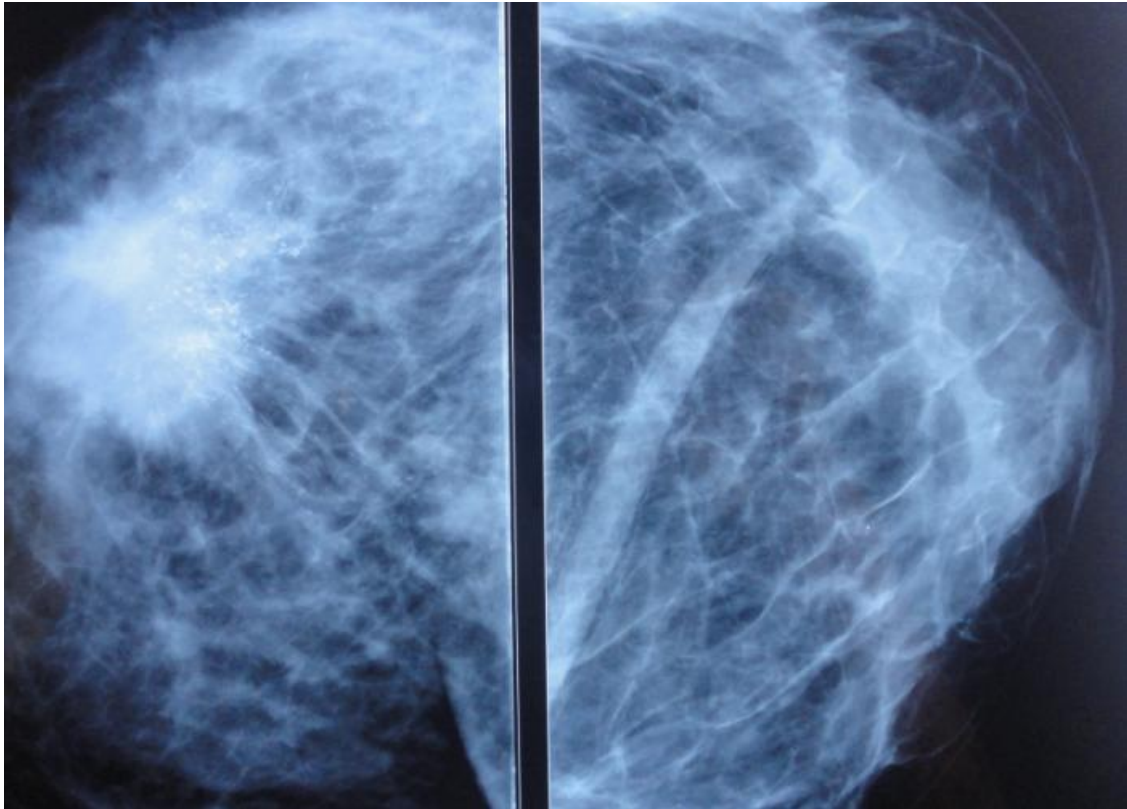
Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

La tumeur a été classée : cT4d N2 Mx.

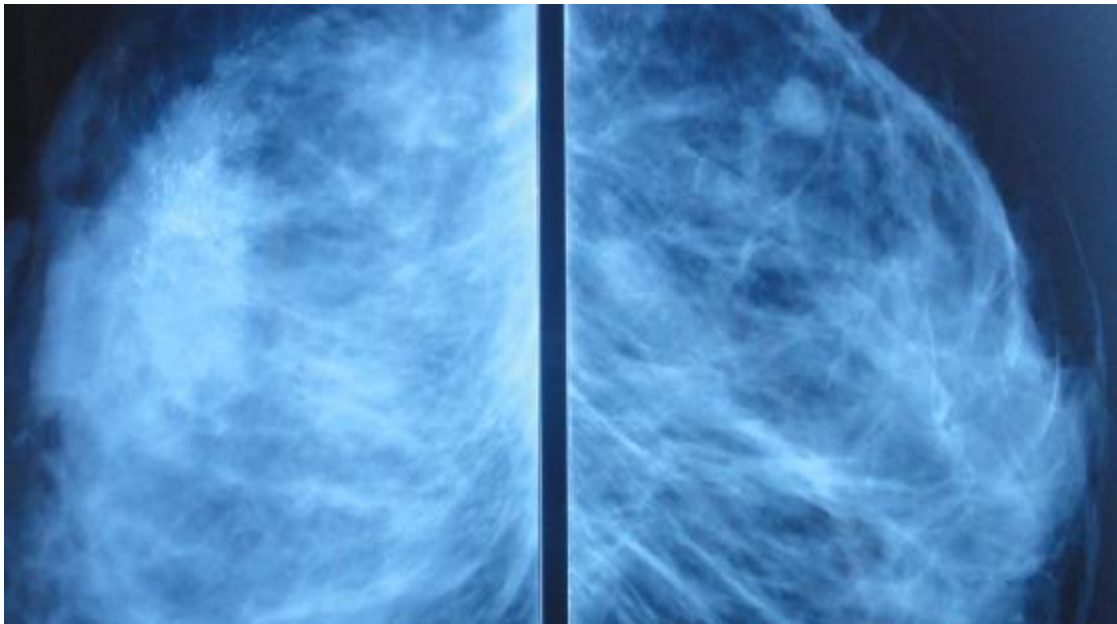
### 3. Echo-mammographie :

La patiente a bénéficié d'une mammographie avec un cache abdominal et d'une échographie mammaire avec balayage axillaire.





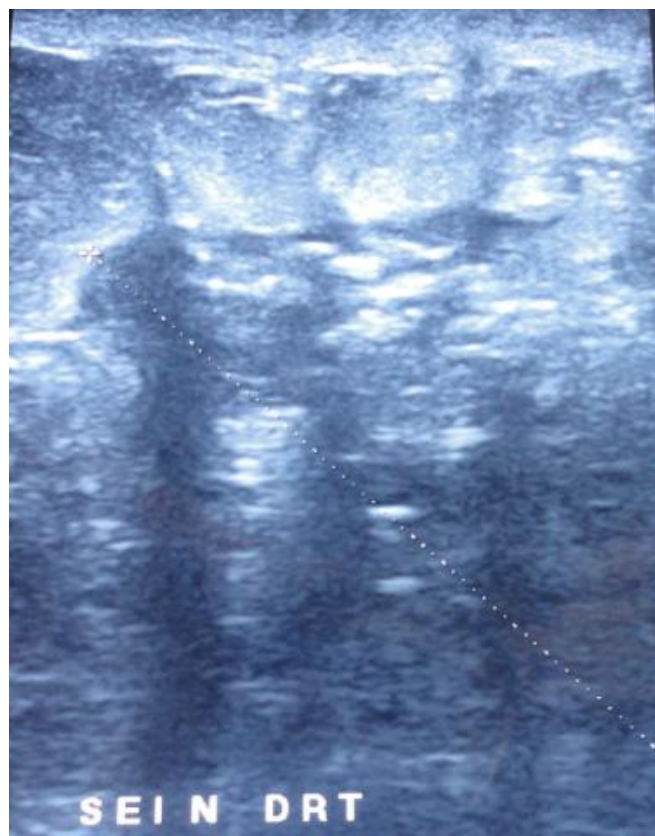
Incidence de Face



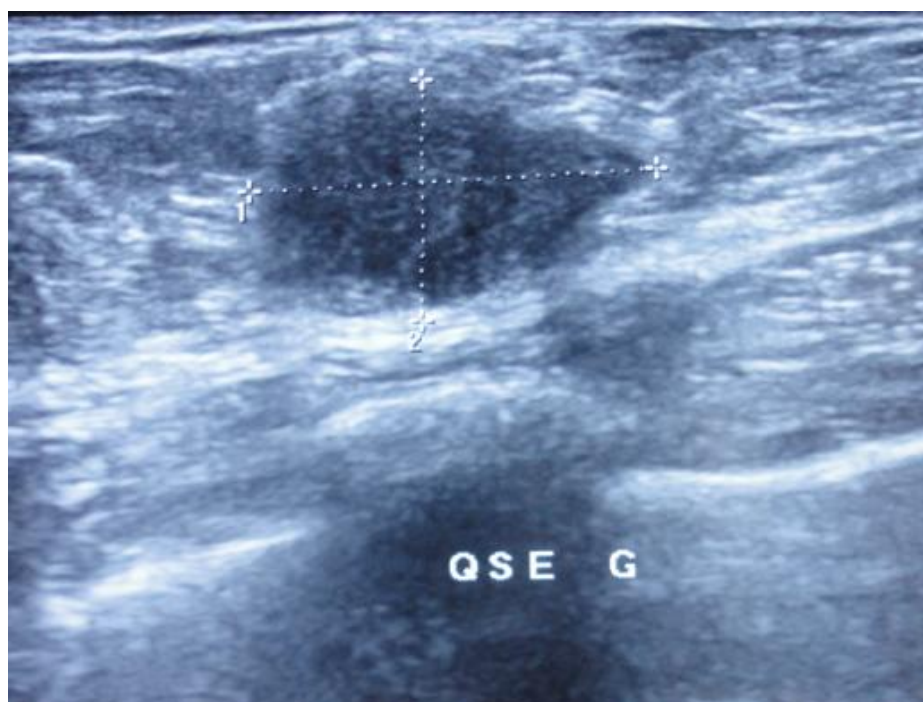
Incidence de profil

Au niveau du sein droit, la mammographie a noté la présence en rétro-aréolaire d'une opacité à limites floues et à contours spiculés, siège de multiples microcalcifications polymorphes.

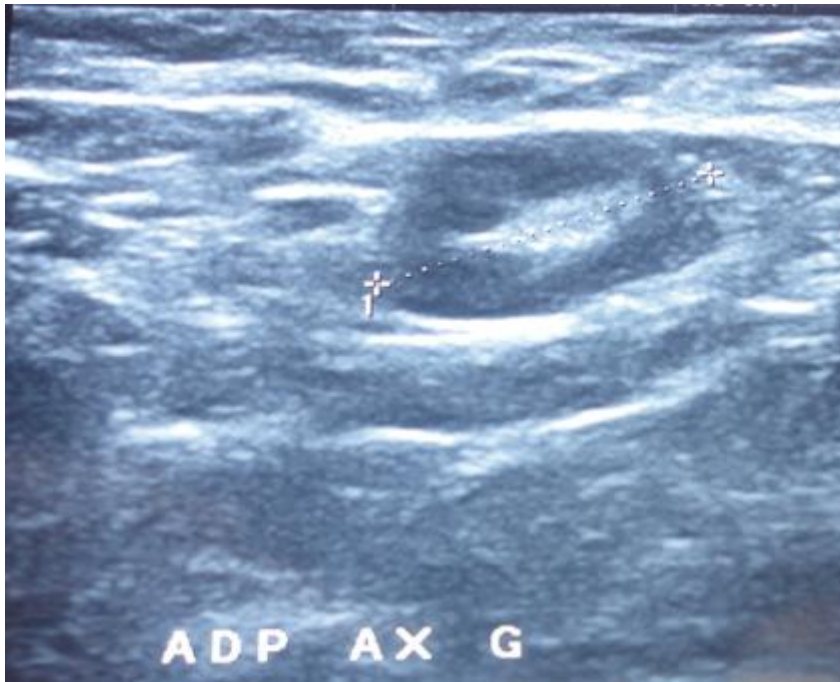
Au niveau du sein gauche, la mammographie a objectivé la présence au niveau du QSE d'une opacité ovalaire assez bien limitée, sans microcalcifications en son sein.



Au niveau du sein droit, l'opacité correspondait en échographie à une formation hypo-échogène hétérogène atténuante, mal limitée, mesurant 44mm de diamètre avec ruptures des travées conjonctives. La lésion a été classée ACRV.



En échographie, la lésion visualisée à la mammographie correspondait à une formation oblongue, mal limitée, hypo-échogène, hétérogène atténuante, mesurant 16/10 mm. La lésions gauche a été classée ACR IV.



L'échographie axillaire a mis en évidence une ADP axillaire gauche d'architecture normale de 15,5 mm de grand axe et des poly adénopathies axillaires droites.

#### 4. Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une biopsie au Tru-cut du nodule du sein droit et d'une tumorectomie sous repérage échographique de la lésion infra-clinique du sein controlatéral, dont le résultat anatomo-pathologique était en faveur :

- Biopsie du nodule du sein droit :
  - un CCI grade II de SBR (3+2+1), 2MSBR,
  - pas d'emboles vasculaires,
  - pas de composante in situ.
  - L'IHC a révélé des RO négatifs, des RP < 10%
  - la surexpression de l'HER2 positive, scorée à 3+.
  - Le dosage du Ki67 n'a pas été fait.
- Tumorectomie du sein gauche : a révélé
  - un CCI de grade II de SBR (3+2+1),
  - de 2cm de grand axe,

- avec des embolies vasculaires,
- limite profonde tumorale
- sans composante tumorale in situ.
- La recherche des RH est négative.
- L'HER était scoré à 3.

#### 5. Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une radiographie thoracique (après ITG) et d'une échographie abdominale, qui n'ont pas révélé de localisations secondaires.

Par contre, la scintigraphie osseuse n'a pas été faite faute de moyens.

Le dosage de CA 15-3 était normal à 8,1U/ml.

#### 6. Traitement :

Après discussion avec le couple, et afin de démarrer une chimiothérapie néoadjuvante, la patiente a bénéficié d'une ITG.

- Chimiothérapie néoadjuvante :

La patiente a bénéficié de 6 cures d'anthracyclines (AC 60) par faute de moyens pour les taxanes, avec bonne tolérance clinique et biologique.

L'examen clinique post-chimiothérapie a noté:

- Au niveau du sein droit : disparition des signes inflammatoires avec présence d'une induration rétro-mamelonnaire sans masse palpable, et persistance de la rétraction mamelonnaire.
- Au niveau du sein gauche : cicatrice de Tumorectomie propre, pas de nodule palpable.

Vue la bonne réponse clinique à la chimiothérapie, la patiente a été candidate à un traitement chirurgical.

- Chirurgie :

La patiente a bénéficié d'un Patey bilatéral avec des suites postopératoires simples. L'examen anatomo-pathologique définitif a mis en évidence:

- Sur la pièce de mastectomie avec curage axillaire gauche :
  - Des remaniements fibreux et hémorragiques post-chimiothérapie sans résidu carcinomateux.
  - Sataloff : T-A/ N-C
  - Absence d'emboles vasculaires
  - Les limites de résection chirurgicale n'étaient pas tumorales
  - Absence de maladie de Paget du mamelon
  - 06 ganglions positifs sur 11 avec quelques remaniements hémorragiques et fibreux.
- Sur la pièce de mastectomie avec curage axillaire droit :
  - CCI du sein droit mesurant 4\* 4,5\* 3cm, de Grade III de SBR (4MSBR)
  - Composante canalaire in-situ avec du comédo-carcinome estimé à 50%
  - Absence de maladie de Paget au niveau de la base du mamelon
  - Emboles vasculaires négatifs
  - Carcinome in-situ de haut grade au sein des QII et QIE ainsi qu'un foyer tumoral au niveau du QSE situé à <1mm de la limite inférieure.
  - Limite de résection périphérique interne est le siège d'un foyer de comédo-carcinome situé à 3mm de la tumeur.
  - Les autres limites périphériques ainsi que la limite profonde étaient saines.
  - 5 ganglions non métastatiques
  - Sataloff : T-D/N-A
  - Chevalier : garde 4.

L'examen clinique post-chirurgie a objectivé :

- Les cicatrices de Patey bilatéral propres, sans nodule de perméation.
- Les aires ganglionnaires libres notamment axillaires et sus-claviculaires.
- Le reste de l'examen somatique était sans particularités.
- Chimiothérapie adjuvante :

La décision était de faire 03cures de Taxanes et Anticorps anti-HER2 (trastuzumab) pendant 1an.

#### 7. Evolution :

Lors de sa 2<sup>ème</sup> cure, la patiente a rapporté des douleurs lombaires ainsi qu'au niveau de l'épaule droite.

L'examen clinique a objectivé une douleur exquise lors de la pression des apophyses épineuses du rachis lombaire ainsi qu'au niveau de l'épaule droite.

La scintigraphie osseuse a mis en évidence des foyers d'hyperfixation au niveau du crâne, du sternum, des têtes humérales et des humérus, du rachis dorsolombaire, des articulations sacro-iliaques et coxo-fémorales, compatibles avec des localisations osseuses secondaires.

Une TDM TAP a été demandé afin de compléter le bilan d'extension, n'a pas objectivé d'autres localisations secondaires viscérales.

La décision a été de continuer 4 cures de taxanes et trastuzumab puis réévaluation clinique, biologique et radiologiques. La radiothérapie n'a pas été proposée à la patiente, vu l'apparition de métastases osseuses.

Cependant, la patiente s'est présentée au cours de la 4<sup>ème</sup> cure avec un syndrome d'HTIC, révélant des métastases cérébrales au scanner cérébral.

Devant ce tableau, la patiente a refusé de continuer la chimiothérapie. Elle est décédée dans les deux mois suivants avec un recul de 32mois.

## ▼ Patiente n°5 : (Mars 2010)

Mlle B.A âgée de 38 ans, célibataire, ménarchée à l'âge de 12ans, sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

### 1. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 5mois avant sa consultation où la patiente a constaté lors de l'autopalpation des seins, la présence d'un nodule du sein droit, ayant rapidement augmenté de volume dans 3mois, sans signes inflammatoires en regard, évoluant dans un contexte d'altération de l'état général et l'installation de douleurs de l'hypochondre droit.

### 2. L'examen clinique :

L'examen clinique a objectivé au niveau du :

-Sein droit : une volumineuse tuméfaction faisant 07cm de grand axe, occupant la totalité du sein, de consistance molle, douloureuse, mobile par rapport aux 02 plans, sans signes inflammatoires en regard.

-Sein gauche : la présence au niveau de la JQS d'une masse de 04cm de grand axe, mobile par rapport aux 02 plans, sans signes inflammatoires en regard.

L'examen des aires ganglionnaires a mis en évidence une adénopathie axillaire gauche de 1,5cm, mobile sans signes inflammatoires en regard.

L'examen abdominal avait trouvé une hépatomégalie douloureuse.

Les deux tumeurs ont été classées respectivement cT3N0, cT2N1 avec suspicion de métastases hépatiques.

### 3. Echo-mammographie :

L'écho-mammographie a objectivé au niveau du :

– Sein droit :

- Masse liquidienne multi-cloisonnée des quadrants externes classée ACR IV.

- Lésion à double composante tissulaire et kystique de la jonction des quadrants inférieurs classée ACR IV
- Sein gauche :
  - Lésion tissulaire des quadrants externes classée ACR IV.
  - Lésion de la jonction des quadrants supérieurs classée ACR V.

L'échographie axillaire a objectivé des adénopathies axillaires bilatérales suspectes de malignité.

#### 4. Examen Anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une biopsie écho-guidée des 02 seins revenant en faveur d'un carcinome canalaire infiltrant, grade III de SBR (5MSBR), avec présence d'une composante intra-canalaire d'architecture micro-glandulaire avec foyers de nécrose et emboles vasculaires positifs.

#### 5. Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une TDM TAP objectivant:

- Multiples micronodules pulmonaires du lobe supérieur droit évocateur de lésions métastatiques.
- Hépatomégalie truffée de multiples lésions nodulaires hypo denses évoquant des lésions métastatiques.

#### 6. Evolution :

La patiente a été candidate à une chimiothérapie métastatique 1<sup>ère</sup> ligne, sous réserve d'un bilan biologique pré-chimiothérapie correct et une FE correcte à ETT.

Cependant, le bilan biologique a objectivé une hypercalcémie et une choléstase.

La patiente est décédée dans les jours suivants avec un recul de 8mois.



## ▼ Patiente n°6 : (Juin 2010)

Mme R.A âgée de 61ans, veuve, nullipare, n'ayant jamais pris de CO, ménopausée depuis 06ans, sans THS, sans antécédents médico-chirurgicaux ou familiaux.

### 1. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à un mois avant sa consultation par la découverte lors de l'autopalpation des seins d'un nodule du sein gauche, n'augmentant pas de volume.

### 2. Examen clinique :

L'examen clinique a objectivé au niveau du :

- sein gauche : la présence d'un nodule au niveau de la JOE, mal limité, dure, de 05cm de grand axe, mobile par rapport aux 02 plans et sans signes inflammatoires de la peau en regard.
- sein droit : présence d'un nodule du QSE de 03cm de grand axe, dure, mal limité, mobile par rapport aux 02plans, sans signes inflammatoires de la peau en regard.

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Les deux tumeurs ont été classées respectivement : cT3N0Mx et cT4N0MX.

### 3. Echo-mammographie :

La patiente a bénéficié d'une écho-mammographie, objectivant :

- Sur les clichés mammographiques :
  - Présence d'une masse polylobée légèrement spiculée étendue sur 40mm au niveau du QSE gauche.
  - A droite, il existait une petite image spiculée de 12mm au niveau du QSE
  - Absence de microcalcifications groupées en foyer.

- Sur le complément échographique :
  - Présence d'une masse polylobée hétérogène de 40\*31mm à centre nécrosé située au niveau du QSE gauche, une autre polylobée de contours irréguliers de 12mm au niveau du QSE droit.
  - Deux ADP hypoéchogènes arrondies axillaires droites et gauches d'environ 11mm.

Les lésions des deux seins ont été classées ACR V.

#### 4. Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une double biopsie au Tru-cut revenant en faveur :

- CCI moyennement différencié et infiltrant de grade II de SBR (2+3+2), 4MSBR.
- Absence d'emboles vasculaires.
- Absence de composante in-situ ou d'engrainement péri-nerveux.
- RO : absence de marquage des cellules tumorales, RP : non faits.
- HER2 : marquage membranaire intense mais discontinu, score2.

#### 5. Evolution :

Après avoir expliqué à la patiente la conduite à tenir thérapeutique, qui consiste en un Patey bilatéral et une chimiothérapie adjuvante +/- radiothérapie +/- hormonothérapie, que la patiente a refusé catégoriquement, elle a été perdue de vue avec un recul de 6mois.

## ▼ Patiente n°7: (Février 2011)

Mme A.R âgée de 51 ans, divorcée, mère de 2 enfants, sans antécédents familiaux, ayant pris une CO pendant 03ans, ménopausée depuis 08ans, qui présentait 04ans avant son admission, un nodule du sein gauche, centimétrique, pour lequel elle a bénéficié d'une cytoponction, dont le résultat anatomopathologique était en faveur d'un adénofibrome.

### 1. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 05 mois avant sa consultation, où la patiente a constaté l'apparition d'un nouveau nodule du sein droit (controlatéral), augmentant rapidement de volume, avec apparition de signes inflammatoires et fistulisation vers la peau en regard.

### 2. Examen clinique :

L'examen sénologique a objectivé au niveau du :

- Sein gauche : la présence d'un nodule rétro aréolaire, qui fait 20mm de grand axe, bien limité, dure, indolore, mobile par rapport aux 02 plans.
- Sein droit : la présence d'une masse dure, occupant la moitié inférieure du sein, mal limitée, douloureuse difficilement mobilisable par rapport aux 02 plans, avec des signes inflammatoires de la peau en regard.

L'examen des aires ganglionnaires a noté la présence d'une ADP axillaire droite qui fait 10mm de grand axe, mobile par rapport aux 02 plans, indolore, sans signes inflammatoires en regard.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Les deux tumeurs ont été classées respectivement : T2 N0 Mx et T4d N1Mx.

### 3. Echo-mammographie :

L'exploration radiologique a révélé :

- Sur les clichés mammographiques :
  - Présence d'une opacité rétro aréolaire bilatérale de contours irréguliers spiculés accompagnée d'un épaissement du revêtement cutané des deux seins et une rétraction du mamelon bilatérale.
  - Présence également d'une opacité stellaire située au niveau du QII du sein gauche.
  - Absence de foyers de microcalcifications mammaire.
  - Absence d'autre anomalie du tissu glandulaire.
- Sur le complément échographique :
  - Au niveau du sein droit :
    - Une masse tissulaire rétro aréolaire hétérogène mesurant 30/18mm.
    - Multiples ADP axillaires homolatérales, mesurant de 15 à 18mm de diamètre.
  - Au niveau du sein gauche :
    - Une masse tissulaire rétro-aréolaire de 20mm de diamètre.
    - Multiples ADP axillaires homolatérales, mesurant de 20 à 30mm de diamètre.

Les lésions des deux seins ont été classée ACR V.

### 4. Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une double biopsie au Tru-cut des 02 nodules objectivant :

- Nodule du sein gauche : CCI grade II de SBR, absence de lésion de carcinome in situ, absence d'embolies vasculaires. Les RH étaient exprimés à 90% et la

recherche de la surexpression d'HER2 a montré l'absence de marquage des cellules tumorales (score0).

- Nodule du sein droit : CCI grade I de SBR (2+2+1), 2MSBR. Absence d'embolies vasculaires ou de composante in situ. Les RH étaient exprimés à 100% et l'étude de la surexpression d'HER2 est positive, score2.

L'étude par le Ki67 a montré l'absence de marquage des cellules tumorales.

#### 5. Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une TDM TAP revenant normale, à part une cyphose dorsale malformative.

De même la scintigraphie osseuse n'a pas objectivé d'anomalie de fixation spécifique de localisations métastatiques.

Le dosage du CA 15-3 était normal : 26U/ml.

#### 6. Prise en charge :

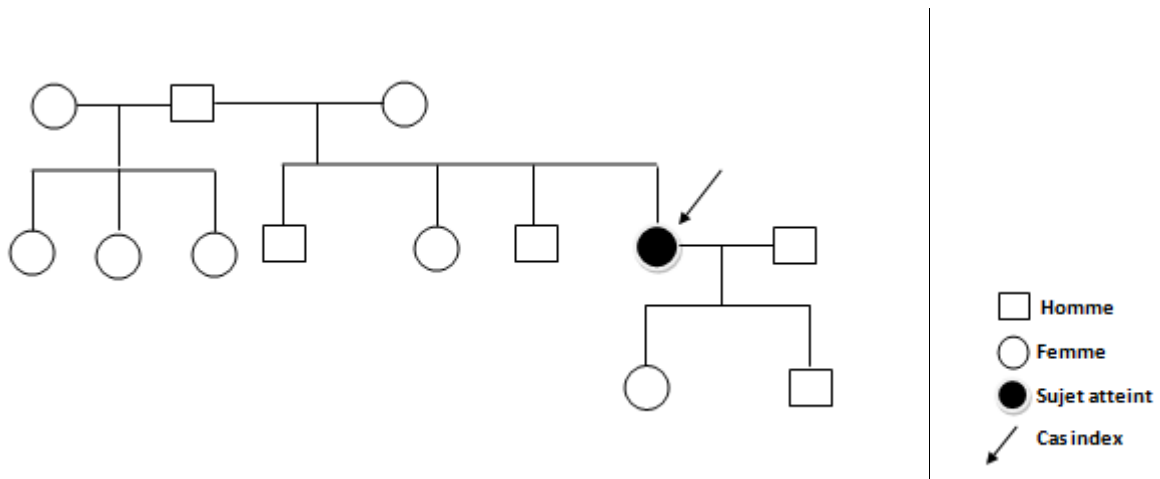
- Chimiothérapie néoadjuvante :

La patiente a bénéficiée d'une chimiothérapie néoadjuvante à base de 03 cures d'anthracyclines (FEC 100) et 03 de taxanes (Docétaxel) avec une bonne tolérance clinique et biologique.

L'examen clinique post-chimiothérapie a objectivé une bonne réponse clinique :

- Au niveau du sein droit, il y avait une lésion crouteuse, sèche, aréolo-mammaire, en regard d'une induration de 04cm par rapport aux 02 plans.
- Au niveau du sein gauche, l'examen objectivait un nodule de JQE de 02cm de grand axe mobile par rapport aux 02 plans.
- Absence d'ADP axillaires.
- Consultation d'oncogénétique :

La patiente a bénéficié d'une consultation d'oncogénétique, son arbre généalogique est le suivant :



Par ailleurs, les résultats de recherche génétique des mutations *BRCA1/2* sont toujours en cours.

- Chirurgie :

La patiente a bénéficié d'un Patey bilatéral dont l'étude anatomo-pathologique est revenue en faveur :

- Pièce de mastectomie droite avec curage ganglionnaire :
  - Tumeur qui fait 02\*1,3\*2 ,3
  - CCI grade II de SBR grade II de SBR, 1 MSBR,
  - Pas de composante intracanalaires
  - Présence d'embolies vasculaires
  - Absence de maladie de Paget
  - Limites de résection chirurgicales ne sont pas tumorales
  - 1 ganglion métastatique sur 2 sans effraction capsulaire
  - Réponse thérapeutique : grade T-C de Sataloff, grade 3 de Chevalier.
  - pyT2N1Mx.
- Pièce de mastectomie gauche avec curage ganglionnaire:
  - Tumeur de 2,8\*2\*2,4cm.

- CCI de grade I de SBR (2+2+1), 2MSBR.
- Absence de composante intracanalalaire.
- Absence d'emboles vasculaires.
- Absence de maladie de Paget.
- Limites de résection chirurgicale non tumorales.
- 12 ganglions non métastatiques.
- 12 ganglions non métastatiques.
- Réponse thérapeutique : grade T-B de Sataloff, grade 3 de Chevalier.
- pyT2mN0Mx.

L'examen clinique post-chirurgie a objectivé :

- Cicatrice de Patey bilatéral propre, pas de nodule de perméation.
- Apparition d'une ADP axillaire gauche mobile par rapport aux 02 plans.

La patiente a bénéficié d'une échographie axillaire objectivant une ADP axillaire gauche de 1,5cm de grand axe.

La décision était de ne pas d'intervenir sur le plan chirurgical et d'adresser la patiente à la radiothérapie. Cependant la patiente a été perdue de vue pendant 03 mois.

## 7. Evolution :

Lors de sa nouvelle consultation, l'examen clinique a objectivé :

- Cicatrice du sein droit : présence de multiples nodules de perméation, dont le plus grand mesure 1,5cm surinfecté.
- Cicatrice du sein gauche : pas de nodule de perméation.
- Pas d'ADP axillaire droite.
- ADP axillaire gauche gardant les mêmes caractéristiques précédentes.
- ADP inguinale gauche de 1,5cm mobile par rapport aux 02plans.
- Le reste de l'examen clinique était sans particularités.

La patiente a bénéficié d'un TDM TAP révélant :

- Multiples nodules et micronodules parenchymateux pulmonaires, évoquant des lésions métastatiques.
- Atteinte ostéo-condensante du corps vertébral de la 1<sup>ère</sup> vertèbre sacrée.

Le dosage du CA 15-3 était normal à : 27U/l

La patiente a été mise sous chimiothérapie 1<sup>ère</sup> ligne métastatique à base de Navelbine avec décision d'évaluation clinique, biologique et radiologique après la 3<sup>ème</sup> cure.

La patiente est actuellement sous C2 avec bonne tolérance clinique et biologique avec un recul de 23mois.



## ▼ Patiente n°8 : (Avril 2011)

Mme L.N âgée de 40 ans, mariée et mère de 05 enfants, en péri-ménopause, ayant pris une CO pendant 10ans, opérée 04 ans avant sa consultation pour un kyste du sein droit, dont le résultat anatomopathologique est revenu en faveur d'une dystrophie fibro-kystique avec hyperplasie canalaire et lobulaire et sans antécédents médicaux ou familiaux.

### 1. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 03 mois avant son admission, où la patiente a constaté lors de l'autopalpation des seins la présence d'un nodule du sein droit rétro-aréolaire, sans écoulement mamelonnaire.

### 2. Examen clinique :

L'examen sénologique a objectivé :

- A droite : une masse rétro-aréolaire de 04cm de grand axe mal limitée, indolore, sans signe inflammatoires en regard, de consistance dure, mobile par rapport aux deux plans profond et superficiel.
- A gauche : pas de nodule palpable.

L'examen des aires ganglionnaires a objectivé une adénopathie axillaire droite, de 02 cm de grand axe, fixe par rapport au plan profond, sans signes inflammatoires en regard.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

La tumeur a été classée : cT3N1Mx.

### 3. Echo-mammographie :

L'exploration radiologique a objectivé au niveau du :

- Sein droit : masse tissulaire hypo-échogène hétérogène de contours irréguliers en rétro-aréolaire de 03 cm, accompagnée de poly-adénopathies axillaires homolatérales : ACR V ;

- Sein gauche : présence de 3 nodules tissulaires situés au niveau des QSI et QSE centimétriques, présentant des contours irréguliers, accompagné d'adénopathies axillaires homolatérales centimétriques : ACR IV.

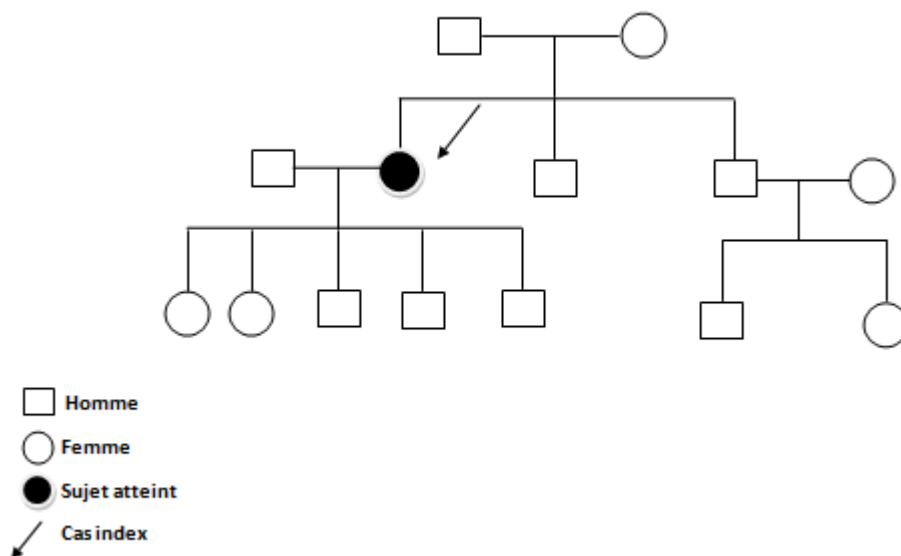
#### 4. Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une radiographie thoracique et d'une échographie abdominale qui étaient sans particularités.

La SO n'était pas réalisée faute de moyens.

#### 5. Consultation d'oncogénétique :

La patiente a été vue par les oncogénéticiens, ci-dessous son arbre généalogique :



Les résultats de la recherche des mutations *BRCA 1/2* sont en cours.

#### 6. Traitement :

- Acte chirurgicale :

La patiente a bénéficié au niveau du :

- Sein droit : d'un examen extemporané revenant en faveur d'un carcinome canalaire infiltrant, d'où la décision d'un Patey droit.

- Sein gauche : d'un marquage échographique de la tumeur, puis, examen extemporané revenant en faveur d'un carcinome canalaire infiltrant, d'où la décision d'un Patey gauche.

L'étude anatomo- pathologique définitive a objectivé:

- Pièce de mastectomie droite et curage axillaire homolatéral :
  - Carcinome lobulaire infiltrant de grade I de SBR (3+1+1), 1MSBR
  - Présence de lésions de carcinome intra-lobulaire de bas grade et de carcinome intracanaire de grade intermédiaire, d'architecture massive et cribriforme, à 2 mm de la limite inférieure.
  - Absence d'embolies vasculaires
  - Lésions de mastopathie fibro-kystique
  - Tumeur située à 3mm de la limite profonde, à 1,4cm de la limite supérieure et à distance des limites interne et externe.
  - Curage ganglionnaire : 15+ /33N avec effraction capsulaire.
  - 100% des cellules tumorales exprimaient les RO avec une intensité de 2 à 3+.
  - 100% des cellules tumorales exprimaient les RP avec une intensité de 2 à 3+.
  - L'Herceptest était négatif : score 0.
  - L'index mitotique évalué par le Ki67 était estimé à <10%.
- Pièce de mastectomie gauche avec curage ganglionnaire axillaire homolatéral :
  - Carcinome lobulaire infiltrant de grade II de SBR (3+2+1), 2MSBR.
  - Absence d'embolies vasculaires ou de composante in situ
  - Absence de maladie de Paget du mamelon.
  - La limite de résection chirurgicale inférieure est tumorale

- La tumeur est à 0,2cm de la limite profonde.
- Les autres limites saines.
- 17N+/26 sans effraction capsulaire.
- RE : 100% avec une intensité de 3+.
- RP : 100% avec une intensité de 3+.
- HER2 : négatif score : 0.

La patiente a bénéficié d'une reprise du lit tumoral gauche, avec au résultat anatomopathologique, présence d'une réaction inflammatoire à corps étranger et absence de résidu tumoral.

Par ailleurs, la patiente accusait des douleurs osseuses diffuses.

Une TDM TAP et cérébrale a objectivé des lésions secondaires intéressant le squelette axial et périphérique ainsi que hépatiques. Par ailleurs, la scintigraphie osseuse n'a pas objectivé de foyers osseux typiques de localisation secondaire.

Le dosage de CA15- 3 était légèrement élevé à 57U/ml (1,5 fois la normale).

- Chimiothérapie adjuvante :

La patiente a bénéficié de 04 cures d'anthracyclines (FEC 100), puis 04 cures de taxanes avec une bonne tolérance.

## 7. Evolution :

L'examen clinique après chimiothérapie a objectivé:

- Cicatrices de Patey propres, pas de nodule de perméation.
- Le reste de l'examen somatique est sans particularités.

Le dosage du CA 15-3 était légèrement élevé à : 51,2U/ml.

Une TDM TAP et cérébrale d'évaluation a objectivé un aspect stable des lésions hépatiques et osseuses.

La patiente était en stabilité clinique, biologique et radiologique.

Patiente mise sous hormonothérapie à base de Tamoxifène avec bonne tolérance clinique.

Après 03 mois d'hormonothérapie, la patiente était en stabilité clinique, biologique : CA15-3 :26U/ml, et radiologique : aspect stable des lésions secondaires hépatiques et osseuses.

Elle est toujours sous hormonothérapie avec un recul de 19 mois.

## ▼ Patiente n°9 : (Décembre 2011)

Mme S.F âgée de 55ans, mariée et mère de 09 enfants, n'ayant jamais pris de CO, ménopausée depuis 04ans, sans ANTCD médico-chirurgicaux ou familiaux.

### 1. Histoire de la maladie :

Le début de la symptomatologie remontait à 1an avant son admission par l'apparition d'un nodule du sein droit compliqué un mois avant sa consultation par l'apparition de signes inflammatoires de la peau en regard.

### 2. Examen clinique :

L'examen sénologique a objectivé au niveau du :

- Sein droit : une lésion inflammatoire ulcérée occupant la totalité du sein.
- Sein gauche : une masse dure rétro-mamelonnaire faisant 04cm de grand axe, mobile par rapport aux 02plans.

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

### 3. Echo-mammographie :

La patiente a bénéficié d'une écho-mammographie du sein gauche, objectivant :

A la mammographie :

- La présence d'une masse rétro-aréolaire noyée dans du tissu glandulaire à contours flous et spiculée mesurant approximativement 3,5cm.
- Absence de foyers de microcalcifications suspectes.

A l'échographie mammaire :

- Plage hypo-échogène hétérogène rétro-aréolaire gauche atténuante, mal limitée mesurant approximativement 20mm.

- Présence de lésion tissulaire de la JOE, hypoéchogène hétérogène, à grand axe parallèle à la peau, atténuant les échos par endroits, mesurant 16mm ; correspondant à la masse décrite sur mammographie.
- ADP axillaire gauche bien différenciée à petit axe infra centimétrique.
- L'exploration de l'aire axillaire droite objective la présence d'ADPs différenciés, quelques unes sont arrondies, d'autres sont hypoéchogènes hétérogènes, à contours irréguliers, infra et supra centimétriques.
- La lésion a été classé ACR V.

La patiente a bénéficié d'un parage avec biopsie du sein droit au bloc opératoire, avec à l'examen anatomopathologique présence de remaniements suppuratifs.

#### 4. Examen anatomo-pathologique :

La patiente a bénéficié d'une biopsie cutanée droite et biopsie gauche au Trucut, dont le résultat anatomo-pathologique :

- A droite : CLI de grade II de SBR, 3MSBR avec des lésions de cytoctéatonécrose avec présence d'engrainement péri nerveux. RO : 70% et RP : 20%. HER2 négatif scoré à 0.
- A gauche : CCI de grade II de SBR, 2MSBR, absence de composante intracanalalaire et d'embolies vasculaires. 90% des cellules expriment les RO et n'expriment pas les RP. HER2 négatif, scoré à 0.

#### 5. Bilan d'extension :

La patiente a bénéficié d'une TDM TAP qui a objectivé 02 lésions hépatiques d'allure kystique, confirmée sur échographie hépatique.

Le dosage du CA 15-3 était élevé à 100U/ml (3fois la normale).

## 6. Traitement :

La décision a été de mettre la patiente sous chimiothérapie à base d'anthracyclines : 03 FEC 100 puis évaluation.

Devant une réponse clinique partielle, la décision a été de rajouter 03 cures de Taxanes, puis réévaluation.

## 7. Evolution :

La patiente a reçu 02 cures avec bonne tolérance clinique et biologique, avec un recul de 11 mois.



# DISCUSSION

# 1. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

## A- Incidence :

L'incidence globale du cancer bilatéral du sein varie de 2 à 11% (Tableau3), cette dispersion dans l'estimation de l'incidence du cancer bilatéral du sein s'explique par les faits suivants : [4, 44, 65, 80,108].

- L'étude de cas sélectionnés.
- L'étude de patientes à haut risque.
- La pratique par certains auteurs de biopsie systématique voire même une mastectomie prophylactique du sein controlatéral chez des patientes estimées à haut risque de bilatéralisation, dont l'incidence peut aller jusqu'à 20%.
- Ainsi que la durée de surveillance.

Selon les données de la littérature, l'incidence des tumeurs synchrones est de 1-3%, et celle des tumeurs métachrones est de 1-12% [109] selon l'intervalle de temps choisi par les auteurs. Ainsi, le cancer du sein controlatéral apparaît le plus souvent de manière asynchrone. En effet, il représente 56 à 74 % des cas de CSB [44, 45, 65, 110-112].

Dans notre série, aucun cas de CSB métachrone n'a été recensé. Il paraît que ces résultats sont dus à notre court intervalle d'étude.

D'une manière générale, le risque d'apparition d'un deuxième cancer primitif au niveau du sein controlatéral est estimé entre 5 et 7 pour 1000 femmes par année, soit cinq à sept fois le risque d'un premier cancer primitif du sein dans la population féminine en général [4, 113, 114]. Autrement dit, 2 à 12% des patientes porteuses d'un cancer du sein unilatéral vont développer un cancer du sein controlatéral dans leur vie [115, 116].

Tableau 3 : Incidence globale du cancer bilatéral du sein dans la littérature :

Auteurs	Nombre total de cancer du sein	Cancer bilatéral	Cancer synchrone	Cancer métachrone
FONTAINE [110] (1985)	1130	125 (11%)	-	-
FRACCHIA [45] (1985)	4440	5%	1.5%	3.5%
GULAY [117] (1990)	1182	4.06%	0.68%	3.38%
STERNS ET FLETCHER [113] (1991)	727	9%	3.9%	5.1%
HERON [48] (2000)	1465	10.1%	3%	7.1%
CARMICHAEL [118] (2002)	1945	7%	2%	5%
DEO [119] (2003)	900	2.8%	0.8%	2%
JOBSEN [120] (2003)	1760	2.5%	-	-
Takahashi H.[121] (2005)	1214	3.7%	1.1%	2.7%
Hector D. [109] (2010)	3864	194(5%)	2%	2,9%
Lukas Schwentnera [43] (2011)	5292	4,3%	-	-

Dans notre série, nous rapportons une proportion de CSB de 4,14%. Cette incidence est comparable à celle de la série de Gulay [117] (4,06%) et celle de Lukas Schwentnera [43] (4,3%).

Concernant l'intervalle de temps séparant le traitement du premier cancer primitif du sein et l'apparition d'un deuxième cancer au niveau du sein controlatéral, les résultats sont très variables selon les séries. Cet intervalle varie entre 10 et 34 ans avec une moyenne de six à dix ans (Tableau 4).

Tableau 4 : Intervalle de temps entre le 1<sup>er</sup> et le 2<sup>ème</sup> cancer

Auteurs	Marge (mois-ans)	Moyenne (ans)
Roudiboux (1995)[111]	3mois-12,6	3,1
Stern (1991)[113]	4mois-34	8,5
Gogas (1993) [122]	6mois-22	9,9
Slack (1973) [123]	1mois-5,7	-
Fracchia (1985) [45]	2mois-11	-
Heron (2000) [48]	25mois-34,6	7,3
El Hanchi (2004) [108]	12mois-20	3,8
Hector (2010) [109]	3mois-21,4	6,6

Pour Fisher [4] et Bailley [44], la fréquence des cancers du sein controlatéral apparaissant dans les sept premières années est respectivement de 93 et 91 %.

## B- Sexe :

Le cancer du sein chez l'homme est une maladie rare. Il représente environ 1% des cancers du sein et moins de 1 % de l'ensemble des néoplasies masculines [124]. Son incidence augmente faiblement, mais de façon constante depuis les années 1970 [124].

Le carcinome bilatéral chez l'homme est encore plus rare variant entre 1.5 et 2% de tous les cancers du sein masculins [125]. Puisqu'il s'agit d'une maladie rare, et bien que de nombreuses études fassent référence à cette pathologie, il s'agit le plus souvent d'études rétrospectives ayant un nombre limité de patients.

L'incidence du CSB métachrone chez l'homme est plus élevée que celle des cas synchrones [126, 127]. En revoyant les données de la littérature, utilisant PubMed, 24 cas de CSB métachrones ont été rapportés jusqu'à Juin 2012 [125-132]. En revanche, des cas sporadique de CSB synchrones ont été rapporté, chez des hommes atteints le plus souvent : d'hypogonadisme, d'hyperprolactinémie, de gynécomastie, ou patients sous hormonothérapie pour cancer de la prostate, et ceux porteurs d'anomalies chromosomiques (XXY ou 45X/46, XY avec caryotype en mosaïque) [132-134].

Selon les études, il existe des différences cliniques importantes par rapport au CSB chez la femme. En effet, chez l'homme l'âge est plus avancé (60-70ans), la localisation centrale, la rétraction et l'écoulement mamelonnaire sont plus fréquents ainsi que le stade est plus avancé [129-134].

Au total, le cancer du sein bilatéral chez l'homme est une pathologie diagnostiquée le plus souvent à un stade avancé rendant son pronostic plus sombre.

Dans notre série aucun cas de CSB masculin n'a été recensé, puisque notre service ne prend pas en charge les cancers du sein masculins.

## C- Facteurs de risque :

Le cancer du sein est une maladie complexe et multifactorielle. La connaissance des facteurs qui favorisent la survenue des CSB va nous permettre d'individualiser les populations où le risque est plus important que la moyenne et peut-être de cibler des causes éventuelles voire proposer un traitement prophylactique.

### 1-L'âge :

L'âge est le facteur de risque du cancer du sein le plus important. En effet, entre 20 et 50 ans le risque de cancer du sein augmente très rapidement, puis plus lentement après la ménopause (50 ans) pour se stabiliser après 80ans. Néanmoins, 64% des cancers du sein surviennent après 55ans [135].

La moyenne d'âge des cancers bilatéraux, pour les auteurs qui ne distinguaient pas entre CSBS et CSBM est variable selon les séries, de 44 à 58 ans [120, 136, 137].

La moyenne d'âge au moment du diagnostic du premier cancer, pour les cancers bilatéraux métachrones est de 45-54 ans, elle est significativement inférieure par rapport à celle enregistrée dans les cancers unilatéraux [117, 122].

Par contre la moyenne d'âge des cancers bilatéraux synchrones est comparable à celle des cancers unilatéraux elle varie de 48-60ans [118, 137-140].

Dans notre étude, la moyenne d'âge des patientes présentant un cancer bilatéral du sein était de 44.2 ans avec des extrêmes de 22 et 72ans. Ces résultats sont comparables aux résultats de la littérature concernant les CSBS.

De plus, l'âge jeune des patientes ainsi que le statut pré-ménopausique seraient des facteurs de risque de CSB [141-143].

En effet, le risque d'apparition d'un cancer du sein controlatéral est marqué d'autant plus que l'âge de la femme est inférieur à 40ans au moment du traitement du premier cancer, le risque est de 5 à 10 pour 1000 femmes par année [144].

En revanche, ce risque est plus faible si le premier cancer est traité à un âge post-ménopausique où il est inférieur à 4 pour 1000 femmes par année [145].

Pour Chaudary [41], les femmes ayant un cancer du sein unilatéral à un âge inférieur à 40 ans ont trois fois plus de risque de développer un second cancer controlatéral que celles ayant un cancer unilatéral à un âge supérieur à 40 ans. Ceci est expliqué essentiellement par la probabilité de vivre assez longtemps pour développer un cancer du sein controlatéral [42]. Dans l'étude d'El Hanchi et al [108], les femmes de moins de 40 ans avaient cinq fois plus de risque d'avoir un deuxième cancer au niveau du sein opposé que les femmes plus âgées.

Cependant, dans la majorité des études récentes et notamment celles comparant les CSB aux cancers du sein unilatéraux [65, 145, 146], le jeune âge et le statut pré-ménopausique ne sont pas considérés comme des facteurs de risque de cancer du sein bilatéral.

Dans notre étude, il s'agissait dans 67% des de patientes jeunes (< 40 ans), ces résultats sont ont accord avec ceux certains auteurs [41, 145, 146].

## 2-Antécédents familiaux :

La présence d'antécédents familiaux de cancer du sein est un facteur de risque important d'apparition d'un cancer du sein controlatéral pour certains auteurs [41, 47, 108, 120, 142, 147-153].

Dans l'étude d'Anderson [154] portant sur 556 cas, la probabilité d'avoir un cancer du sein controlatéral est de 28% chez les femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein, contrastant avec une probabilité de 13% pour les femmes de la série entière, ce risque de bilatéralité augmente d'avantage si le facteur familial s'associe au jeune âge de la patiente au moment du diagnostic du premier cancer.

L'étude de Harris [155] va dans le même sens, puisque la probabilité d'atteinte du sein controlatéral était de 37 % chez les femmes avec antécédents familiaux et traitées pour leur premier cancer avant l'âge de 55 ans.

Cependant, l'importance de ce facteur est discutée et dans les travaux de Newman et al. [65] et Jobsen et al. [120], 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. Ceci n'implique pas nécessairement que les facteurs génétiques ne jouent pas un rôle crucial dans la genèse de ces tumeurs, mais probablement au nombre réduit des patientes colligées dans ces études [156].

Nous pouvons relever une étude prospective randomisée, the Cancer and Steroid Hormone Study [157], qui a montré que le risque de cancer du sein controlatéral 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.

Ces formes héréditaires sont caractérisées par leur multifocalité, leur apparition à un jeune âge et une éventuelle association à d'autres cancers notamment ovariens [42, 108, 116, 158, 159].

On reconnaît au moins trois principaux types de syndromes familiaux de cancer du sein :

\*Hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC): [19]

Le syndrome de cancer du sein héréditaire le plus couramment retrouvé chez les familles présentant une forte histoire familiale. Le syndrome HBOC est caractérisé par la présence de cancers du sein avant la ménopause, de cancers de l'ovaire (peu importe l'âge), de cancers du sein bilatéraux, de cancers du sein chez l'homme, et par la présence chez un même individu de cancer du sein et de l'ovaire.



\*Syndrome de Li et Fraumeni : [10]

Le syndrome de Li-Fraumeni est caractérisé par une hérédité de type autosomique dominante, l'apparition de tumeurs à un âge précoce, ainsi que le développement de tumeurs primaires multiples chez un même individu.

Plusieurs types de tumeurs sont retrouvés chez ces individus et les types les plus courants sont des sarcomes, des cancers du sein parfois bilatéraux, des tumeurs au cerveau, des leucémies et des carcinomes des glandes surrénales.

\*Le syndrome de Cowden et PTEN : [34]

Le syndrome de Cowden est une maladie héritée de façon autosomique dominante dans laquelle les patients présentent de multiples lésions hamartomateuses (peau, seins, intestins, thyroïde) ainsi qu'un risque accru de cancers du sein, en particulier bilatéral, de la thyroïde et de l'endomètre.

Cependant, 20 à 30% des cancers du sein familiaux restent de causes inconnues, les gènes responsables restant à identifier.

Par ailleurs, dans notre étude, aucun cas n'a été recensé pour présence de cas familiaux de cancer du sein, de l'ovaire ou autres types de cancers.

### 3- Antécédents de Maladie de Hodgkin :

Le traitement du lymphome ou maladie de Hodgkin (MH) est un des plus grands succès de l'hémato-oncologie médicale avec des courbes de survie qui n'ont cessé de s'améliorer depuis 30 ans grâce à l'utilisation des irradiations étendues et des poly-chimiothérapies. Avec l'augmentation du nombre de survivants à long terme, on a vu apparaître progressivement des néoplasies secondaires qui sont aujourd'hui la principale cause de décès chez ces patients.

Le cancer du sein représente la tumeur solide la plus fréquente dans la population féminine et le facteur de risque majeur est l'irradiation étendue sus-diaphragmatique incluant le médiastin et les aires axillaires. L'augmentation du

risque semble nette après un délai de 15 années en moyenne. Le risque le plus élevé concerne les femmes irradiées aux alentours de la puberté [160].

Les cancers du sein après MH ont été notés de façon sporadique, mais trois séries américaines [161, 162] ont permis de préciser leur risque relatif de survenue, ce qui avait déjà été évoqué par les données de l'International Database.

Une étude menée par Cutuli et DE LA Rochefordière [163] portant sur 13 patientes traitées pour maladie de Hodgkin et ayant ultérieurement développé un cancer bilatéral du sein, a montré que les patientes traitées par radiothérapie pour maladie de Hodgkin sont des patientes à haut risque de développer un carcinome mammaire.

En outre, le développement d'une tumeur controlatérale survenant de façon métachrone ou synchrone est une des caractéristiques des cancers du sein survenant après un traitement du lymphome de Hodgkin. Les diverses études effectuées ont montré des taux de bilatéralité allant de 5,7 à 29,4 %. Ces taux sont bien supérieurs à ceux observés pour les cancers du sein sporadiques, en particulier en ce qui concerne les lésions synchrones [160-162].

La physiopathologie de ces cancers a été expliquée par plusieurs hypothèses :

- Le potentiel carcinogène des radiations ionisantes, d'autant plus que ces tumeurs ont apparus au niveau des QSE, qui sont totalement inclus dans les mantelets dits « complets ».
- L'âge jeune au moment du traitement qui correspond probablement à un moment de radiosensibilité maximale de la glande mammaire.
- Au possible rôle aggravant de certaines chimiothérapies (agents alkylants).
- Aux possibles facteurs génétiques qui rendaient plus sensible à la carcinogenèse par radiation.

- Enfin à une « immunodépression chronique », soit intrinsèque à la maladie de hodgkin, soit induite par les traitements.

Par ailleurs, Broeks et al. [164] ont récemment suggéré que les cancers du sein radio-induits pourraient être différents des autres tumeurs en termes de profil d'expression génique. Ils ont comparé l'expression génique par technique de puces à ADN chez 22 patientes atteintes d'un cancer du sein après lymphome de Hodgkin avec 20 cas de cancer du sein contrôles. Les cancers du sein radio-induits semblaient être caractérisés par un haut degré de prolifération et un type tumoral plus agressif : ils ont ainsi rapporté une instabilité chromosomique accrue et une expression augmentée du marqueur de prolifération Ki67 dans les tumeurs survenant après lymphome de Hodgkin.

Par conséquent, les filles et les jeunes femmes traitées pour maladie de Hodgkin, doivent être surveillées rigoureusement par des examens cliniques et mammographiques répétés cela au minimum dès la fin de la 10<sup>ème</sup> année après la fin du traitement de la maladie d'Hodgkin. Cependant, le rythme de ce suivi n'est pas clairement défini [160].

#### 4- Antécédents d'un traitement anticancéreux :

L'effet d'un traitement anticancéreux (Radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie) reçu pour le premier cancer du sein ou un autre cancer, a été étudié par certains auteurs.

- Rôle de l'hormonothérapie :

Il paraît que l'hormonothérapie en situation adjuvante du premier cancer diminuerait le risque de survenue de cancer du sein controlatéral [119, 165, 166].

- Le tamoxifène :

Les résultats de la méta-analyse d'Oxford [167] qui a regroupé tous les essais thérapeutiques qui ont comparé le devenir des patientes opérées d'un cancer du sein ayant reçu du tamoxifène ou un placebo dans le cadre du traitement adjuvant, ont confirmé que cet anti-œstrogène est responsable d'une amélioration de leur survie sans rechute et de leur survie globale. Cette méta-analyse a aussi montré que la prise de cinq ans de tamoxifène est responsable d'une réduction de moitié du risque de voir survenir un cancer dans le sein controlatéral. Ce bénéfice est indépendant de l'âge et de l'état ménopausique.

- Les inhibiteurs de l'aromatase :

L'aromatase est l'enzyme responsable de la dernière étape de la synthèse des œstrogènes par la conversion des androgènes, androstènedione et testostérone en œstrogènes E1 et E2. Les inhibiteurs de l'aromatase vont provoquer une baisse substantielle des estrogènes circulants. Depuis quelques années, ces produits ont démontré leur supériorité sur le tamoxifène chez la patiente ménopausée ayant un cancer du sein en situation métastatique et néoadjuvante. Deux essais de grande dimension ont comparé la prise de cinq ans de tamoxifène avec cinq ans d'inhibiteurs de l'aromatase : soit l'Anastrozole (ATAC # 3000 patientes/bras) [168], soit le Létrozole (BIG # 4000 patientes/bras) [169] en situation adjuvante. Bien que nous ayons déjà vu que le tamoxifène divisait par deux le risque de rechute dans le sein controlatéral, les deux inhibiteurs de l'aromatase montrent qu'ils peuvent obtenir une protection supplémentaire d'environ 40 %.

Si le tamoxifène peut efficacement faire diminuer l'incidence de nouveaux cancers dans un site à risque comme l'est le sein controlatéral, on pourrait peut-être espérer qu'il puisse aussi diminuer l'incidence de nouveaux cancers du sein dans une population à risque comme nous l'avons défini plus haut. Cela nous conduirait à

prescrire ce produit à des femmes certes à risque élevé, mais apparemment non atteinte [170].

- Rôle de la radiothérapie :

Comme il est bien connu que l'irradiation est un cancérogène mammaire, Stovall et al. [171] ont conféré un risque accru de développer cancer du sein controlatéral chez les patients irradiés pour le premier cancer du sein. De plus, une étude récente menée sur les femmes traitées pour un cancer du sein a montré que le risque de voir développer un cancer dans le sein controlatéral était significativement plus élevé que la dose au sein controlatéral était importante (avec l'irradiation de la chaîne mammaire interne par exemple) [172].

#### 5- Autres facteurs de risque :

Autres facteurs tels que la parité, l'âge de la première grossesse, l'allaitement, la prise de contraception orale ainsi que le statut hormonal d'hyperœstrogénie, connus comme facteurs de risque du cancer du sein en général, n'ont pas été démontrés comme facteurs de risque secondaires dans le cancer bilatéral du sein [173-175]. Bien que certaines tendances aient été observées, la plupart des séries ont démontré des résultats négatifs [176].

En conclusion, tous ces facteurs influencent d'une manière plus ou moins importante le risque de survenue d'un CSB comme on peut le voir. Il est clair que ces paramètres accompagnent les CSB mais aucune démonstration ne peut prouver qu'ils sont responsables de sa survenue. Par ailleurs, ils sont subits et ne sont pas modifiables volontairement.

Comme on ne connaît pas la cause des CSB, on ne peut pas, comme pour les cancers du poumon, mettre en place des mesures de « prévention primaire » qui, passant par la diminution de la consommation du tabac, aboutiraient à la réduction de l'incidence de ce cancer. Seules des mesures de « prévention secondaire », qui

ont pour but de diminuer les conséquences de cette affection, sont possibles. La mesure de prévention secondaire la plus validée est le suivi des cancers unilatéraux traités. Elle est basée sur le diagnostic précoce, gage d'une meilleure efficacité de la prise en charge.

Dans notre série, aucune de nos patientes ne semble avoir un facteur de risque du CSB décrit dans la littérature. Il paraît que ces résultats sont dus au nombre très réduit des patientes incluses dans notre étude.

## 2. CARACTERISTIQUES CLINIQUES:

Le diagnostic de cancer du sein bilatéral peut être suspecté :

- § En dehors de toute expression clinique, lors de la découverte fortuite par écho-mammographie du sein controlatéral, dans le cadre du suivi des cas de cancers du sein unilatéraux traités ou dans le cadre d'une mammographie de dépistage.
- § Devant des éléments cliniques évocateurs, notamment la palpation d'un nodule mammaire, la présence d'un écoulement mamelonnaire, d'une rétraction du mamelon ou la découverte d'une adénopathie axillaire.

### A. Circonstances diagnostiques :

- Cancers du sein bilatéraux synchrones :

Le tableau diagnostique du CSBS, le plus souvent rencontré dans la littérature, associait une lésion clinique d'un côté à une anomalie radiologique controlatérale dans 43,5 % des cas [49]. Cette dernière situation était également fréquente dans les deux séries détaillant les modalités diagnostiques avec des taux rapportés de 34 % pour Polednak et al. [145] et 45 % pour De La Rochefordière et al. [47].

Dans la série de Polednak et al. en 2003, 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, 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.

En outre, la capacité diagnostique de la mammographie, accrue par les techniques de numérisation, pourrait également expliquer le faible taux de cancer du sein bilatéraux métachrones pour certains auteurs, cancers qui seraient diagnostiqués plus précocement [177].

Dans notre étude, l'écho-mammographie a permis le diagnostic de deux cas parmi 9 de cancers controlatéraux infra-cliniques.

- Cancers du sein bilatéraux asynchrones :

La pratique annuelle d'une mammographie lors de la surveillance des patientes traitées pour cancer du sein a augmenté le taux de détection des cancers bilatéraux métachrones [178-180]. En effet, le risque de développer un cancer controlatéral, infra-clinique varie de 4 à 24 % [181]. Ces résultats sont disparates vu qu'il existe une diversité dans la définition des CSBM, la variabilité des populations étudiées et la durée du suivi [108].

D'ailleurs, ces tumeurs secondaires, selon la majorité des auteurs, apparaissent dans les 6 premières années du suivi et la mammographie de contrôle permet le diagnostic dans 80 % des cas [182]. De ce fait la mammographie représente la méthode la plus fiable, la plus reproductible en matière de dépistage des cancers du sein infra-cliniques.

Le tableau 5 résume les résultats des cancers du sein controlatéraux dépistés par mammographie lors des suivis des femmes traités pour cancer du sein.

Tableau 5: Résumé des résultats des études sur les cancers du sein controlatéral.

Séries cliniques	Nombre de patientes suivies	Suivi moyen	Incidence (par 1000 personnes/année)
Gajalakshmi CK (1998) [183]	3492	7,4 ans	2,3
Kollias J. (1999) [184]	3211	108 (1-252)	6,45 (2-8)
Xiang Gao (2003) [188]	5679	23 ans	0,42
Claus BE (2003) [187]	4198	23 ans	CLIS : 0,43(0,36-0,5) CIC : 1,19 (0,95-1,43)
Swain Sandra (2004) [186]	5513	53,7 mois (2,8-123,7)	0,33 (0,17-0,37)
A.G Horo (2012) [182]	273	6,6 années (2-4)	4,6%

## B. Siège :

Dans la littérature le quadrant supéro-externe est le plus fréquemment touché par la pathologie cancéreuse, cette topographie s'explique par la quantité de tissu glandulaire toujours plus présent dans cette partie de la glande mammaire [118, 189]. Dans le cas de cancer controlatéral, la localisation la plus fréquente est celle en miroir par rapport au premier [190, 191].

C'est pour ces deux raisons, que les biopsies faites par certains auteurs au niveau du sein controlatéral, sont pratiquées au sein du quadrant supéro-externe et en miroir par rapport au siège du premier cancer [114, 191].



Veronesi et al. [192], eux, ils observaient plus fréquemment une récurrence controlatérale chez les patientes qui avaient une localisation rétro mamelonnaire ou interne du premier cancer du sein.

Cependant, dans une étude menée par Lesser [193], il n'y a pas de corrélation significative entre la bilatéralité et le siège du premier cancer.

Dans notre série, aucune localisation préférentielle n'a été retrouvée, les localisations tumorales au niveau des deux seins étaient très diverses.

### C. Taille :

Selon certains auteurs plus la tumeur est grande ( $\geq 6\text{cm}$ ), plus le risque de récurrence controlatérale est grand [142, 145, 190].

D'autres ont montré que les patientes atteintes d'une tumeur T3 ou T4 avaient un risque dix fois plus élevé que les autres [117].

Selon Slack et al. [123], l'incidence du cancer controlatéral pour les tumeurs inférieures à 4 cm, entre 4 et 6 cm et supérieur ou égale à 7 cm était respectivement de 2,5 à 3,6 et 13 pour 1000 femmes par année.

Dans notre série, on observe une tendance vers des tailles tumorales importantes, entre 4 et 5cm, ceci est dû probablement au retard de consultation de nos patientes.

### 3. DONNEES RADIOLOGIQUES :

On est amené à poser le diagnostic de cancer du sein devant l'existence d'une tumeur palpable ou devant une anomalie sur un examen d'imagerie. Le développement et l'efficacité des campagnes de dépistage systématique de masse, jointe à l'amélioration de la qualité et de la définition de la mammographie, font que le diagnostic à un stade infra clinique tend à prendre le pas.

Dans un contexte de cancer du sein, l'imagerie doit déterminer le nombre de lésions suspectes de malignité, leur topographie, leur taille, leur accessibilité ou non à des prélèvements percutanés, et le statut ganglionnaire (échographie de l'aisselle).

#### A. La mammographie et l'échographie mammaire:

L'association mammographie et échographie mammaire est performante et devrait être systématique, d'autant plus que la patiente est jeune et présente des seins denses. L'examen mammographique a fait l'objet d'évolutions majeures, la mammographie numérique, en constante amélioration, permet désormais d'obtenir une définition comparable à celle des clichés argentiques tout en améliorant la lisibilité.

##### ✓ La mammographie :

Selon les recommandations de l'ANAES, le compte-rendu mammographique doit faire l'objet d'un classement utilisant la grille établie par l'American College of Radiology (ACR). Le classement de l'ACR (Annexe 1) comporte usuellement cinq degrés classés de 1 à 5 selon la probabilité de malignité, par contre sa spécificité reste moyenne, ce qui nécessite le recours fréquent à d'autres techniques : échographie, prélèvements guidés, voire IRM [194].

La pratique d'une mammographie bilatérale chez toute patiente présentant une pathologie mammaire a permis d'augmenter le taux de détection des cancers

bilatéraux, 54% par mammographie contre 24% par examen clinique selon une étude menée par ERIC et al [136].

Pour certains auteurs, les tumeurs bilatérales du sein, qu'elles soient synchrones ou asynchrones, ont le même aspect radiologique. En effet, Roubidoux et al. [111] ont montré que les patientes qui présentaient des microcalcifications malignes dans la première lésion étaient plus susceptibles d'avoir des calcifications similaires dans la seconde lésion.

Une autre étude réalisée par Murphy et al. [195] a suggéré que l'aspect radiologique des tumeurs bilatérales était en miroir à la mammographie, mais aucune analyse statistique n'a été réalisée pour appuyer cette suggestion, ainsi leurs conclusions étaient peut-être dues au hasard.

De même, Hall et al. [196] ont trouvé que la tumeur controlatérale présente les mêmes caractéristiques mammographiques que la tumeur initiale. Cette similitude serait, selon cette étude en rapport avec le même grade histologique, retrouvé également similaire dans les deux tumeurs.

Toutefois, des études antérieures suggèrent que l'aspect radiologique des tumeurs du sein controlatéral, qu'elles soient synchrones ou métachrones, est différent de celui de la tumeur mammaire initiale [147, 148].

Dans, notre étude, la mammographie a été réalisée chez 8 patientes, elle n'était pas réalisée chez une seule patiente qui présentait une mastite carcinomateuse bilatérale. Elle n'était réalisée que pour un seul sein chez une patiente qui présentait un sein inflammatoire unilatéral.

Dans tous cas, la mammographie a été demandée devant l'existence d'un nodule du sein. Parmi ces 8 mammographies, deux présentaient des microcalcifications.

#### ✓ L'échographie mammaire :

On ne retrouve pas dans la littérature, des caractéristiques particulières du CSB à l'échographie mammaire.

Dans notre série, elle a été réalisée chez les 8 patientes, le caractère solide et tissulaire était présent chez tous les cas. De plus, le balayage du creux axillaire a permis de détecter des adénopathies axillaires chez 3 patientes pour lesquelles l'examen clinique était normal.

#### B. L'apport de l'IRM mammaire : [194]

L'IRM est la technique la plus sensible pour la détection d'un cancer du sein et ce, quelle que soit la densité mammaire.

En effet, comme pour le cancer du sein unilatéral, la valeur ajoutée de l'IRM, en matière de CSB, est évidente chez cinq groupes de patientes :

- le cancer n'est pas détecté en imagerie standard;
- la taille tumorale est difficilement évaluable,
- une atteinte multifocale ou une atteinte pariétale est suspectée ;
- il existe une contre-indication à un traitement local complet,
- et enfin un traitement néoadjuvant est indiqué.

Un cancer n'est pas toujours visible en imagerie standard alors que la patiente présente soit des adénopathies axillaires métastatiques, soit un cancer palpable évident à l'examen clinique. Dans ces situations particulières, l'IRM permet de détecter un primitif mammaire chez environ 75 % des patientes N+ et d'effectuer le bilan d'extension locale des cancers palpables occultes en imagerie standard. De même, dans la maladie de Paget du mamelon, l'IRM est utile pour détecter une composante in situ intra mammaire non décelée en mammographie.

Du fait de la présentation radiologique (sein dense, distorsion architecturale ou asymétrie de densité), l'évaluation de la taille tumorale peut être difficile en imagerie standard ou source de résultats discordants entre l'examen clinique et l'imagerie, ou entre la mammographie et l'échographie.

Dans les cas où ces difficultés peuvent remettre en question une chirurgie conservatrice ou faire appel à des techniques d'oncoplastie, l'IRM sera utile pour apprécier au mieux la taille lésionnelle. De même, la suspicion clinique ou radiologique d'une atteinte profonde, soit des muscles pectoraux, soit de la paroi thoracique peut être confirmée de manière fiable par l'IRM en montrant une prise de contraste intramusculaire anormale.

La détection par l'échographie seule de lésions additionnelles suspectes à type de distorsion architecturale ou d'atténuation focale isolée, pose le problème pratique de leur ciblage lors de la réalisation de prélèvements percutanés. L'IRM est alors utile pour confirmer leur caractère suspect et la nécessité d'en effectuer un repérage préopératoire.

Dans les cas où le traitement local ne peut être complet, tel qu'une contre-indication ou l'absence d'une radiothérapie complète du sein, l'IRM s'impose dans l'exploration des seins denses afin de confirmer l'unicité du cancer avant d'envisager un traitement conservateur.

Enfin, lorsqu'un traitement néoadjuvant est indiqué; l'IRM est utile pour préciser l'extension locale avant la mise en route du traitement et est la technique d'imagerie qui évalue le mieux la taille du résidu tumoral avant chirurgie.

- Intérêt dans le diagnostic CSB :

Récemment, Lehman et al. [197] 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 [198,199]. En

effet, en dehors de toute expression clinique ou radiologique, lors d'une biopsie à l'aveugle, ou d'une mastectomie du sein controlatéral, chez des patientes traitées pour cancer du sein, un carcinome est retrouvé dans 12 à 34,4% [192, 193].

Cependant, les indications de cet examen doivent être étudiées de manière plus précise afin d'en définir les champs d'application. D'ailleurs, les indications de l'IRM mammaire en termes de dépistage du cancer du sein ou en termes de surveillance du sein controlatéral, chez les patientes traitées pour cancer du sein ne sont pas codifiées. La seule indication retenue est la surveillance des femmes à haut risque (porteuses de mutations *BRCA 1/2*).

Depuis quelques années, l'IRM dynamique avec injection de gadolinium a été ajoutée à l'imagerie traditionnelle (mammographie/échographie) pour les femmes considérées à très haut risque de cancer du sein. Il est avéré que l'IRM augmente notablement la sensibilité du dépistage annuel (94 % IC95 % [86-98]) au prix d'une baisse de spécificité (faux positifs) [202].

De plus, une revue systématique publiée en 2007 [244] a évalué les performances de l'IRM et de la mammographie pour dépister un cancer du sein chez des femmes à haut risque. Deux des 11 études analysées n'avaient inclus que des femmes porteuses d'une mutation *BRCA1/2* [203,204]. La probabilité de laisser une anomalie ACR4 ou plus après un examen négatif avec une prévalence de 2 % est de 1,4 % pour la mammographie seule et de 0,3 % avec les 2 examens [202].

Par ailleurs, aucune des patientes de notre série n'a bénéficié d'une IRM mammaire.

## 4. DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES :

### 1. Les moyens de diagnostic histologique :

Le recours à la chirurgie d'emblée n'est plus l'attitude recommandée. Depuis l'apparition et la généralisation des techniques de micro et de macro biopsies, la tendance est à l'obtention d'un diagnostic pré opératoire formel. Ces techniques possèdent un taux très bas de faux négatifs et permettent, en particulier face à des foyers de micro calcifications, d'éviter les interventions inutiles et de pouvoir le cas échéant proposer d'emblée la « bonne opération ».

En effet, l'étude anatomopathologique des cancers bilatéraux du sein nous permet de différencier entre un second cancer primitif et une métastase afin d'orienter la prise en charge thérapeutique.

Par ailleurs, la présence de facteurs de haut risque de bilatéralité (âge très jeune, antécédents familiaux de cancer de sein ou cancer multifocal ....) n'indique aucun geste sur le sein controlatéral en l'absence de lésion suspecte à l'examen clinique ou à la mammographie selon Gollamudi [205] et Newman [65].

Cependant, dans des séries anciennes, certains auteurs ont pratiqué une biopsie systématique du sein controlatéral au niveau du quadrant supéro-externe et en miroir par rapport au siège du premier cancer, cependant, un carcinome canalaire infiltrant n'a été retrouvé que dans 12% des cas [113, 114].

Dans notre série, cinq ont bénéficié d'une biopsie au Tru-cut bilatérale, une patiente a bénéficié d'un examen extemporané bilatéral, et une patiente a bénéficié d'une tumorectomie bilatérale (en dehors de notre formation). Les deux dernières patientes ont bénéficié d'une biopsie au Tru-cut pour un sein et d'une tumorectomie pour l'autre. Les deux patientes qui présentaient une tumeur infra-clinique ont bénéficié d'une tumorectomie après repérage échographique.

## 2. Examen anatomo-pathologique :

Il y a quelques décennies, le traitement proposé en pathologie mammaire était largement basé sur la chirurgie et le travail du pathologiste consistait à éventuellement confirmer la malignité et à analyser les ganglions axillaires. Cependant, la stratégie du traitement a considérablement évolué et s'est élargie par le développement de l'hormonothérapie et le ciblage des molécules plus particulières [206].

Le dépistage s'est nettement amélioré avec la découverte des tumeurs limitées de meilleur pronostic que les cancers découverts à un stade avancé. Il devenait ainsi important d'établir des facteurs pronostiques pour optimiser la prise en charge des patientes.

Les divers facteurs pronostiques histopathologiques sont présentés comme suit :

- Les facteurs histologiques « conventionnels », présents dans tout compte rendu ;
- Les facteurs moléculaires établis : les récepteurs hormonaux, le HER2, les marqueurs de prolifération cellulaire ;
- Les facteurs moléculaires, plus récents, en cours d'évaluation.

### A. Facteurs histopronostiques conventionnels :

Parmi les facteurs conventionnels, on distingue la taille tumorale, l'invasion ganglionnaire, le type histologique, le grade histologique, l'invasion vasculaire, la nécrose et la composante intracanalair étendue. L'influence pronostique de l'infiltrat inflammatoire est quant à lui débattu [206].



a) Taille du premier cancer :

Les dimensions doivent être obtenues macroscopiquement, au millimètre près, après fixation. La taille tumorale est établie sur la plus grande dimension. Cette évaluation doit, dans la mesure du possible, être reprecisée sur les coupes histologiques. La taille tumorale est un facteur pronostique important et indépendant dans des études multivariées. Il y a une relation significative bien établie entre la taille tumorale, l'envahissement ganglionnaire et le pronostic [207].

Le risque de cancer bilatéral augmente avec l'importance du volume tumoral du premier cancer selon certains auteurs. Selon Slack et al. [123], l'incidence du cancer controlatéral pour les tumeurs inférieure à 4cm, entre 4 et 6cm et supérieure ou égale à 7cm était respectivement de 2.5, 3.6 et 13 pour 1000 femme par année. Ainsi plus la tumeur est grande (> 6cm), plus le risque de récidence controlatéral est grand [117].

Ces données sont en accord avec les résultats retrouvés dans notre série, où nous avons tendance à voir des patientes avec des tailles tumorales supérieures à 4cm.

b) Envahissement des ganglions axillaires :

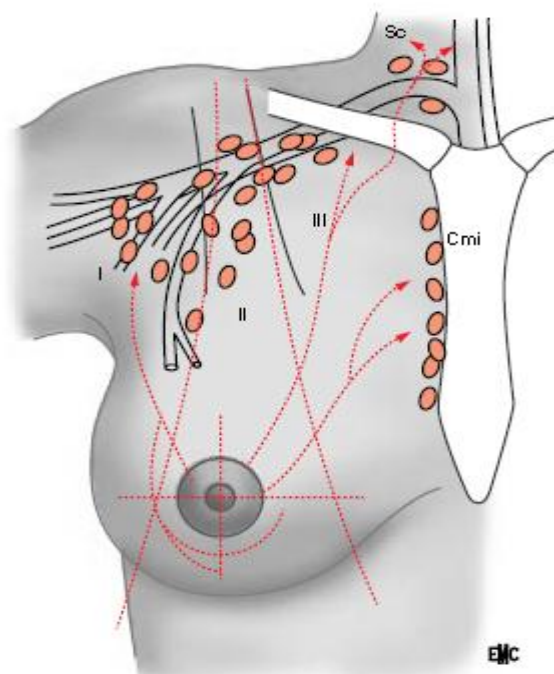
Le *staging* des ganglions axillaires offre des informations pronostiques importantes. De nombreuses études ont établi que les patientes présentant des métastases locorégionales ont un moins bon pronostic que celles ne présentant pas d'envahissement ganglionnaire. De manière globale, la survie à dix ans est de 70 % quand il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire et elle est de 25 à 30 % en présence d'envahissement, néoplasique des ganglions [208].

L'envahissement axillaire se fait le plus souvent de manière ordonnée et régulière, d'abord vers les ganglions situés à la base de l'aisselle, en dehors du muscle petit pectoral (niveau I de Berg). Le petit pectoral servait de repère dans

l'étude anatomique des pièces de mastectomies selon la technique de Halsted qui comportait l'ablation des deux muscles pectoraux. Quand ce groupe est envahi, l'extension se fait vers les ganglions du groupe central, en arrière du muscle petit pectoral (niveau II), puis vers les ganglions du sommet de l'aisselle ou sous-claviculaires (niveau III) (Figure 11) [209].

L'envahissement des ganglions axillaires du premier cancer du sein est considéré par certains auteurs [45, 65, 210] comme un facteur de risque de bilatéralisation alors que pour d'autres c'est l'inverse [123, 139].

En effet, Slack et al. [123] trouvent une légère augmentation du risque de cancer controlatéral chez les femmes sans envahissement tumoral ganglionnaire de 2,2 contre 1,6 % chez les femmes avec envahissement ganglionnaire. Cependant, il n'existe aucune explication scientifique pour ces résultats.



**Figure 11 :** Anatomie des lymphatiques du sein : le drainage lymphatique du sein est commun au membre supérieur et à la paroi thoracique externe. Le drainage s'effectue à 75% vers l'aisselle, à 25% vers la chaîne mammaire interne et accessoirement ou en deuxième relais vers les ganglions sus-claviculaires [209].

Dans notre étude, le curage axillaire bilatéral a été réalisé chez 3 patientes, et il était positif dans au moins un côté. Une seule patiente a bénéficié d'un curage axillaire unilatéral et il était négatif.

c) Type histologique :

La majorité des cancers du sein (80 %) sont des carcinomes canauxaux infiltrants (CCI). Le carcinome lobulaire infiltrant ne représente que 15 % des cas. Les autres tumeurs infiltrantes (carcinome médullaire, tubuleux, colloïde muqueux, adénoïde kystique) sont beaucoup moins fréquents [206].

Par ailleurs, la proportion élevée de carcinomes lobulaires en cas de CSB par rapport aux tumeurs unilatérales est une notion classique et un résultat souvent rapporté par les différents auteurs. Cette entité anatomopathologique est multifocale dans 50% des cas et bilatérale dans 30% [65, 110, 142]. Mais cette opinion ne fait pas l'unanimité [108].

Pour Polednak [145] et d'autres auteurs [114, 146, 193, 205], la présence d'une composante lobulaire au sein d'une tumeur constitue un facteur de risque de cancer controlatéral.

▼ Carcinome lobulaire in situ :

Le carcinome lobulaire in situ (CLIS) est « un carcinome intéressant les canalicules intralobulaires qui sont comblés et distendus par une prolifération de cellules peu jointives sans envahissement du tissu conjonctif voisin [211, 212].

La notion de fréquente bilatéralité de cette affection repose sur de petites séries de la littérature (Tableau 6). Ainsi environ 40 % des patientes ont des lésions bilatérales lorsque l'on effectue des biopsies controlatérales. Ce chiffre pourrait vraisemblablement être plus élevé si l'on prenait en compte le résultat de mastectomies controlatérales. Ce qui ne signifie cependant pas que toutes les patientes vont développer un CLIS ou un cancer infiltrant controlatéral [211].

Claus [213] a estimé que la probabilité cumulée de développer un cancer du sein controlatéral à cinq ans et à dix ans était respectivement de 11,9 et 13,9 % alors qu'elle n'était que de 4,3 et 6,8 % après un diagnostic de CCIS.

Tableau 6 : Bilatéralité du CLIS

Auteurs	Nombre de patientes	%
Newman [214]	6/26	23
Lewison [215]	7/15	46
Haagensen [216]	25/84	30
Urban [217]	9/22	40
Rosen [218]	16/43	37

Plusieurs séries de patientes, surveillées après une biopsie initiale, ont été publiées avec des reculs variables. Le pourcentage de cancers lobulaires infiltrants secondaires controlatéraux varie de 3 à 23% (Tableau 7).

Tableau 7 : Survie ultérieure de cancers lobulaires infiltrants controlatéraux après une attitude conservatrice.

Equipes	Patientes	Suivi (médiane en années)	Cancers infiltrants controlatéraux
Hutter [219]	40	(4 -27)	10%
Giordano [220]	47	15 (2-28)	8,5%
Haagensen [216]	297	14 (1-42)	12,9%
Rosen [218]	99	24	23%
Salvadoni [221]	78	4,8 (0,3-13)	0%
Walt [222]	65	7	18%
Fisher [223]	180	12	5,6%

#### ▼ Carcinome lobulaire infiltrant :

Le cancer lobulaire infiltrant représente 4 à 10 % des cancers du sein. Son diagnostic clinique et radiologique est difficile. Il métastase plus souvent au niveau du tractus digestif et des ovaires. Il est plus fréquemment bilatéral [224].

Selon Stern [113], le cancer lobulaire infiltrant comporte un risque de bilatéralité plus élevé que celui du cancer lobulaire in situ. Pour Frykberg [225], c'est plutôt l'inverse.

Quant à Lesser [193], lui, il constate que l'association de carcinome lobulaire in situ et de carcinome canalaire infiltrant s'accompagne d'un plus grand risque de bilatéralité (57 %) que le carcinome lobulaire pur (28 %). Cependant, d'autres auteurs comme Jobsen et al. [120] 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.

En revanche, Yeatman [226] et Newman [65] ne retrouvent aucune différence qu'il s'agit d'un type lobulaire ou non.

Toutefois, qu'il s'agisse d'un carcinome lobulaire in situ ou infiltrant, il est retenu, que cette entité anatomo-pathologique est fortement liée à un risque de bilatéralité.

Dans notre étude, le type histologique a été précisé chez toutes nos patientes, il a été le même pour les deux seins chez toutes sauf pour deux patientes, une qui avait un carcinome lobulaire infiltrant au niveau du sein droit et un carcinome canalaire infiltrant au niveau du sein gauche et l'autre qui avait un carcinome canalaire infiltrant au niveau du sein droit et un canalaire in situ au niveau de l'autre sein. Le carcinome canalaire infiltrant a été le type histologique le plus fréquemment observé.

#### d) Grading SBR :

Un des grands aspects de la pathologie oncologique est la reconnaissance de la corrélation entre l'aspect morphologique d'une tumeur et son degré de malignité. Quoique le score de Scarff-Bloom et Richardson (SBR) soit largement utilisé, pour apprécier le degré de malignité des tumeurs, actuellement, le système de gradation de Nottingham, est actuellement recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [206].

Dans leur série, Intra et al. [146] 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 la série de Polednak [145] la proportion de tumeurs de grade 3 est plus élevée dans les tumeurs unilatérales que dans les tumeurs bilatérales.

Lesser [193] ne trouve pas de corrélation significative entre la bilatéralité et le grade histopronostique.

Dans notre étude, le grade histopronostique de SBR a été précisé chez toutes les patientes. Il s'agissait de grade 3 bilatéral chez 3 patientes, un grade 2 bilatéral chez 2 patientes. Pour 3 patientes, le grade était différent : une avait un grade 3 au niveau d'un sein et un grade 2 au niveau du sein controlatéral et les deux autres un grade 1 au niveau d'une tumeur et un grade 2 au niveau de l'autre. La seule patiente qui présentait un CCis au niveau d'un sein, avait un CCI grade 2 au niveau de l'autre sein.

#### e) Invasión lymphatique :

Histologiquement, les emboles sont observés dans de petites structures vasculaires en périphérie de la lésion infiltrante (Figure 12) et il est souvent mal aisé de déterminer s'il s'agit d'un artéfact de rétraction tissulaire ou d'un vaisseau

lymphatique. Les anticorps D2-40 (antipodoplanine) et LYVE-1 (récepteur endothélial de type 1) permettent de confirmer par immunohistochimie la nature lymphatique du vaisseau envahi. Les embolus néoplasiques se trouvent surtout chez les patientes porteuses de métastases ganglionnaires et dans 5 à 10 % des cancers sans atteinte ganglionnaire (N0) [206].

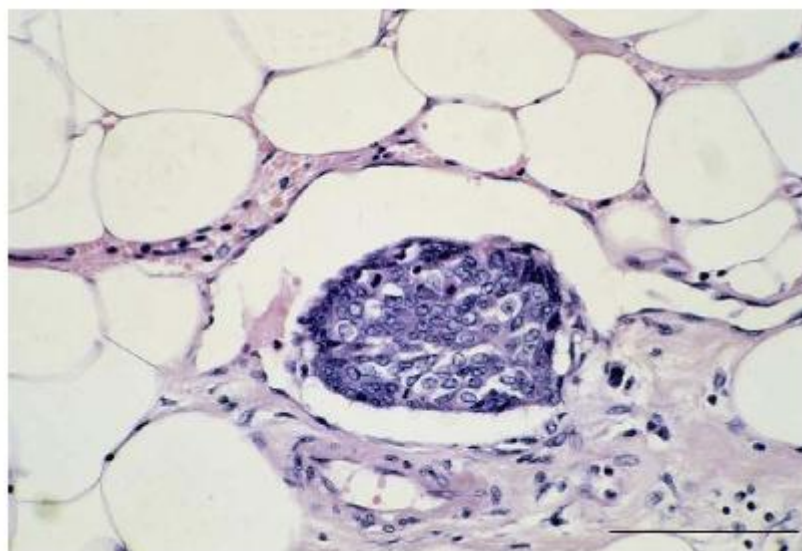


Figure 12: Embole lymphatique (coloration hématoxyline-éosine, barre=200µm [206].

Intra et al. [146] rapportent un taux d'invasion vasculaire dans sa population de CSBS de 21 %. Cependant, ces auteurs ont comparé ce chiffre à celui d'une population de cancers unilatéraux et n'ont pas retrouvé de différence significative.

La recherche des embolus vasculaires a été effectuée pour toutes les patientes, 4 patientes avaient des EV positifs dans les deux tumeurs, 4 patientes avaient des embolus négatifs dans les deux tumeurs. Par contre, une seule patiente avait des EV positifs dans une tumeur et des EV négatifs dans l'autre tumeur.

f) Autres facteurs :

- Nécrose du stroma :

La présence des foyers de nécrose est fréquente au centre de la tumeur et est surtout présente dans le carcinome canalaire; elle ne serait pas un facteur pronostique indépendant. Cependant, une nécrose étendue et confluyente est plus fréquemment observée dans les cancers de haut grade et associée au phénotype basal. La nécrose serait un facteur de mauvais pronostic car elle témoignerait d'un taux de croissance rapide, dépassant l'angiogenèse stimulée par la tumeur [206].

- Composante de carcinome intracanalair étendue :

L'abondance de carcinome intracanalair (CIS) associé au carcinome infiltrant est extrêmement variable. Certaines études ont démontré que la présence de DCIS étendu est corrélée à un meilleur pronostic et une fréquence moins élevée de métastases ganglionnaires. Le carcinome intracanalair étendu serait cependant lié à un risque accru de récurrence locale [206].

Il existe un lien morphologique entre la partie « in situ » et la composante infiltrante, la composante intracanalair et infiltrante étant souvent de même grade (DCIS de grade 1 associé à un carcinome canalaire infiltrant de grade 1, DCIS de grade 3 associé à un carcinome canalaire infiltrant de grade 3. . .).

- Infiltrat inflammatoire :

Cet élément fait débat dans la littérature. Tandis que certains trouvent que les carcinomes induisant une réaction immunitaire de l'hôte sont de meilleur pronostic, d'autres investigateurs ont rapporté une survie moins bonne en présence d'une tumeur richement infiltrée de lymphocytes. Ceux-ci sont principalement des lymphocytes T4 (CD4 helper) et T8 (CD8 cytotoxiques), ces derniers étant souvent majoritaires [206].



En revanche, Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de considérer la nécrose du stroma , l'infiltrat inflammatoire et la composante de carcinome intracanalair étendue d'une tumeur du sein comme un facteur de risque de cancer controlatéral.

#### B. Autres facteurs histopronostiques:

##### Ø Multicentricité du premier cancer :

On parle de cancer multicentrique si un cancer du sein in situ ou infiltrant est découvert dans un autre quadrant que la lésion originale. Il est multifocal, si les deux lésions siègent dans le même quadrant du sein.

Le caractère multifocal ou multicentrique du premier cancer primitif du sein est fortement lié au risque de bilatéralité [65,122]. Lesser et al. [193] retrouvent une forte proportion de bilatéralité chez les patientes ayant un cancer multicentrique.

Cependant, ce facteur est peu étudié dans la littérature. Intra et al. [146] observent 17,5 % de tumeurs multifocales dans leur série de CSBS contre 15 % dans leur groupe témoin de cancers unilatéraux. Pour Newman et al. [65], 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, deux de nos patientes présentaient une tumeur multicentrique et une seule patiente présentait une tumeur multifocale.

##### Ø Degré de différenciation :

Selon STERN [113], et autres auteurs [46, 118] le degré de différenciation ne semble pas influencer la bilatéralisation du cancer.

### C. Facteurs immunohistologiques établis :

- Expression des récepteurs hormonaux :

La présence des récepteurs hormonaux est recherchée de manière systématique dans le cancer du sein pour permettre un traitement hormonal et cet élément possède une valeur pronostique prédictive établie. La méthode biochimique a été remplacée par la détection immunohistochimique des récepteurs des œstrogènes (ER) et de la progestérone (PR) utilisant des méthodes de démasquage des sites antigéniques et des anticorps modernes et sensibles [206].

Les récepteurs sont détectés exclusivement dans les noyaux des cellules tumorales infiltrantes et le tissu mammaire normal avoisinant sert de contrôle interne.

Pour Newman et al. [65], 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. [146], tout comme Matsuo et al. [227], 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 [193 ,228], les CSBS auraient une expression plus forte des récepteurs aux œstrogènes. Cette hormonosensibilité globalement augmentée pourrait suggérer un potentiel d'agressivité biologique moindre.

Récemment, Jasneet Singh Bhullar et al. [229] ont publié les résultats d'une étude concernant le changement du profil des récepteurs hormonaux dans le CSBM. Avec un recul de 10 ans, 70% patientes ayant un profil ER+/PR+ dans la tumeur primaire, ont conservé le même statut dans la lésion métachrone. De même, 92% des patientes avec un profil ER-/PR- dans la tumeur primaire ont gardé le même profil dans la tumeur métachrone.

Dans notre série, la recherche des récepteurs hormonaux a été réalisée chez 8 patientes, et ils étaient positifs chez 6 patientes. Par ailleurs, une seule patiente avait des RH négatifs. Les récepteurs ont été retrouvés positifs dans une seule tumeur chez une seule patiente et pour la dernière patiente, on ne disposait pas de résultats. Par ailleurs, seulement deux patientes ont reçus une hormonothérapie à base de tamoxifène.

- Marqueurs de prolifération cellulaire :

Différents anticorps liés au cycle cellulaire sont utilisés pour déterminer la prolifération cellulaire. Le Ki67 détecte un antigène nucléaire présent pendant tout le cycle cellulaire sauf la phase quiescente (G0). Une corrélation a été établie entre le taux de cellules Ki67 positives et l'index de prolifération. La valeur moyenne des cellules Ki67 positives dans les tumeurs mammaires est de 15 %. Ce chiffre est corrélé au grade, atteignant les valeurs les plus élevées dans les tumeurs peu différenciées. Par ailleurs, les tumeurs dépourvues de récepteurs hormonaux ont souvent des valeurs de Ki67 élevées. Une forte corrélation entre l'expression de Ki67 et la survie est également rapportée [206].

Dans la série d'Intra et al. [146], 21,4 % des tumeurs bilatérales exprimaient fortement le Ki67. De plus, dans cette série, la proportion de tumeurs exprimant fortement Ki67 était plus faible dans le groupe des CSBS.

Dans notre série, la recherche de l'expression du Ki67 n'a été effectuée que chez deux patientes, et dans les deux cas, elle était négative.

- Détection immunohistochimique de HER2 :

La surexpression de la protéine membranaire HER2 (ou cerbB2) est recherchée par screening immunohistochimique. La méthode de score immunohistochimique est un système semi-quantitatif se basant sur l'intensité du marquage immunohistochimique et le pourcentage de cellules tumorales présentant un

marquage membranaire circonférentiel. Le score obtenu varie entre les quatre classes suivantes : 0, 1+, 2+, 3+.

Cette surexpression est habituellement liée à une amplification du gène qui peut être mise en évidence par hybridation in situ fluorescente (FISH), permettant de sélectionner les patientes qui vont bénéficier de la thérapeutique ciblée l'anticorps Trastuzumab. Cette recherche de l'amplification du gène est réalisée quand la détection immunohistochimique de la protéine aboutit à un score de 2 ou 3+. Il existe un très bon niveau de corrélation entre les résultats les catégories 0/1+ et 3+ en immunohistochimie et les résultats du FISH respectivement, sans et avec amplification. Un FISH complémentaire a donc surtout son utilité dans les cas équivoques 2+ (Figure 13) [206].

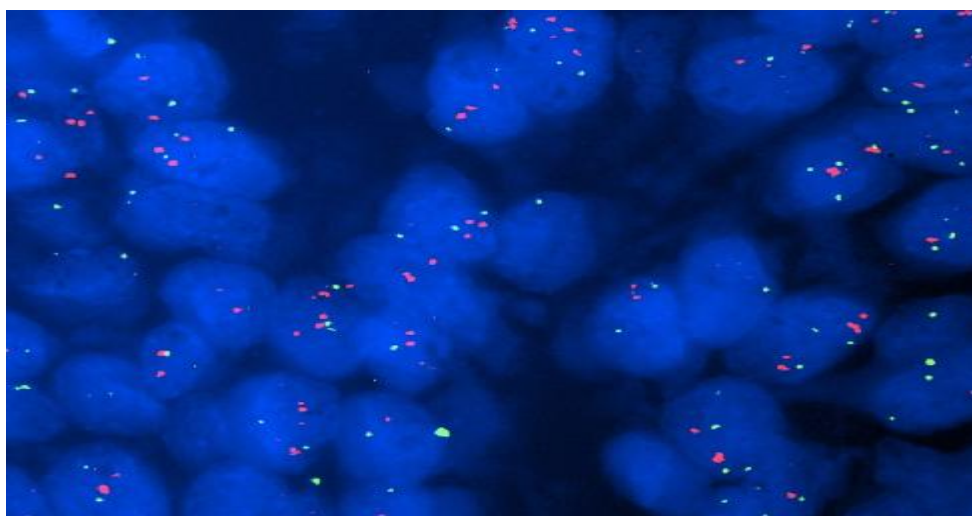


Figure 13 : Technique de FISH à la recherche d'amplification du gène HER2 dans le cas d'une patiente atteinte de CCI du sein, HER2 scoré à 2. Service de Génétique médicale et d'Oncogénétique. CHU HASSAN II, FES.

Cependant, il existe peu de données dans la littérature concernant les caractéristiques des CSB en termes de ce facteur. Il faut seulement noter que certaines études n'ont pas objectivé de différence significative par rapport au premier cancer concernant l'expression de l'HER2 [65,136].

Dans notre série, la recherche de l'HER2 a été effectuée chez 4 patientes, elle était négative dans deux cas dans les deux tumeurs, et positive bilatéralement chez une seule patiente. Chez la dernière patiente, l'HER2 a été positif dans une tumeur et négatif dans l'autre. Cependant, une seule patiente a bénéficié d'un traitement ciblé à base d'Herceptin.

## 5. CANCER DU SEIN BILATERAL ET GROSSESSE :

L'association cancer du sein et grossesse est définie par la survenue d'un cancer pendant la grossesse et jusqu'à un an après l'accouchement [230]. C'est une situation de plus en plus fréquente du fait de l'augmentation du nombre de grossesses dans les troisième et quatrième décennies. Le cancer du sein est le premier cancer par ordre de fréquence associé à la grossesse chez la femme âgée de plus de 30 ans. Son incidence est estimée entre 0,2 et 3,8 % des cancers du sein [231, 232].

Le diagnostic doit systématiquement être évoqué devant l'apparition d'une masse, d'une adénopathie ou d'un écoulement sanglant. Les formes multifocales ou bilatérales sont plus fréquentes (4,6 %) [233] que chez la femme non enceinte.

Dans notre étude, on a noté le cas d'une patiente enceinte de 09SA atteinte de CSB. Chez cette patiente, une ITG a été réalisée.

## 6. BILAN D'EXTENSION ET CLASSIFICATION :

### A. Bilan d'extension : [234]

Le cancer du sein est une maladie qui se complique fréquemment de localisations métastatiques augmentant sa morbidité et accentuant son incidence de mortalité. La survenue de métastases au cours du cancer du sein influence intégralement l'attitude thérapeutique et change le pronostic.

Pour cette raison, un bilan d'extension standard (staging), visant la détection précoce de localisations secondaires, a été instauré tenant compte des localisations les plus fréquentes lors de la dissémination métastatique. Son objectif final est de différencier les patientes relevant d'un traitement curatif, locorégional et fréquemment adjuvant lorsque la maladie apparaît localisée, des patientes relevant d'un traitement palliatif lorsque la maladie est disséminée.

Cependant, il n'existe pas de recommandations particulières concernant le bilan d'extension des CSB, les indications sont les mêmes que pour le CSU.

Compte tenu des faibles prévalences observées chez les patientes atteintes de tumeur T1 et T2 sans envahissement ganglionnaire clinique, il n'est pas recommandé de réaliser un bilan d'extension systématique, en l'absence de point d'appel clinique chez ces patientes.

En pratique, un bilan d'imagerie d'extension est recommandé:

Pour les tumeurs cT3-T4 ou cN+ (que les patientes reçoivent ou non un traitement systémique néoadjuvant) ;

Après chirurgie, en cas d'envahissement ganglionnaire macrométastatique.

Le bilan de première intention peut reposer sur l'une des trois options suivantes :

Radiographie de thorax, échographie abdominale et scintigraphie osseuse ;

TDM thoraco-abdominale et scintigraphie osseuse ;

TEP-TDM au FDG.

Cependant, il n'existe pas de bilan d'extension dans les CIS puisqu'il n'y a pas de risque métastatique.

Dans notre série, trois patientes ont bénéficié d'une radiographie thoracique et d'une échographie abdominale, alors que 5 patientes ont bénéficié d'une TDM TAP.

La SO a été réalisée chez 3 patientes, et elle était normale dans deux cas.

## **B. CLASSIFICATION :**

La classification des CSB ne diffère pas de celle des cancers du sein unilatéraux, elle se fait selon la classification TNM (Annexe 2).

## **7. TRAITEMENT :**

### **A. Modalités thérapeutiques :**

La prise en charge du cancer du sein est en constante évolution, tant au plan locorégional, avec la généralisation du ganglion sentinelle, qu'au niveau médical avec l'utilisation de nouvelles molécules. C'est une maladie hétérogène et l'objectif est de pouvoir proposer à chaque patiente un traitement adéquat ou personnalisé, afin de réduire le risque de rechute tout en minimisant les toxicités.

#### **1- La chirurgie :**

La chirurgie consiste à une exérèse tumorale et au curage des aires ganglionnaires axillaires.

##### **a- Chirurgie de la tumeur :**

- La chirurgie conservatrice :

L'exérèse doit porter sur la totalité de l'épaisseur glandulaire, jusqu'au plan du grand pectoral, avec des sections franches et rectilignes. Il peut être utile de placer 2 ou 3 clips de titane sur les tranches glandulaires, pour guider la radiothérapie

(surdosage du lit tumoral), surtout si la tumeur n'est pas en regard de l'incision. Il n'est en général ni nécessaire ni souhaitable d'effectuer une résection cutanée en regard de la tumeur [235], sauf bien sûr en cas de suspicion d'envahissement.

La marge d'exérèse est un paramètre déterminant du contrôle du risque de récurrence locale. En pratique, elle doit être d'autant plus importante que la patiente est jeune, que la tumeur est agressive (grade, index mitotique, embolies) et qu'il existe des lésions associées de CIS [236].

- Chirurgie radicale : Mastectomie radicale :

Intervention de Patey, elle comporte l'ablation de la totalité de la glande (y compris la plaque aréolo-mamelonnaire) par une incision horizontale, permettant par une voie d'abord unique de pratiquer un curage axillaire complet. L'intervention de Halsted étant actuellement abandonnée.

L'impératif prédominant de la mastectomie est l'exhaustivité de l'exérèse glandulaire. Le décollement cutanéoglandulaire dans le plan des crêtes de Duret doit être suffisamment superficiel pour emporter les îlots glandulaires qui s'y trouvent mais il doit impérativement respecter le lacis vasculaire sous dermique sous peine d'entraîner une nécrose cutanée [237].

b- Curage ganglionnaire :

- Le curage axillaire : [238]

L'évidement axillaire reste un geste de stadification essentiel dans le cancer du sein. C'est un élément important de contrôle locorégional, il a donc une valeur pronostique et thérapeutique. L'évidement axillaire en monobloc est la technique de référence. En cas de traitement conservateur, l'incision est plus souvent séparée de celle de la tumorectomie.

Pour obtenir un curage de qualité, c'est-à-dire contenant au moins 10 ganglions, si un curage comporte moins de 5 ganglions, une reprise chirurgicale est



indiquée. Il convient d'effectuer un évidement axillaire limité par le bord inférieur de la veine axillaire en haut, le muscle grand dorsal en dehors et en profondeur, le muscle grand dentelé en dedans avec respect du pédicule du grand dorsal (scapulaire inférieur) et du nerf du grand dentelé.

Les complications tardives du curage sont surtout le lymphoedème, des douleurs ou une raideur de l'épaule.

- Le ganglion axillaire sentinelle : [239]

Cette option vient concurrencer le curage uniquement pour les petits cancers. Il s'agit de la recherche du premier relais ganglionnaire (1 à 2 ganglions), par l'injection périaréolaire d'un produit lymphophile qui se drainera jusqu'à ce ganglion et permettra de le repérer. Si le ganglion sentinelle est envahi un curage ganglionnaire classique est réalisé. Au contraire, si le ganglion n'est pas envahi il est possible d'éviter le curage et ses séquelles, cela permet également de diminuer la morbidité et la durée d'hospitalisation.

c- La reconstruction mammaire : [240]

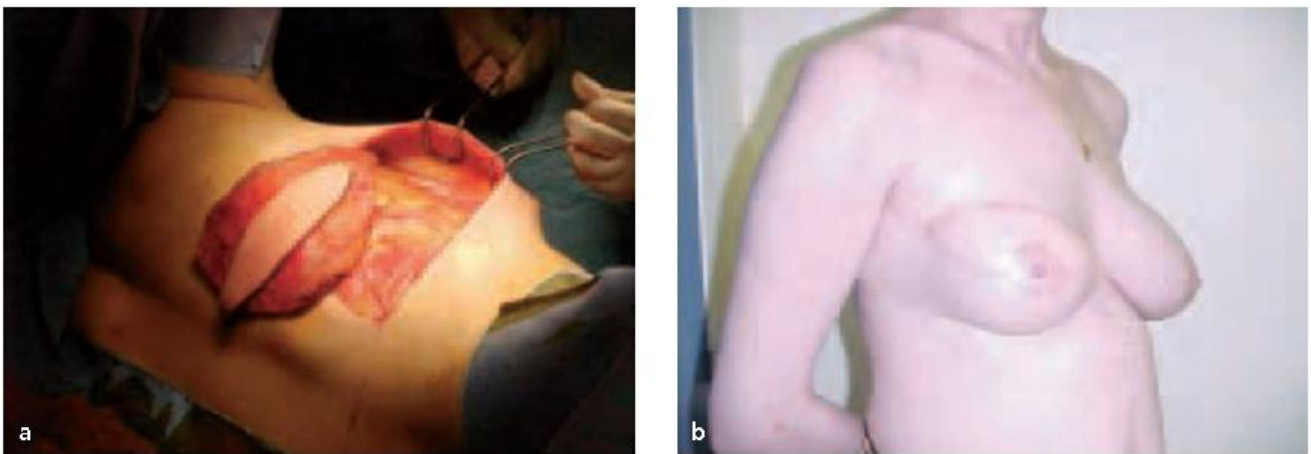
La perte de deux seins altère gravement l'image corporelle de la femme. C'est pourquoi une reconstruction mammaire doit être proposée chaque fois que la patiente le désire. Elle peut être réalisée selon 2 modalités : RMI ou RMS. La reconstruction mammaire immédiate (RMI) est réalisée en même temps que la mammectomie. Cependant, la reconstruction mammaire secondaire (RMS) est réalisée au plus tôt 6 à 12 mois après la fin des traitements complémentaires (radio ou chimiothérapie) et en particulier de la radiothérapie pariétale.

Il existe à ce jour 6 techniques opératoires validées de reconstruction du sein :

- prothèse mammaire seule d'emblée,
- prothèse mammaire après expansion cutanée,
- lambeau de muscle grand dorsal avec prothèse (Figure 14),

- lambeau de muscle grand dorsal sans prothèse dit "autologue",
- lambeau de muscle grand droit de l'abdomen (TRAM),
- lambeau cutanéograsseux de l'abdomen microanastomosé (DIEP).

Ces techniques diffèrent entre elles par la lourdeur de l'intervention, les risques de complications et d'échec (plus nombreux en cas de tabagisme) et la qualité du résultat esthétique. Elles nécessitent toutes une bonne expérience de la part du chirurgien ; certaines demandent en outre une compétence spéciale (DIEP) ou un environnement hospitalier adapté (TRAM).



**Figure 14:** Reconstruction par lambeau de grand dorsal et prothèse avec greffe aréolaire et plastie du mamelon. (a) Prélèvement d'un lambeau myo-cutané de grand dorsal. (b) Reconstruction mammaire.

## 2- La chimiothérapie:

### a) La chimiothérapie adjuvante : [241]

La maladie micrométastatique apparaît très tôt dans l'histoire naturelle du cancer du sein, comme le prouvent les techniques récentes de détection de cellules tumorales circulantes [242]. L'objectif de la chimiothérapie adjuvante est l'éradication de la maladie micrométastatique, chez les patientes sélectionnées à risque, afin d'éviter la rechute et d'allonger la survie globale.

▼ Différents protocoles thérapeutiques :

Ø CMF :

Les premiers essais cliniques de chimiothérapie adjuvante datent des années 1960 et ont comparé divers régimes de chimiothérapies à la simple surveillance après l'exérèse d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire. Ces essais thérapeutiques ont clairement démontré le bénéfice d'une chimiothérapie adjuvante pour les patientes à haut risque de rechute. Les schémas thérapeutiques utilisés à l'époque étaient la combinaison de cyclophosphamide, méthotrexate, et 5-fluorouracil (CMF) [243,244]. La réduction du risque de rechute et de décès était respectivement de 24 % ( $\pm 3\%$ ) et 14% ( $\pm 4\%$ ) [245].

Ø Les anthracyclines :

Les années 1980 ont été marquées par l'apparition des anthracyclines, évaluées dans divers essais prospectifs randomisés. Les différents régimes évalués sont :

- anthracycline—5-fluorouracil, doxorubicin et cyclophosphamide (FAC) ;
- 5-fluorouracil, epirubicin, et cyclophosphamide (FEC) ;
- doxorubicine et cyclophosphamide (AC)

Ces différents régimes ont permis une réduction du risque de rechute de 11,2 % et de décès de 16 % par rapport au CMF.

Ø Les taxanes :

Ces dernières années, l'arsenal thérapeutique a été modifié avec l'utilisation des taxanes. Il existe deux générations d'essais thérapeutiques à base de taxanes.

Les premiers ont comparé une combinaison anthracycline-taxane (concomitante ou séquentielle) au standard à base d'anthracycline, les seconds ont posé la question de la meilleure molécule et du meilleur schéma d'administration. Le bénéfice apporté par l'utilisation des taxanes en adjuvant a été établi dans plusieurs méta-analyses.

L'analyse de 15 500 patients par Bria et al.[246] a montré que l'ajout des taxanes dans le schéma de chimiothérapie adjuvante permettait une augmentation significative de la survie sans récurrence (SSR) dans la population globale (risque relatif [RR] = 0,86 ;  $p < 0,00001$ ) et dans la population avec envahissement ganglionnaire (RR = 0,84 ;  $p < 0,0001$ ), ainsi qu'une augmentation de la survie globale (SG) dans les deux groupes (RR = 0,87 ;  $p < 0,0001$  et RR = 0,84 ;  $p < 0,0001$  respectivement). Dans le sous-groupe des patientes N+, le gain absolu en SSR et en SG était respectivement de 4,3 et 2,8 %, avec un schéma séquentiel ou concomitant.

La méta-analyse rapportée par De Laurentiis et al. [247] a inclus 13 études et plus de 22 903 patientes. Le risque relatif de SSR et de SG était respectivement de 0,83 ( $p < 0,00001$ ) et 0,85 ( $p < 0,0001$ ) en faveur des bras avec taxanes. La réduction du risque n'était pas influencée ni par le type de taxane, le statut hormonal, l'envahissement ganglionnaire ou le statut ménopausique de la patiente. Selon cette analyse, l'ajout de taxanes induit un bénéfice absolu en SSR et SG de 5 et 3 %, soit un bénéfice du même ordre que l'ajout des anthracyclines.

L'utilisation des taxanes est désormais un standard dans les schémas de chimiothérapie adjuvante.

#### ▼ Durée du traitement :

Le National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) a comparé, dans deux essais (NSABP B-15 et NSABP B-23), le CMF et les régimes de chimiothérapie à base d'anthracycline : ces essais ont montré que quatre cycles d'AC étaient équivalents à six cycles de CMF en termes de SSR et SG [248,249].

D'autres essais randomisés et une méta-analyse ont démontré que six cycles d'un régime de chimiothérapie à base d'anthracycline étaient supérieurs à six cycles de CMF [250,251]. La durée optimale du traitement a été évaluée dans un essai

français qui a montré que six cycles de FEC étaient supérieurs à trois cycles de FEC [252].

Sur la base de ces données, dans les années 1990, un consensus a émergé sur le traitement optimal avec six cycles de chimiothérapie à base d'anthracycline pour les patientes opérées d'un cancer du sein avec un envahissement ganglionnaire. Actuellement, la société européenne d'oncologie médicale (ESMO) recommande au moins 4 cycles, soit une durée de chimiothérapie adjuvante de 18 à 24 semaines [253].

b) La chimiothérapie néoadjuvante :

La chimiothérapie néoadjuvante ou préopératoire consiste à administrer un traitement cytotoxique avant la prise en charge locorégionale de la tumeur. Elle représente la prise en charge de référence des cancers du sein inflammatoire ou localement avancé pour lesquelles le traitement locorégional exclusif est insuffisant.

a) Cancer du sein inflammatoire :

Le cancer du sein inflammatoire est une pathologie rare qui représente la forme la plus agressive des cancers du sein localement avancés. Ses caractéristiques sont une rapide progression, un haut pouvoir angiogénique et angio-invasif, pouvant expliquer son fort potentiel métastatique et le taux élevé de récurrences locorégionales.

Le traitement chirurgical d'emblée est classiquement contre-indiqué et depuis les années 1980, la chimiothérapie néoadjuvante à base d'anthracycline est le premier temps de leur prise en charge. Cette dernière permet d'obtenir des taux de réponse objective, variant de 52 à 100 % selon les auteurs, et une amélioration de la survie à cinq ans par rapport à un traitement locorégional exclusif [254].

Peu d'études ont évalué le rôle des taxanes, mais une analyse rétrospective de 240 patients, traités entre 1973 et 2000 au M.D.Anderson Cancer Center pour un

cancer du sein inflammatoire, semblait montrer un avantage en SG avec l'addition de taxane, particulièrement pour les tumeurs inflammatoires RH négative [255].

b) Cancer du sein localement avancé :

Les essais randomisés sont peu nombreux et regroupent souvent des populations hétérogènes groupant souvent tumeurs inflammatoires et localement avancées. Les schémas de chimiothérapie utilisés sont essentiellement à base d'anthracycline et, plus récemment, de taxanes, et permettent une augmentation de la survie à dix ans, de l'ordre de 25 % [256].

3- Traitements ciblés :

La caractérisation des tumeurs HER2 positives a modifié profondément leur prise en charge. Le bénéfice du trastuzumab administré avec la chimiothérapie adjuvante en concomitant ou séquentiel a été analysé dans plusieurs grands essais randomisés incluant plus de 10 000 patientes au total.

L'analyse jointe des essais NSABP N-31 et North Central Cancer Treatment group (NCCTG) N9831 a montré que l'adjonction du trastuzumab à un schéma de chimiothérapie par taxanes réduit le risque de rechute de près de 50 % (HR = 0,48 ; 95 %IC : 0,41—0,57 ;  $p < 0,00001$ ) et le risque de décès de 45 % (HR = 0,65 ; 95 %IC : 0,51—0,84 ;  $p = 0,0007$ ) [257].

Ce bénéfice a été confirmé par l'essai du Breast Cancer International Research Group (BCIRG) sur plus de 3000 malades. Dans une revue récente, sur l'impact du trastuzumab en contexte adjuvant, la réduction du risque de rechute est estimée entre 24 à 58 % selon les essais et la réduction du risque de décès entre 23 à 35 % [258].

Dans les essais initiaux la durée optimale du traitement était d'1 an, et c'est encore le standard actuellement; et ce depuis la présentation des résultats, d'une

part, de l'étude HERA (1an vs 2 ans), et de l'étude PHARE menée en France (6mois vs 1 an) lors du congrès annuel de l'ESMO 2012.

Pour l'instant, le trastuzumab est toujours associé à une chimiothérapie, mais on ne connaît pas le protocole optimal. Le plus souvent ce protocole inclut un taxane, d'autant que, du fait de la toxicité cardiaque potentielle, il est contre indiqué d'associer une anthracycline et le trastuzumab en même temps. En France, beaucoup d'équipes utilisent la séquence 3 FEC 100 puis 3 Docétaxel associé au trastuzumab pour 1 an.

#### 4- La radiothérapie :

La radiothérapie postopératoire joue un rôle majeur dans le contrôle local pour les cancers in situ comme l'ont confirmé plusieurs essais randomisés et une récente méta-analyse, avec une réduction d'environ 50 % du nombre des récives locales in situ et infiltrantes [259-262]. Pour les cancers infiltrants, on observe le même bénéfice de taux de contrôle local et de plus, à long terme, une augmentation des probabilités de survie spécifique et de survie globale, tant après chirurgie conservatrice qu'après mastectomie [263-265].

Elle utilise des rayonnements de haute énergie : Cobalt 60, rayons X de 6 à 8 Mev. Le schéma de référence, pour tous les volumes traités est de 50 Gy en 25 fractions sur 33 jours. Les données actuellement disponibles sur les schémas d'administration hypo fractionnés (42,5 Gy en 16 fractions de 2,65 Gy en 22 jours) permettent à ce jour de valider leur indication, puisque plusieurs essais ont démontré qu'ils permettent un control local similaire, sans augmentation de la toxicité, comparativement aux schémas conventionnels [266].

## 5- Hormonothérapie : [267]

La connaissance de la sensibilité du cancer du sein aux estrogènes est à l'origine de l'hormonothérapie. La sensibilité aux estrogènes des cellules tumorales se fait par l'intermédiaire des récepteurs d'estradiol (RE) et de progestérone (RP). La présence dans le tissu tumoral de l'un au moins des deux récepteurs est nécessaire pour définir l'hormonosensibilité de la tumeur.

L'hormonothérapie du cancer du sein cherche à supprimer l'action stimulante des estrogènes sur les cellules tumorales. Elle est basée, soit sur la privation en estrogènes des cellules tumorales, soit sur le blocage des RE.

La privation en estradiol des cellules tumorales peut être réalisée :

- Par suppression ovarienne, quelles qu'en soient les modalités, chez la femme jeune;
- Par inhibiteurs de l'aromatase (IA) chez la femme ménopausée.

Le blocage des RE est réalisé par les anti-estrogènes (TAM, fulvestrant).

### 1) La suppression ovarienne :

La suppression ovarienne peut être réalisée de différentes façons :

- suppression ovarienne définitive par chirurgie ;
- suppression ovarienne définitive par radiothérapie ;
- suppression ovarienne par analogues de LH—RH.

#### a. Suppression ovarienne définitive

La chirurgie entraîne une suppression ovarienne immédiate [268,269].

Actuellement, la technique la plus utilisée est la cœlioscopie qui permet une réduction notable de la mortalité, de la morbidité et de la durée d'hospitalisation.

La radiothérapie est une alternative à la chirurgie. L'arrêt de la fonction ovarienne survient après un délai de trois à six mois [270]. La dose efficace se situe



entre 15 et 20 Gy équivalents ; cependant, les femmes de moins de 35 ans peuvent nécessiter une dose supérieure [270].

Aucune étude n'a comparé ces deux modalités dans le traitement adjuvant du cancer du sein ; cependant, compte tenu de leur effet biologique identique, les deux techniques peuvent être utilisées indifféremment.

b. Suppression ovarienne par analogues de LH—RH :

Les analogues de LH—RH, administrés en continu [271], bloquent la sécrétion ovarienne d'estrogènes et de progestérone, et induisent une suppression ovarienne chimique potentiellement réversible.

2) Les anti-œstrogènes :

Le Tamoxifène (TAM) se fixe sur les RE et empêche l'action des estrogènes. Il est le plus souvent bien toléré. Les effets secondaires sont essentiellement les bouffées de chaleur, la prise de poids, les risques de thrombose. À long terme, il augmente le risque de cancer de l'endomètre. Il a un effet bénéfique sur la densité osseuse et le cholestérol.

Le Fulvestrant est un anti estrogène pur. Il est délivré par voie intramusculaire à raison de 250 mg par mois. Des doses de charge permettent d'obtenir plus rapidement un taux plasmatique efficace. Le fulvestrant dégrade les RE et diminue l'expression des récepteurs de progestérone [272].

3) Les inhibiteurs de l'aromatase :

Les IA empêchent la synthèse périphérique des estrogènes. Ils ne sont pas efficaces sur la synthèse ovarienne de l'estradiol et ne peuvent être utilisés que chez les femmes ménopausées. Les effets secondaires les plus importants sont les douleurs ostéoarticulaires et le risque accru de fracture ostéoporotique. Trois molécules sont actuellement disponibles : ANA, létrozole (LET) et exémestane (EXE) [318].

- Chez les femmes non ménopausées : [373]

Sur l'ensemble des essais réalisés et regroupés dans la méta-analyse de l'EBCTCG [287], la suppression ovarienne définitive réduit le risque de rechute de 16,2 % et le risque de décès de 10 %.

Les analogues de LH—RH administrés pendant deux à trois ans réduisent le risque de rechute de 15,3 % et le risque de décès de 15,1 %.

Chez les femmes de moins de 50 ans, le TAM, délivré pendant cinq ans, réduit le risque de rechute de 34 % et de décès de 24 %.

Ainsi, chez les femmes non ménopausées, l'hormonothérapie adjuvante de référence est le TAM éventuellement associé à un analogue de LH—RH.

- Chez les femmes ménopausées : [268]

- Le tamoxifène :

Délivré pendant cinq ans, le TAM réduit les risques de rechute de 31 % et de décès de 18 %. Par ailleurs, le TAM apporte un bénéfice supplémentaire indépendant de la chimiothérapie adjuvante. La durée de traitement recommandée est de cinq ans.

- Les inhibiteurs de l'aromatase :

Trois grands essais ont comparé une hormonothérapie par TAM pendant cinq ans à un traitement utilisant un inhibiteur de l'aromatase, soit pendant les cinq ans, soit en séquentiel avec le TAM. Les trois essais montrent une réduction significative des rechutes dans le bras inhibiteur. L'essai IES qui utilise l'EXE en séquentiel montre, en outre, un gain en survie.

## B. Stratégie thérapeutique :

La plupart des études ont montré que la stratégie thérapeutique d'un deuxième cancer primitif du sein opposé ne diffère en rien de celle du premier cancer cependant, quelques particularités thérapeutiques peuvent être dégagées. On va étudier le traitement du cancer du sein unilatéral et par la suite les particularités du traitement du cancer du sein bilatéral.

### 1- Traitement du cancer du sein unilatéral :

1. 1. Formes opérables d'emblée : T0 T1 T2 T3 N0N1 Pev1 et M0

a) La chirurgie : [253]

- Indication de mastectomie et curage axillaire :

- . Taille > 3cm
- . Multicentricité
- . Berges non saines
- . Récidive après traitement conservateur.

- Indication de traitement conservateur et curage axillaire :

- . Taille <ou= 3cm
- . Tumeur unifocale
- . Berges saines.

b) Le traitement adjuvant : [274]

La décision de chimiothérapie adjuvante va être prise, à la fois, sur des facteurs dépendants de la tumeur, mais aussi de la patiente. La tendance est à l'extension des indications sur des critères pronostiques régulièrement publiés lors de congrès scientifiques (Saint-Gall) ou proposés par des groupes (Standards Options Recommandations [SOR], recommandations pour la pratique clinique de Saint-Paul-de-Vence), mais cette extension doit être adaptée au bénéfice absolu attendu en survie, à la toxicité du traitement et à l'âge des patientes.

Actuellement, les décisions d'un traitement adjuvant sont basées sur la classification moléculaire des tumeurs mammaires (Tableau 8).

**Tableau 8 :** Description des 5 sous-types du cancer du sein basés sur leur expression spécifique de certains gènes. Saint Gallen 2011

Sous-type intrinsèque	Définition clinico-pathologique
Luminal A	<p>Luminal A</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RE et/ou RP positifs</li> <li>- HER2 négative</li> <li>- Ki 67 bas (&lt;14%)</li> </ul>
Luminal B	<p>Luminal B (HER2 négative)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RE et/ou RP positifs</li> <li>- HER2 négative</li> <li>- Ki 67 élevé</li> </ul>
	<p>Luminal B (HER2 positive)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RE et/ou RP positifs</li> <li>- Quel que soit Ki 67</li> <li>- HER2 surexprimé ou amplifié</li> </ul>
Erb-B2 surexprimé	<p>HER2 positive (non luminal)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- HER2 surexprimé ou amplifié</li> <li>- RE et RP négatifs</li> </ul>
Basal-like	<p>Triple négatif (ducal)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RE et RP négatifs</li> <li>- HER2 négative</li> </ul>

C'est la conjonction de ces facteurs moléculaires, ainsi que les comorbidités éventuels et les souhaits de la patiente, qui vont déterminer la réalisation d'une chimiothérapie adjuvante ainsi que ses modalités. Les différents traitements

systemiques recommandés en fonction de la classification moléculaire et qui ont été retenus lors de la conférence de Saint-Gall en 2011 sont indiqués dans le Tableau 9. Dans certaines situations, notamment les cancers localisés à risque intermédiaire (taille : 2-5cm, grade II de SBR, atteinte de 1 à 3 ganglions), il est recommandé de rechercher les signatures génomiques (*ONCOTYPE Dx* et *MAMMAPRINT*) dans le but de distinguer les tumeurs à haut score susceptibles de bénéficier d'une chimiothérapie adjuvant.

**Tableau 9 : Traitement adjuvant : indications globales (d'après Saint Gallen 2011)**  
HT=hormonothérapie ; CT=chimiothérapie ; H=Herceptin\* (trastuzumab)

Sous-type	Type de traitement
Luminal A	HT seule
Luminal B (HER2 négative)	HT +/- CT
Luminal B (HER2 positive)	CT+H+HT
HER2 positive (non luminal)	CT+H
Triple négatif (ductal)	CT
Types histologiques particuliers* A.Hormonosensibles B.Non hormonosensibles	HT CT

\* Types histologiques particuliers : Hormonosensibles (cribriforme, tubulaire, et mucineux). Non hormonosensibles (apocrine, médullaire, adénoïde et métaplasique).

c) La radiothérapie externe: [259]

La radiothérapie externe postopératoire est indiquée:

- Après mastectomie totale :
- Une irradiation de la paroi thoracique est indiquée en présence d'un ou plusieurs facteurs de risque de récurrence. Les principaux facteurs actuellement reconnus incluent la taille et le grade histologique de la tumeur, l'infiltration de la peau ou de la paroi thoracique, la présence d'une lymphangite carcinomateuse sous cutanée, l'atteinte des berges d'exérèse, l'indication de l'irradiation ganglionnaire associée, la présence d'embolies lymphatiques et/ou sanguins et l'âge jeune de la patiente.
- Après chirurgie conservatrice :
- Une irradiation de la glande mammaire est toujours indiquée en complément de la chirurgie. Elle diminue le risque de récurrence locorégionale de 70 % et réduit le risque de mortalité à long terme.
- Une irradiation additionnelle du lit tumoral (*boost*) réduit le risque de récurrence locale, elle est donc indiquée en présence de facteurs de risque de récurrence identifiés, quel que soit l'âge.
- L'irradiation du lit tumoral, de 10 à 16 Gy en 5 à 8 fractions, est facilitée par le repérage du lit tumoral par des clips chirurgicaux.
- Radiothérapie des aires ganglionnaires : si envahissement ganglionnaire axillaire prouvé histologiquement.

1.2. Formes inopérables d'emblée: T4 et Pev 2-3

Le traitement débute par une chimiothérapie (3 à 4 cures), en cas de bonne réponse, celle-ci est généralement poursuivie jusqu'à 6 cures et il est alors envisagé une mastectomie totale suivie d'une radiothérapie complémentaire. Une hormonothérapie est entreprise si les récepteurs hormonaux sont positifs.

### 1.3. Formes métastatiques :

Le traitement est basé surtout sur la chimiothérapie et l'hormonothérapie, la chirurgie n'est réservée qu'à un geste de propreté.

La radiothérapie est indiquée en cas de métastases osseuses (irradiation antalgique), de compressions médullaires non opérables, ou de métastases cérébrales.

Dans notre série, 3 patientes avaient un cancer du sein localisé, 3 avaient un cancer localement avancé et les 3 dernières étaient métastatiques.

### 2- Cancer bilatéral du sein :

→ Particularité chirurgicale :

Une des interrogations principales concernant les CSB est la prise en charge chirurgicale. En d'autres termes, les patientes présentant un CSB 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'étude de Newman et al. [65], 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. [146] 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. De la même manière, Polednak [145] rapportent un taux de mastectomie de 45,7 % dans le groupe des CSBS contre 30,2 % dans celui des cancers unilatéraux ( $p < 0,001$ ).

Selon l'étude d'Eric [136], 73% des patientes qui présentaient un cancer du sein bilatéral synchrone ont subi une mastectomie bilatérale, montrant ainsi que ce

traitement radical est plus fréquent dans le cancer bilatéral du sein synchrone que dans le cancer bilatéral métachrone ou unilatéral.

La plupart des études ont montré que la survenue d'un deuxième cancer primitif du sein opposé n'altère pas grandement le pronostic, à condition qu'il soit traité convenablement en fonction du stade de découverte et de l'état des ganglions.

En cas de présence de facteurs de haut risque de bilatéralité (âge très jeune, antécédents familiaux de cancer du sein ou cancer multifocal), aucun geste sur le sein controlatéral n'est indiqué en l'absence de lésion suspecte à l'examen clinique ou à la mammographie [65, 205]. Jadis, certaines équipes avaient prôné la mastectomie prophylactique du sein controlatéral [275,276]. Un tel geste paraît excessif car 14 femmes seulement sur 200 qui auraient survécu pendant dix ans en tirent un bénéfice [41]. Néanmoins, cette technique semble connaître un regain d'intérêt pour certains auteurs qui la recommandent comme moyen de prévention du cancer du sein controlatéral chez les patientes à haut risque, rigoureusement sélectionnées et sous réserve d'une information pertinente, d'un consentement éclairé et d'une prise en charge psychologique spécialisée [277].

Il faut retenir que, chez les patientes correctement suivies, le deuxième cancer est généralement découvert à un stade plus précoce, permettant un traitement aussi efficace que dans le premier cancer [65]. En outre, la survenue d'un deuxième cancer du sein controlatéral n'est pas forcément une contre-indication au traitement conservateur. En effet, 87 % des patientes de la série d'Egan [278] traitées de manière conservatrice lors du 1er cancer, ont bénéficié d'un traitement conservateur pour leur 2ème cancer, sans modifier le taux de récurrence.

Vingt-quatre patientes de la série de Gollamudi [205], ayant un cancer du sein bilatéral synchrone de stade I ou II, ont bénéficié d'un traitement conservateur pour les deux seins. La comparaison avec les patientes traitées de la même façon pour un



cancer du sein unilatéral de même stade a retrouvé un taux de survie à cinq ans qui est le même et un résultat esthétique identique dans les deux groupes. Tout cela corrobore l'idée que le traitement du cancer du sein opposé doit obéir aux mêmes règles que celles qui président au traitement du premier cancer du sein.

En outre, Le choix du geste chirurgical axillaire est lui aussi primordial. La technique du ganglion sentinelle pourrait apporter une solution aux problèmes de morbidité posés par un curage axillaire bilatéral.

Ainsi, dans l'article de Heron et al. [48] 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 d'Intra et al. [146] 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. Lorsque El Hanchi et al. [108] ont comparé les deux périodes d'étude, ils ont observé une évolution dans la prise en charge du creux axillaire. Cette évolution s'est faite vers une diminution des curages axillaires bilatéraux, dont la proportion est passée de 40 à 23,8 %, et une diminution de la proportion de patientes dont au moins un des deux creux axillaires était resté inexploré, de 40 à 28,6 %. Ils ont conclu que cette évolution est due à l'introduction de la technique du ganglion sentinelle [108].

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.

Dans notre étude, 5 patientes ont subi un geste chirurgical bilatéral, ce geste a consisté en un Patey bilatéral chez 3 patientes, dont deux ont bénéficié du geste après chimiothérapie néoadjuvante. Une mastectomie unilatérale et un Patey du sein

controlatéral a été réalisé chez une patiente. Une seule patiente métastatique a bénéficié d'une mastectomie de propreté bilatérale.

Aucune patiente n'a bénéficié d'une reconstruction mammaire.

→ Particularités du traitement adjuvant:

Ø Cancers du sein bilatéraux synchrones :

Le traitement adjuvant dans les CSB reste donc un défi pour les oncologues et radiothérapeutes, parce qu'il y a deux lésions distinctes, fondamentalement différentes sur le plan biologique, le statut des récepteurs hormonaux et HER2.

Dans la littérature, peu de données dans la littérature concernant les traitements adjuvants dans le cadre d'un CSBS. De La Rochefordière et al. [47] 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. [120], 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.

Cependant, la décision d'un traitement systémique dépend uniquement des facteurs histopronostiques, non de la bilatéralité de la tumeur, autrement dit, en considérant chaque tumeur à part, un traitement adjuvant est indiqué, même si une seule tumeur présente des facteurs de mauvais pronostic [109].

Dans notre série, 4 patientes ont été mise sous protocole 6AC60 et 3 patientes ont reçu 03FEC100 puis 03 Docétaxel.

Ø Cancers du sein bilatéraux métachrones :

La décision d'un traitement adjuvant (Chimiothérapie, thérapeutique ciblée et hormonothérapie) se fera après analyse détaillée du dossier de la patiente. En effet, la prescription tiendra en compte les drogues et les doses reçues par la patiente lors du traitement de la première tumeur.

→ Particularités de la radiothérapie :

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.

LAWRENCE et al. [279] ont étudié l'impact de l'irradiation définitive à la suite d'une chirurgie mammaire conservatrice pour CSB sur le taux de survie sans maladie. Après un suivi médian de 5ans, le taux de survie sans rechute était de 72%. Une analyse des complications et l'aspect esthétique a montré des résultats similaires aux résultats par rapport à ceux rapportés au cancer du sein unilatéral. Ces résultats ont montré que l'irradiation après une chirurgie mammaire conservatrice pour patientes atteintes d'un CSB peut techniquement être livrée avec faible taux de complications et un taux de survie et de contrôle local acceptables.

Dans le cas de cancer bilatéral synchrone l'irradiation des deux régions axillo-sus-claviculaires s'effectue par un seul champ antérieur prenant les deux régions axillaires et les deux régions sus-claviculaires avec un cache médian sur le larynx.

En cas de cancer bilatéral métachrone aucun problème ne se pose et l'irradiation se fait de la même façon que dans le cancer du sein unilatéral.

L'irradiation de la chaîne mammaire interne posait autrefois, quelques problèmes techniques, car quand il y'a irradiation de la CMI controlatérale il y'aura chevauchement de zones qui seront doublement irradiées.

Alors le défi qui se présentait était de délivrer une radiothérapie bilatérale externe sans chevauchement des champs et cela sans compromettre le résultat esthétique et sans augmenter les complications. Selon certains auteurs [280] le chevauchement des champs tangentiels semble être évité. Mais parfois le chevauchement est inévitable surtout quand les localisations sont très proches de la ligne médiane.

Par ailleurs, actuellement, vu que l'irradiation de la CMI a été abandonnée, la radiothérapie en ces de CSB, qu'il soit synchrone ou asynchrone, ne pose pas de problèmes techniques.

Cependant, la radiothérapie des CSB survenant chez une patiente traitée pour MH, peuvent également poser quelques problèmes. Dans la mesure du possible, une analyse du dossier technique de la maladie de Hodgkin doit être effectuée et permettra de distinguer des tumeurs mammaires : à l'intérieur, en bordure, ou hors des champs d'irradiation, voire d'estimer approximativement la dose reçue par la glande mammaire [160].

Celle-ci peut être irradiée sans risques particuliers à l'aide de faisceaux tangentiels, mais parfois avec des doses totales réduites (45 Gy, voire 40 Gy, avec des fractions quotidiennes de 1,8 à 2 Gy), cela étant compensé par une surimpression plus importante du lit tumoral réalisée par un faisceau d'électrons ou par curiethérapie [160].

La technique en décubitus latéral peut parfois être utile. La paroi thoracique peut également être irradiée en présence de facteurs de risque de récurrence locale. En revanche, le traitement des aires ganglionnaires (mammaire interne, en particulier) est beaucoup plus difficile. L'irradiation ne peut se concevoir qu'en utilisant de façon presque exclusive des faisceaux d'électrons d'énergie adaptée [160].

→ Particularités du traitement du CSB chez l'homme :

La prise en charge thérapeutique du traitement du CSB chez l'homme a été extrapolée depuis des connaissances acquises chez la femme. Le traitement chirurgical conservateur n'a pas sa place dans le traitement du cancer du sein chez l'homme, d'une part, du fait du faible volume mammaire et, d'autre part, de l'acceptation aisée de la mastectomie [130].

En revanche, tous les autres traitements, chirurgicaux (curage axillaire ou ganglion sentinelle), radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie (tamoxifène ou anti-aromatases) et biothérapie (trastuzumab) peuvent faire partie de l'arsenal thérapeutique à notre disposition pour combattre cette forme rare du cancer [130].

## 8- PRONOSTIC :

### A- Résultats globaux :

Si le suivi de notre population est limité pour en apprécier la survie, celle-ci a été étudiée par de nombreux auteurs.

Cependant, les données concernant le pronostic et l'impact de la survenue du 2<sup>ème</sup> cancer au niveau du sein controlatéral sont contradictoires. Pour certains auteurs le taux de survie après un cancer du sein bilatéral est, à stade égal, le même que celui des patientes traitées pour un cancer du sein unilatéral [65, 121, 381, 382], alors que pour d'autres [120, 145, 283-290] il est moins bon voire un peu mieux [291].

La différence dans ces résultats peut être expliquée par l'absence de consensus dans les critères diagnostiques du CSB, la différence du nombre des patientes incluses dans chacune des différentes études, le traitement adopté, la durée du suivi et les méthodes statistiques, entre autres facteurs.

Dans certaines études, le cancer in situ seul [288, 290] et le cancer du sein stade IV [121] ont également été inclus, ce qui biaise les résultats, puisque le cancer du sein in situ est associée à un pronostic excellent alors qu'en cas de cancer stade IV, il n'est pas toujours facile de différencier une métastase controlatérale d'une vraie tumeur primaire. La définition de SG et SSR peut également influencer les résultats. Certains définissent la survie à partir du moment de diagnostic du 1<sup>er</sup> cancer [288], tandis que d'autres choisissent le moment du diagnostic du 2<sup>ème</sup>

cancer [281]. Enfin, de nombreuses études n'ont pas étudié des facteurs pronostiques importants comme le facteur temps [121, 283, 288].

Dans la série de Newman [65], la survie à cinq ans sans récurrence et sans métastase est de 94 % dans le groupe du cancer du sein unilatéral et de 91 % dans celui du cancer du sein bilatéral. Aucune différence significative n'est donc à noter ( $p = 0,16$ ). Autres auteurs ont également trouvé à peu près les mêmes résultats en terme de survie globale qu'il s'agisse de CSU ou CSB (Tableau 10).

Par ailleurs, la survie globale des cancers bilatéraux du sein varie selon les facteurs pronostiques les plus étudiés par les auteurs, qui sont l'âge, le stade la tumeur, ainsi que le délai qui sépare le premier et le deuxième cancer.

Tableau 10: Taux de survie du cancer du sein unilatéral et bilatéral.

Auteurs	Survie à 5ans		Survie à 10ans	
	CSU (%)	CSB(%)	CSU (%)	CSB (%)
Gollamudi [205]	87	88	-	-
Mose [291]	-	-	54	56
Newman [65]	94	91	-	-

#### 1. Survie globale selon l'âge :

Les données de littérature sont contradictoires, malgré cela, il existe un consensus pour positionner un seuil inférieur à 35 ans, en dessous duquel la survie globale est basse.

Gollamudi [205], sur une série de 24 cas de cancer du sein bilatéral simultané, trouve le même taux de survie à cinq ans par rapport au groupe traité pour cancer du sein unilatéral de même stade et même âge au moment du diagnostic.

## 2. Survie globale selon le stade :

Selon une étude menée par Heron [48], la survie globale à 5 ans et à 8 ans pour le stade I est respectivement de 97.3% et 93.4%.

Pour les patientes qui ont un stade III, la survie globale est respectivement de 63.8% et 60.3% à 5 ans et à 8 ans.

## 3. Survie globale et pronostic des cancers du sein synchrones :

Théoriquement, les femmes ayant une maladie synchrone ont deux tumeurs en même temps, ce qui risquerait de compromettre plus leurs chances de survie par rapport aux patientes atteintes de CSBM. Cela a été pris en considération par Carmichael et al. [118] et Kheirelseid et al. [292], qui ont observé que les patientes ayant CSBS, ont tendance à avoir une survie plus courte que celles qui ont un cancer métachrone. Heron et al. [48] fait le même constat qui dit que les cancers bilatéraux synchrones ont une survie plus courte par rapport aux cancers bilatéraux métachrones. Cependant, Diaz et al. [293], n'ont trouvé aucune différence statistiquement significative entre les deux.

Les données de la littérature concernant le pronostic des patientes atteintes d'un CSBS par rapport à celles atteintes d'un CSU sont également contradictoires.

Des études plus anciennes, généralement avec de petits échantillons, ont rapporté que les CSBS ont un moins bon pronostic que les cancers unilatéraux [294]. D'autres auteurs ont rapporté des résultats similaires [295]. Par ailleurs, plusieurs études publiées entre 2000 à 2011 ont rapporté des résultats nettement moins bons pour SBBC par rapport à ceux du cancer du sein unilatéral (Tableau 11).

Trois études ont comparé les résultats de survie du CSBS par rapport aux résultats de survie du CSU, en se basant sur certains facteurs pronostic.

Newman et al. [65] ont utilisé l'âge seul pour correspondre à 27 cas de CSBS par rapport au même nombre de cas de CSU. Ils ont rapporté que la survie globale est similaire dans les deux cohortes. Schmid et Coll. [282] ont analysés six variables : l'âge, le temps du diagnostic, taille de la tumeur, le statut des ganglions axillaires, le statut des récepteurs hormonaux, et le grade histologique.

En comparant 34 cas de CSBS par rapport un groupe de control unilatéral, ils n'ont relevé aucune différence en terme de survie spécifique entre les cas CSB et leurs contrôles unilatéraux.

Irvine et coll. [283] ont utilisé huit variables : l'âge, le statut ménopausique, la date du diagnostic, la taille de la tumeur, le type histologique, le grade, le statut des récepteurs hormonaux, et le statut ganglionnaire. Aucune différence significative n'a été observée entre les résultats de survie pour les deux cohortes. Les auteurs de ces études n'ont conclu que les cancers synchrones à faible risque, afin de ne pas exercer un effet significatif sur les résultats des patientes atteintes de CSBS.

Cependant, ces études ont eu de petits échantillons, et leur validité est difficile de juger parce que ni la méthodologie, ni la correspondance n'ont été décrit.

#### 4. Survie globale selon le temps qui sépare le premier et le deuxième cancer :

Certaines études de temps de doublement de la tumeur et la cinétique cellulaire suggèrent que même les cancers du sein les plus dynamiques sont présents depuis presque 3 ans avant leur détection [291], un second cancer du sein présentant peu de temps après le premier pourrait bien être un cancer du sein synchrone et avoir un pronostic similaire. Certaines études ont montré que le taux de survie du cancer du bilatéral est amélioré avec un intervalle de plus en plus proche entre le diagnostic des deux tumeurs [284, 296, 297].



Selon Heron [48], les femmes qui développent un cancer du sein controlatéral dans un délai inférieur à 4 ans, ont moins de chance de survie par rapport à celles qui le développent après 4 ans. Le même auteur rapporte une survie de 75.2% à 10 ans pour les femmes qui ont développé un second cancer avant deux ans, contre 92.2% pour celles qui l'ont développé après.

Cependant, les femmes atteintes d'un cancer métachrone diagnostiqué plus de 10 ans après le diagnostic initial, ont eu un pronostic similaire à celui d'une femme avec un cancer unilatéral.

**Tableau 11:** Objectifs d'étude et résultats des études comparant CSBS et cancer du sein unilatéral, publiées de 2000 à 2011 (CSBS : cancer du sein bilatéral synchrone, BCSS : survie spécifique au cancer du sein, SG : survie globale).

Etude	Patientes CSBS/nombre total des patientes	CSBS(%)	Intervalle diagnostique (mois)	Objectif de l'étude	Cancer du sein unilatéral (%)	CSB (%)
Heron et al [48]	47/1465	3.2	12	8ans SG	86	79
Carmichael et al. [118]	43/1945	2.2	3	10ans SG	57	20
Polednak et al. [145]	300/15542	1.9	3	5ans SG	76	64
Jobsen et al. [120]	26/1760	1.5	3	10ans BCSS	84	41
Levi et al. [295]	81/6084	1.3	3	10ans SG	59	51
Takahashi et al. [121]	13/1214	1.1	6	10ans BCSS	72	64
Verkooijen et al. [281]	155/7912	2.0	6	10ans BCSS	66	51
Hartman et al. [298]	1893/123757	2.9	3	10ans BCSS	67	55
Vuoto et al. [288]	80/3864	2.1	12	10ans SG	73	44
Beckmann et al. [289]	52/2425	2.1	3	5ans BCSS	94	88
Nichol et al. [285]	207/21209	1.0	2	10ans BCSS	81	71

## B- Récidive et métastase :

### 1- Récidive locale :

La récidive locale du sein se définit quand cette récidive se développe au niveau du sein traité ou au niveau de la paroi thoracique. [299-301]

L'étude de Heron [84], montre que la récidive locale survient chez 9.6% des patientes avec cancer bilatéral métachrone, chez 17% des patientes avec cancer bilatéral synchrone et chez 8.3% des patientes avec cancer du sein unilatéral.

Selon Jobsen [120], le taux de récidive locale à 5 ans et à 10 ans est respectivement de 4.5% et 9.1% pour le cancer bilatéral du sein, alors qu'il est de 3.3% et 7.6% pour le cancer unilatéral du sein.

Hartman et al. [298]; Beckmann et al. [289], estiment que le cancer métachrone est plus susceptible de présenter une récidive locale, et la surmortalité de la maladie métachrone semble être due en partie au traitement du cancer primitif.

### 2- Métastase à distance :

Selon Heron [48], le taux de survenue de métastase à distance pour les cancers bilatéraux synchrones est légèrement élevé à celui des cancers bilatéraux métachrones 22.3% contre 16.9%.

Pour Mose [291], il y'a une augmentation légère du risque métastatique dans le groupe du cancer bilatéral 38.8% contre 24.2% dans le groupe de cancer unilatéral.

Pour Jobsen [120], l'incidence de métastase à distance est de 30.8% pour le cancer bilatéral du sein contre 15.1% pour le cancer unilatéral.

Pour le même auteur la survenue de métastase à distance à 5 ans et à 10 ans est respectivement de 26.9% et 50.7% pour le cancer bilatéral contre 13.4% et 21.1% pour le cancer unilatéral du sein.

Dans notre étude, la majorité des patientes colligées étaient soit initialement métastatiques, soit initialement atteintes d'un cancer localement avancé ou inflammatoire, ce qui explique le taux élevé des décès retrouvé dans notre série.

Une étude prospective, s'étalant sur plusieurs années est souhaitable afin de déterminer le taux de survie de notre population.

## 9- CONSULTATION D'ONCOGENETIQUE :

L'oncogénétique est la spécialité médicale qui étudie la relation entre l'hérédité et certains cancers. En effet, l'identification de gènes de prédisposition a permis l'introduction de tests biologiques destinés aux personnes supposées à haut risque de cancer [29].

Ces tests génétiques concernent à la fois des personnes malades (cas index) et des membres non malades de leur famille (apparentés). L'accès aux tests de prédisposition génétique des cancers repose sur la consultation d'oncogénétique où ces tests sont prescrits, selon le risque évalué par l'oncogénéticien [29].

Le diagnostic d'un CSB qu'il soit synchrone ou métachrone constitue une indication pour une consultation d'oncogénétique et la réalisation d'un test génétique à la recherche de mutations *BRCA1/2* [302]. Le but de cette consultation sera essentiellement de poser l'indication de tests pré-symptomatiques chez les apparentées de la patiente qui sont à haut risque.

En outre, cette consultation sera aussi indiquée chez une patiente atteinte d'un cancer du sein unilatéral si elle est à haut risque (âge jeune, triple négatif,

plusieurs cas de cancer du sein dans la famille, ...), afin de décider de la prise en charge du sein controlatéral, si la prédisposition génétique est confirmée [303].

En effet, les risques de cancer controlatéral sont très élevés en présence d'une mutation *BRCA1/2*. Selon les séries, ce risque varie de 10 à 31 % à 5 ans et de 25 à 31 % à 10 ans en cas de mutation, alors qu'ils sont de 2 à 12 % à 5 ans et de 4 à 8 % à 10 ans pour les cas sporadiques. Cela correspond à un risque annuel de 2 à 3 % et donc un risque relatif de 4 à 6 si l'on prend un risque de base annuel de 0,5 % [303]. Comme ce risque n'a pas tendance à diminuer avec le temps, contrairement au risque de récurrence locale ou de métastase à distance, il est d'autant plus significatif que le pronostic du premier cancer est favorable et que la femme est jeune.

La mastectomie controlatérale immédiate, ou retardée par rapport au traitement du premier cancer, est une option envisageable en cas de mutation documentée *BRCA1/2* [303].

Si la mutation n'est pas connue mais l'histoire familiale évocatrice d'un contexte héréditaire, une consultation d'oncogénétique peut être envisagée « en urgence » dans le but d'éclaircir l'histoire familiale et si nécessaire dans le but d'obtenir les résultats du test avant le traitement local de la tumeur mammaire, en particulier avant la radiothérapie en cas de possibilité de traitement conservateur [303].

Dans notre série, deux patientes ont bénéficié d'une consultation d'oncogénétique, par ailleurs, aucune de ces patientes ne rapportait une histoire familiale du sein et/ou de l'ovaire. Les résultats du test génétiques sont en cours.

# CONCLUSION

On considère que le cancer du sein est bilatéral lorsque les deux seins sont atteints d'une lésion maligne simultanément ou à des moments différents. Cependant, même s'il existe une ambiguïté quant à la définition de cette simultanéité, la majorité des auteurs retiennent qu'un CSB est synchrone si l'intervalle de temps séparant les deux tumeurs est de moins de 12 mois, et qu'il est métachrone ou asynchrone au-delà.

Par ailleurs, le CSB n'est pas exceptionnel, son incidence varie de 2 à 11 % et selon la majorité des auteurs, le CSB métachrone est plus fréquent que le synchrone.

Grâce aux différentes études de biologie moléculaire, il est actuellement prouvé que la survenue d'un cancer controlatéral correspond rarement à une localisation métastatique du premier cancer. Le plus souvent, il s'agit d'un véritable cancer primitif en controlatéral.

En outre, les différentes études génétiques ont confirmé la contribution des mutations germinales *BRCA1/2* dans la genèse du CSB, et que ces mutations héréditaires sont retrouvées dans 5 à 20% des CSB. Ainsi, le CSB constitue une indication pour une consultation d'oncogénétique et la réalisation d'un test génétique.

L'âge jeune (moins de 40 ans) au moment du diagnostic du premier cancer est le principal facteur de risque de récurrence controlatérale. Les autres facteurs de risque de bilatéralité unanimement reconnus sont la présence d'antécédents familiaux de cancer du sein, le caractère multicentrique et le type histologique lobulaire du 1er cancer.

Le tableau diagnostique le plus fréquent pour les CSB synchrones est la présence d'un nodule au niveau d'un sein et d'une lésion infra-clinique dans l'autre sein. Par ailleurs, le CSB métachrone est le plus souvent diagnostiqué à la mammographie du

sein controlatéral, dans le cadre de surveillance des patientes traitées pour cancer du sein.

L'IRM mammaire est plus performante que l'écho-mammographie dans le diagnostic des lésions infra-cliniques, cependant, ces indications sont les mêmes que pour le cancer du sein unilatéral.

L'apparition d'un cancer du sein opposé est, à l'inverse de l'apparition de métastases, curable selon les mêmes modalités thérapeutiques utilisées pour le traitement du premier cancer y compris le traitement conservateur.

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.

Enfin, les patientes traitées pour un cancer du sein unilatéral doivent être surveillées à vie avec une attention particulière vis-à-vis du sein controlatéral. Plus la survie d'une femme traitée pour un cancer du sein unilatéral est prolongée, plus elle risque d'avoir un cancer du sein controlatéral.



# RESUMES

## RESUME

Le cancer du sein bilatéral représente entre 2 et 11% des cancers du sein. Il peut être synchrone ou métachrone, notion fondée sur une base chronologique.

A l'heure actuelle, la recherche génétique a réussi à résoudre au moins deux aspects importants de la pathogenèse des CSB. Premièrement, il a été confirmé, que la grande majorité, sinon la totalité des CSB dépend de deux événements indépendants, non en raison de la dissémination métastatique controlatérale. Deuxièmement, les études moléculaires ont démontré la contribution des mutations germinales du gène *BRCA 1/2* dans sa genèse. En effet, une consultation d'oncogénétique est fortement indiquée en cas de diagnostic du CSB.

Si l'antécédent personnel du cancer du sein est le principal facteur de risque de survenue d'un cancer controlatéral, la notion d'une histoire familiale de cancer du sein, la présence d'une tumeur multifocale ou d'un carcinome lobulaire infiltrant doivent mener à une exploration précise du sein controlatéral.

L'IRM, examen permettant parfois de diagnostiquer, plus précocement, un cancer controlatéral infra-clinique sans traduction en imagerie conventionnelle, pourrait être l'examen de choix dans ce cas.

L'apparition d'un cancer du sein opposé est, à l'inverse de l'apparition de métastases, curable selon les mêmes modalités thérapeutiques utilisées pour le traitement du premier cancer y compris le traitement conservateur.

Enfin, plus la survie des femmes traitées pour un cancer du sein unilatéral est prolongée, plus elles risquent de développer un cancer au niveau du sein controlatéral, ce risque est plus important si elles présentent des facteurs de risque de bilatéralisation. De ce fait ces patientes doivent être surveillées à vie avec une attention particulière vis-à-vis du sein controlatéral, afin de détecter un éventuel second cancer à un stade précoce, où la thérapeutique est légère et le pronostic est largement favorable.

## SUMMARY

The higher incidence of breast cancer, the improvements in diagnosis and treatment, together with growing life expectancy have brought about an increase in the number of patients at risk for bilateral breast carcinoma (biBC). In spite of this, the incidence is still low, between 2 and 12%, according to different series published.

In the literature bilateral breast cancer is categorized as synchronous and metachronous. This is an arbitrary definition and does not follow any biologic rules. It is based on the time from first diagnosis of the corresponding tumours.

By now, genetic research has succeeded to resolve at least two important aspects of biBC pathogenesis. First, it has been confirmed, that the vast majority if not all biBC arise due to clonally independent events but not due to contralateral metastatic spread. Second, unselected biBC cases have been shown to have a modest prevalence of BRCA germ-line mutations (approximately 5%), although a considerable frequency of BRCA defects (up to 20%) has been observed in early-onset and/or familial forms of the disease.

Studies have shown that a family history of breast cancer, young age at initial diagnosis, a lobular histology, or multicentricity of the first primary breast cancer significantly increase the risk of developing bilateral breast cancer

The MRI examination can sometimes diagnose earlier, a contralateral cancer subclinical without translation into conventional imaging could be the procedure of choice in this case.

The loco-regional and systemic treatment depended exclusively on the characteristics of the tumor with the highest stage and on its prognostic factors. The decision was not conditioned by bilaterality.

The impact on survival of these patients is a matter of discussion; some publications conclude that bilateral carcinomas have a worse prognosis, whilst others do not refer significant differences between unilateral and bilateral tumors.

Finally, over the survival of women treated for unilateral breast cancer is prolonged, the more likely to develop cancer in the contralateral breast, the risk is greater if they have risk factors bilateralization. Therefore these patients should be monitored for life with special attention vis-à-vis the contralateral breast to detect a possible second cancer at an early stage, when treatment is mild and the prognosis is highly favorable.

## ملخص

يمثل سرطان الثدي الثنائي ما بين 2 إلى 11% من جميع سرطانات الثدي و هو ينقسم إلى قسمين: متزامن و متبدل.

في الوقت الحالي تمكنت الأبحاث الجينية من إثبات أن الغالبية العظمى من سرطانات الثدي الثنائي ناتجة عن حدثين مستقلين.

كما أثبتت الدراسات الجزيئية مساهمة طفرات السلالة BRCA1/2 في تكون هذا النوع من السرطانات.

يعتبر السن المبكر, وجود حالات من سرطان الثدي لدى أفراد العائلة و كذلك وجود سرطان متعدد البؤر أو السرطان المفصص من بين العوامل الأساسية التي تؤدي إلى نشأة سرطان الثدي الثنائي.

يمكن التصوير بالرنين المغناطيسي (IRM) من التشخيص المبكر في بعض الأحيان, مما يجعله الاختبار الأمثل لمراقبة المريضات اللواتي من المحتمل إصابتهن بهذا النوع من السرطان.

على عكس ما يمكن تصوره, يمكن علاج سرطان الثدي الثنائي وفقا لجميع الشروط التي يتم اعتمادها لمعالجة سرطان الثدي الأحادي بما في ذلك الجراحة المحافظة.

أخيرا, يمكن اعتبار تحسن ظروف معالجة النساء المصابات بداء السرطان, من أكبر العوامل التي مكنت من تمديد مدة عيشهن, لكنهن أكثر عرضة لسرطان في الثدي المقابل, مما يستوجب مراقبة مستمرة مدى الحياة, و ذلك من أجل الكشف المبكر و العلاج الأسرع.

# BIBLIOGRAPHIE

1. KEY TJ, VERKASALO. Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2001; 2: 133-140.
2. PHILLIPS KA, GLENDON G, KNIGHT JA. Putting the risk of breast cancer in perspective. *N Engl J Med* 1999; 340: 141-4.
3. BELKACEMI, BOUSSEN, ERRIHANI. Épidémiologie des cancers du sein de la femme jeune en Afrique du Nord. 32èmes Journées de la SFSPM, Strasbourg, novembre 2010.
4. FISHER B. The Evolution of Paradigms for the Management of Breast Cancer: A Personal Perspective. *Cancer Research* 1992; 52:2371-83.
5. JANSCHKE E. *Breast Cancer Res Treat* 2001; 67:1-8.
6. STRATTON MR, RAHMAN N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet* 2008, 40(1): 17-22.
7. WILLIAMS RS, WILLIAMS JS. Mrell-Rad50-Nbsl is a keystone complex connecting DNA repair machinery, double-strand break signaling, and the chromatin template. *Biochem Cell Biol* 2007, 85(4):509-520.
8. DUROCHER F, GUENARD F. Inherited susceptibility to breast cancer: accomplishments and challenges. In: *Molecular genetics of cancer*. Research Signpost; 2005: 9-93.
9. SJOBLOM T, JONES S, WOOD LD. The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. *Science* 2006; 314; 268-74.
10. STOPPA-LYONNET, M.H. STERN. Prédispositions génétiques aux cancers : actualités et perspectives en 2010. *Pathologie Biologie* 58 (2010) 324-330.
11. CLAUS E.B, RISCH N.D. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am. J. Hum. Genet.* 48 (1991) 232-242.

12. MOSOR M, ZIOLKOWSKA I, PEMAK-SCHWARZ M. Association of the heterozygous germline 1171V mutation of the NBS1 gene with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2006, 20(8): 1454-1456.
13. PETO J, MACK TM. High constant incidence in twins and other relatives of women with breast cancer. *Nat Genet.* 2000; 26(4):411-4.
14. TURNBULL C, RAHMAN N. Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2008; 9:321-45.
15. LICHTENSTEIN P., HOLM NV. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med.* 2000; 343(2):78-85.
16. BERLINER JL, FAY AM. Practice Issues Subcommittee of the National Society of Genetic Counselors Familial Cancer Risk Counseling Special Interest Group. Risk assessment and genetic counseling for hereditary breast and ovarian cancer: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2007; 16(3):241-60.
17. CAMPEAU PM., FOULKES WD. Hereditary breast cancer: new genetic developments, new therapeutic avenues. *Hum Genet* 2008; 124:31-42.
18. STRATTON MR, RAHMAN N. The emerging landscape of breast cancer susceptibility. *Nat Genet.* 2008; 40(1): 17-22.
19. EISINGER F., BRESSAC B., CASTAIGNE D. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). *Bull Cancer* 2004; 91:219-37.
20. WOOSTER R, NEUHAUSEN SL, MAGINON J. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science.* 1994; 265(5181):2088-90.



21. MIKI Y., SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994; 266(5182):66-71.
22. WOOSTER R, BIGNELL G, LANCASTER J. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995; 378(6559):789-92.
23. NAROD S.A. FEUNTEUN J. Familial breast-ovarian cancer locus on chromosome 17q12-q23, *Lancet* 338 (1991) 82-83.
24. KALB R, NEVELING K, NANDA I. Fanconi anemia: causes and consequences of genetic instability. *Genome Dyn*. 2006; 1:218-42.
25. ANTOCCIA A, KOBAYASHI J. Nijmegen breakage syndrome and functions of the responsible protein, NBS1. *Genome Dyn*. 2006; 1:191-205.
26. FUTAMI K, ISHIKAWA Y. Role of Werner syndrome gene product helicase in carcinogenesis and in resistance to genotoxins by cancer cells. *Cancer Sci*. 2008 May; 99(5):843-8.
27. DWORACZEK H, XIAO W. Xeroderma pigmentosum: a glimpse into nucleotide excision repair, genetic instability, and cancer. *Crit Rev Oncog*. 2007; 13(2): 159-77.
28. MONTEIRO A.N. BRCA1: the enigma of tissue-specific tumor development. *Trends Genet*. 19 (2003) 312-315.
29. MARION GAUTHIER-VILLARS, PASCALE THIS. Test de prédisposition génétique aux cancers du sein. 48es Journées de biologie clinique. Necker-Institut Pasteur. Supplément au N° 379, *Revue Francophone des Laboratoires*, Février 2006.
30. FERLAY J, SHIN HR, BRAY F. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127:2893-917.
31. <http://research.nhgri.nih.gov/bic/>

32. AMAL TAZZITE, HASSAN JOUHADI. BRCA1 and BRCA2 germline mutations in Moroccan breast/ovarian cancer families: Novel mutations and unclassified variants. *Gynecologic Oncology* 125 (2012) 687–692.
33. OLIVIER M, GOLDGAR DE. Li-Fraumeni and related syndromes: correlation between tumor type, family structure, and TP53 genotype. *Cancer Res.* 2003; 63(20):6643-50.
34. ENG C. PTEN: one gene, many syndromes. *Hum Mutat.* 2003; 22(3): 183-98.
35. THOMPSON D, DUEDAL S. Cancer risks and mortality in heterozygous ATM mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97(II):813-22.
36. WEISCHER M, BOJESEN SE. CHEK2 delC genotyping for clinical assessment of breast cancer risk: meta-analyses of 26,000 patient cases and 27,000 controls. *J Clin Oncol.* 2008; 26(4):542-8.
37. DUROCHER F, GUENARD F. Inherited susceptibility to breast cancer: accomplishments and challenges. In: Sinnett D. (ed.) *Molecular Genetics of Cancer*. Kerala, Research Signpost, 2005, 9-93.
38. GONCALVES A. Altérations moléculaires des cancers du sein : applications cliniques et nouveaux outils d'analyse. *La revue de médecine interne* 26 (2005) 470–478.
39. KILGORE AR. The incidence of cancer in the second breast. *JAMA* 1921; 77:454-7.
40. HAAGENSEN CD. *Diseases of the Breast*, 2nd EDN. Saunders: Philadelphia, 1971.
41. CHAUDRY M.A., MILLIS R.R., HOSKINS F.O.L. Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Breast J Surg*, 1984, 71: 711-714.
42. EVGENY N, IMYANITOV, KAIDO P. Molecular pathogenesis of bilateral breast cancer N.N. Petrov Institute of Oncology, St.-Petersburg, Russia Received 20 August 2002; accepted 27 August 2002.

43. LUKAS SCHWENTNER, REGINE WOLTERS. Survival of patients with bilateral versus unilateral breast cancer and impact of guideline adherent adjuvant treatment: A multi-centre cohort study of 5292 patients. *The Breast* 2011.
44. BAILLEY MJ, ROYCE C. Bilateral carcinoma of the breast. *Br J Surg* 1980; 67:514-6.
45. FRACCHIA AA, ROBINSON D. Survival in Bilateral Breast Cancer. *Cancer* 1985; 55:1414-21.
46. POMERNTZ RA, MURAND T. Bilateral breast cancer. *Am Surg* 1989;55:441.
47. DE LA ROCHEFORDIERE A, ASSELAIN B, SCHOLL S. Simultaneous bilateral breast carcinomas: a retrospective review of 149 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30:35-41.
48. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer* 2000; 88 (12):2739-50.
49. Marpeau a, P.-Y. Ancel b, M. Antoine .Cancers du sein bilatéraux synchrones : facteurs de risque, diagnostic, histologie, traitement. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 35-44.
50. Pollex T, Heard E. Recent advances in X-chromosome inactivation research. *Curr Opin Cell Biol.* 2012 Nov 8. pii: S0955-0674(12)00170-6. doi: 10.1016/j.ceb.2012.10.007.
51. Noguchi, K. Motomura, H. Inaji, S. Imaoka, H. Koyama, Differentiation of primary and secondary breast cancer with clonal analysis, *Surgery* 115 (1994) 458-462.
52. Banelli, I. Casciano, A. Di Vinci, B. Gatteschi, A. Levaggi, F. Carli. Pathological and molecular characteristics distinguishing contralateral metastatic from new primary breast cancer. *Annals of Oncology* 21: 1237-1242, 2010.

53. A. Shibata, Y.C. Tsai, M.F. Press, B.E. Henderson, P.A. Jones, R.K. Ross, Clonal analysis of bilateral breast cancer, *Clin. Cancer Res.* 2 (1996) 743–748.
54. M. Stenmark-Askmal, M. Gentile, S. Wingren, O. Stahl. Protein accumulation and gene mutation of p53 in bilateral breast cancer, South-East Sweden Breast Cancer Group, *Acta Oncol.* 40 (2001) 56–62.
55. E. Janschek, D. Kandioler-Eckersberger, C. Ludwig, S. Kappel. Contralateral breast cancer: molecular differentiation between metastasis and second primary cancer, *Breast Cancer Res. Treat.* 67 (2001) 1–8.
56. Tavassoli FA, Deville P. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, Pathology and Genetics of Tumors of these Breast and Female Genital Organs. IAPS Press; 2003.
57. Pfeifer JD. Molecular testing in surgical pathology. Philadelphia:Lippincott Williams and Wilkins; 2006.
58. E.N. Imyanitov, E.N. Suspitsin, Concordance of allelic imbalance profiles in synchronous and metachronous bilateral breast carcinomas, *Int. J. Cancer* 100 (2002) 557–564.
59. Reda S Saad<sup>1</sup>, Krista L. Denning<sup>1</sup>, Sydney D Finkelstein<sup>2</sup> Diagnostic and prognostic utility of molecular markers in synchronous bilateral breast carcinoma. *Modern Pathology* (2008) 21, 1200–1207
60. K Agelopoulos, N Tidow, E Korsching, R Voss, B Hinrichs, B Brandt, W Boecker, H Buerger. Molecular cytogenetic investigations of synchronous bilateral breast cancer. *J Clin Pathol* 2003;56:660–665
61. P.J. Dawson, T. Maloney, P. Gimotty, P. Juneau, H. Ownby, S.R. Wolman, Bilateral breast cancer: one disease or two?, *Breast Cancer Res. Treat.* 19 (1991) 233–244.

62. L. Holmberg, H.O. Adami, A. Ekblom, R. Bergstrom, A. Sandstrom, A. Lindgren, Prognosis in bilateral breast cancer, effects of time interval between first and second primary tumours, *Br. J. Cancer* 58 (1988) 191–194.
63. E.A. Healey, E.F. Cook, E.J. Orav, S.J. Schnitt, J.L. Connolly, J.R. Harris, Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis, *J. Clin. Oncol.* 11 (1993) 1545–1552.
64. D.E. Heron, L.T. Komarnicky, T. Hyslop, G.F. Schwartz C.M. Mansfield, Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease, *Cancer* 88 (2000) 2739–2750.
65. L.A. Newman, A.A. Sahin, J.E. Cunningham. Case-control, study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients, *Cancer* 91 (2001) 1845–1853.
66. A.G. Knudson Jr., Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma, Greene, *Genetics of breast cancer*, Mayo Clin. Proc. 72 (1997) 54–65.
67. M.H. Greene, *Genetics of breast cancer*, Mayo Clin. Proc. 72 (1997) 54–65.
68. Nicoletto, M. Donach, A. De Nicolo, G. Artioli. BRCA-1 and BRCA-2 mutations as prognostic factors in clinical practice and genetic counselling, *Cancer Treat. Rev.* 27 (2001) 295–304.
69. Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium Lancet.* 1994; 8899: 692-5.
70. D.M. Eccles, P. Englefield, M.A. Soulby, I.G. Campbell, BRCA1 mutations in southern England, *Br. J. Cancer* 77 (1998) 2199–2203
71. H. Papelard, G.H. de Bock. Prevalence of BRCA1 in a hospital-based population of Dutch breast cancer patients, *Br. J. Cancer* 83 (2000) 719–724.
72. J. Kollias, S. Man, M. Marafie, K. Carpenter. Loss of heterozygosity in bilateral breast cancer, *Breast Cancer Res. Treat.* 64 (2000) 241–251.

73. Bergthorsson, B. Ejlersen. BRCA1 and BRCA2 mutation status and cancer family history of Danish women affected with multifocal or bilateral breast cancer at a young age, *J. Med. Genet.* 38 (2001) 361–368.
74. Loman, O. Johannsson. Family history of breast and ovarian cancers and BRCA1 and BRCA2 mutations in a population-based series of early-onset breast cancer, *J. Natl. Cancer Inst.* 93 (2001)1215–1223.
75. KOLLIAS J , PINDER S E., DENLEY H E. Phenotypics similarities in bilateral breast cancer. *Breast Cancer*, 2004, 85 (3): 255-261.
76. MARAFIE M., KOLLIAS J., CARPENTER K M. The incidence of BRCA1 and BRCA2 mutations in women with bilateral or early onset (under 35 years) breast cancer. *The Breast*, 1997, 6 (4): 231.
77. PETO J., COLLINS N., BARFOOT R. Prevalence of BRCA1 and BRCA2 gene mutations in patients with early onset breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 1999, 91: 943-949.
78. RONIT C M., PALTIEL ORA. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: A critical review of the literature. *Inter J Cancer*, 2004, 112 (3): 357-364.
79. THOMPSON D., EASTON DF. Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst*, 2002, 94: 1358-1365.
80. T.D. Shafman, S. Levitz, A.J. Nixon. Prevalence of germline truncating mutations in ATM in women with a second breast cancer after radiation therapy for a contralateral tumor, *Genes Chromosomes Cancer* 27 (2000) 124–129.
81. A. Broeks, J.H. Urbanus. ATM-heterozygous germline mutations contribute to breast cancer-susceptibility, *Am. J. Hum. Genet.* 66 (2000) 494–500.

82. Pia Vahteristo, Jirina Bartkova. A CHEK2 Genetic Variant Contributing to a Substantial Fraction of Familial Breast Cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 71:432–438, 2002.
83. Olivia Fletcher, Nichola Johnson, Isabel dos Santos Silva, Outi Kilpivaara. Family History, Genetic Testing, and Clinical Risk Prediction: Pooled Analysis of CHEK2\*1100delC in 1,828 Bilateral Breast Cancers and 7,030 Controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 January; 18(1): 230–234.
84. Rashid MU, Jakubowska A. GENICA Network: German populations with infrequent CHEK2\*1100delC and minor associations with early-onset and familial breast cancer. *Eur J Cancer* 2005, 41:2896–2903.
85. Dufault MR, Betz B. Limited relevance of the CHEK2 gene in hereditary breast cancer. *Int J Cancer* 2004, 110:320–325.
86. De Jong MM, Nolte IM. No increased susceptibility to breast cancer from combined CHEK2 1100delC genotype and the HLA class III region risk factors. *Eur J Cancer* 2005, 41:1819–1823.
87. McInerney NM, Miller N. Evaluation of variants in the CHEK2, BRIP1 and PALB2 genes in an Irish breast cancer cohort. *Breast Cancer Res Treat* 2010, 121:203–210
88. Erdener O, Tulay Canda. P53 mutations in bilateral breast carcinoma. Correlation with Ki-67 expression and the mean nuclear volume. *Cancer Letters* 122 (1998) 101–106.
89. M. Safal, E.E. Lower, P.O. Hasselgren. Bilateral synchronous breast cancer and HER-2/neu overexpression, *Breast Cancer Res. Treat.* 72 (2002) 195–201.
90. K. Matsuo, T. Fukutomi, H. Tsuda. Differences in estrogen receptor status; HER2, and p53 comparing metachronous bilateral breast carcinoma, *J. Surg. Oncol.* 77 (2001) 31–34.

91. K. Matsuo, T. Fukutomi. Histological grade, p53, HER2 and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma, *Breast Cancer* 9 (2002) 127–133.
92. Adem C, Soderberg CL. Microsatellite instability in hereditary and sporadic breast cancers. *Int J Cancer* 107:580–582.
93. Anbazhagan R, Fujii H (1999) Microsatellite instability is uncommon in breast cancer. *Clin Cancer Res* 5:839–844.
94. K. Hemminki, C. Granstrom, Morphological types of breast cancer in family members and multiple primary tumours: is morphology genetically determined? , *Breast Cancer Res.* 4 (2002) R7.
95. Seitz S, Wassmuth P, Plaschke J. Identification of microsatellite instability and mismatch repair gene mutations in breast cancer cell lines. *Genes Chromosomes Cancer* 37:29–35
96. Siah SP, Quinn DM, Bennett GD, Casey G, Flower RL, Suthers G, Rudzki Z (2000) Microsatellite instability markers in breast cancer: a review and study showing MSI was not detected at 'BAT 25' and 'BAT 26' microsatellite markers in early-onset breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 60:135– 142.
97. Ekatherina Sh. Kuligina · Maxim Yu. Grigoriev · Evgeny N. Suspitsin · Microsatellite instability analysis of bilateral breast tumors suggests treatment-related origin of some contralateral malignancies. *J Cancer Res Clin Oncol* (2007) 133:57–64
98. D.T. Kiang, B.J. Kennedy, D.C. Snover, Biological and histological characteristics of simultaneous bilateral breast cancer, *Lancet* 2 (1980) 1105–1107.



99. Coradini D, Oriana S, Mariani L, Miceli R, Bresciani G. Is steroid receptor profile in contralateral breast cancer a marker of independence of the corresponding primary tumour? *Eur J Cancer* 1998; 34:825–30.
100. I.I. Wistuba, G.E. Tomlinson, C. Behrens, A. Virmani, J. Geradts, J.L. Blum, J.D. Minna, A.F. Gazdar, Two identical triplet sisters carrying a germline BRCA1 gene mutation acquire very similar breast cancer somatic mutations at multiple other sites throughout the genome, *Genes Chromosomes Cancer* 28 (2000) 359–369.
101. L. Delgado, G. Fernandez, A. Gonzalez. Hereditary breast cancer associated with a germline BRCA2 mutation in identical female twins with similar disease expression, *Cancer Genet. Cytogenet.* 133 (2002) 24–28.
102. Erben P, Nowak D, Sauer C. Molecular analysis of desmoid tumors with a high-density single-nucleotide polymorphism array identifies new molecular candidate lesions. *Onkologie.* 2012; 35(11):684–9.
103. E.N. Suspitsin, M.Y. Grigoriev. Distinct prevalence of the type CYP19 delta3 (TTTA)<sub>7</sub> allele in premenopausal versus postmenopausal breast cancer patients, but not in control individuals, *Eur. J. Cancer* 38 (2002) 1911–1916.
104. E.S. Kuligina, A.V. Togo. CYP17 polymorphism in the groups of distinct breast cancer susceptibility: comparison of patients with the bilateral disease vs. monolateral breast cancer patients vs. middle-aged female controls vs. elderly tumor-free women, *Cancer Lett.* 156 (2000) 45, 50.
105. E.N. Suspitsin, K.G. Buslov. Evidence against involvement of p53 polymorphism in breast cancer. predisposition. *Int. J. Cancer* submitted.
106. Bologna NG, Schapire AL, Palatnik JF. Processing of plant microRNA precursors. *Brief Funct Genomics.* 2012 Nov 11.

107. Aglaya G. Iyevleva • Ekatherina Sh. High level of miR-21, miR-10b, and miR-31 expression in bilateral vs. unilateral breast carcinomas. *Breast Cancer Res Treat* (2012) 131:1049–1059.
108. EL HANCHI Z., BERRADA R., FADLI A., FERHATI D., BRAHMI R., BAYDADA A., KHARBACH A., CHAOUI A. Cancer du sein bilatéral. Incidence et facteur de risque • *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*, 2004, 32 ( 2 ) : 128-134.
109. Hector D. Vuoto, MD, Alejandra M. Bilateral breast carcinoma: clinical characteristics and its impact on survival. *The Breast Journal*, Volume 16 Number 6, 2010 625–632.
110. Fontaine F, Contesso G, Mouriesse H. Bilatéralisation des cancers du sein. *Bull Cancer* 1985;72(2):127–38.
111. Roudiboux MA, Helvie MA, Lai NE. Bilateral Breast Cancer: Early Detection with Mammography. *Radiology* 1995; 196:427–31.
112. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW. Contralateral breast carcinoma: assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) patients with 20-year follow-up. *Surgery* 1989; 106:904–10.
113. STERNS E., FLETCHER WA. Bilateral cancer of the breast: a review of clinical histologic, and immunohistologic characteristics. *Surgery*, 1991, 110 (4) : 617-622.
114. URBAN JA., PAPCHRISTOU D., TAYLOR J. Bilateral breast cancer : biopsy of the opposit breast. *Cancer*, 1977, 40 : 1968-1973.0.
115. Al-Jurf AS, Jochimsen PR, Urdaneta LF, et al: Factors influencing survival in bilateral breast cancer. *J Surg Oncol* 16:343–348, 198.

116. Renz DM, Böttcher J, Baltzer PA. The contralateral synchronous breast carcinoma: a comparison of histology, localization, and magnetic resonance imaging characteristics with the primary index cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 120(2):449.
117. GULAY H., HAMALOGLER E., ORHAN B., HUSNU A G. Bilateral breast carcinoma: 28 years experience. *World J Surg*, 1990, 14 : 529-534.
118. CARMICHAEL A. R., BENDALL S., LOCKERBIE L., PRESCOTT R., BATES T. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilatéral tumors. *European Journal of Surgical Oncology*, 2002, 8 (4): 388-391.
119. DEO S.V.S., SHRIDHAR J., RAINA V. Therapeutic Controversies in Bilateral Breast Cancer .*Clinical Oncology*, 2003, 15 (5) : 298.
120. JOBSEN J, VAN DER PALEN J., ONG F.Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence• *The Breast*,2003, 12 (2) : 83-88.
121. Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Sasaki F, Todo S.The impact of bilateral breast cancer on the prognosis of breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer. 2005; 12(3):196-202.
122. Gogas J, Markopoulos CH, Skandalakis P. Bilateral Breast Cancer. *The American Surgeon* 1993; 59:733-5.
123. SLACK NH., BROSS IDJ.Experiences with bilateral primary carcinome of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, 1973, 136 : 433-440.
124. Sasco AJ, Lowenfels AB, Pasker-de Jong P. Review article: epidemiology of male breast cancer. A meta-analysis of published case-control studies and discussion of selected aetiological factors. *Int J Cancer* 1993; 53(4):538-49.
125. Woo-Young Sun, Ki-Hyeong. Synchronous Bilateral Male Breast Cancer: A Case Report. *Journal of Breast Cancer* 2012 June ; 15(2) : 248-251

126. GIORDANO SH., COHEN DS. BUZDAR AU. Breast cancer in men. A population based study. *Cancer*, 2004, 101: 51-57.
127. MELENHORST J., VAN BERLO C L., NIJHUIS P H. Simultaneous bilateral breast cancer in a male: a case report and review of the literature. *Acta Chir Belg*, 2005, 105 (5): 531-532.
128. MOORE MP. Male breast cancer. *Cancer*, 1996: 859-863.
129. Tunon de Lara, G. Goudy. Cancers du sein chez l'homme : à propos de 52 cas pris en charge à l'institut Bergonié de Bordeaux entre 1980 et 2004. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 36 (2008) 386-394.
130. Yaman E, Ozturk B, Coskun U, Buyukberber S, Kaya AO, Yildiz R, et al. Synchronous bilateral breast cancer in an aged male patient. *Onkologie* 2010;33:255-8.
131. Lambley J, Maguire E, Yin Lam K. Synchronous bilateral breast cancer in an elderly man. *Breast J* 2005; 11:153.
132. Hoque HM, Kothari A, Hamed H, Fentiman IS. Synchronous bilateral breast cancer in a patient with Klinefelter's syndrome. *Int J Gen Med* 2010; 3:19-21.
133. Hirose Y, Sasa M, Bando Y, Hirose T, Morimoto T, Kurokawa Y, et al. Bilateral male breast cancer with male potential hypogonadism. *World J Surg Oncol* 2007;5:60.
134. Qureshi K, Athwal R, Cropp G, Basit A, Adjogatse J, Bhogal RH. Bilateral synchronous ductal carcinoma in situ in a young man: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2007; 7:710-2.
135. Merviel , O. Jouvance, P. Naepels. Existe-t-il encore des facteurs de risque de survenue d'un cancer du sein ? *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 39 (2011) 486-490.

136. ERIC S., HUNGNESS MD., MALEK S., ELIZABETH A et al. Bilateral synchronous breast cancer: Mode of detection and comparison of histologic features between the 2 breasts. *Surgery*, 2000, 128 : 702-707.
137. CHEN Y., THOMPSON W., SEMENCIW R et al.  
Epidemiology of contralateral breast cancer.  
*Cancer Epidemiol Biomarkers*, 1999, 8 : 855-861.
138. ANASTASIADIS PG., LIBERIS VA., KOUTLAKI NG., SKAPHIDA PG.  
Incidence and detection of controlateral breast cancer. *Breast J*, 2000, 6(3): 178-82
139. ANTHONY P.P. Bilateral synchronous breast cancer: A population-based study of characteristics, method of detection, and survival. *Surgery*, 2003,133 (4) : 383-389.
140. Mc PHERSON K., STEEL C M., DIXON JM. Breast cancer- epidimiology, risk factors, and genetics .*BMJ*, 2000, 321 (7261): 624-628.
141. 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
142. 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.
143. 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.
144. Anderson DE, Badzioch MD. Bilaterality in Familial Breast Cancer Patients. *Cancer* 1985;56:2092-8.

145. Polednak AP. Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection and survival. *Surgery* 2003; 133:383–9.
146. 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; 101:905–12.
147. BONADONA V., LASSET C. Prédipositions héréditaire au cancer du sein : après BRCA1 et BRCA2, quel(s) autre(s) gène(s)? *Bull Cancer*, 2003, 90 : 587-594.
148. FUENTE C., PISON J A., LOPEZ F., ALONSO M et al. Bilateral breast cancer .*International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2000, 7.
149. HEMMINKI K., VAITINNEN P. Familial risks in second primary breast cancer based on a family cancer database *European Journal of Cancer*, 1999, 35 (3) : 455-458
150. HILL C E., HARRIS E E., HWANG W., SOLIN L J. Twenty-Year Incidence and Patterns of Contralateral Breast Cancer After Breast Conservation Treatment *Intern J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005, 63 (1): S238
151. KOMARNICKY L T., GORDON F. Bilateral breast cancer: An evaluation of risk factors and outcome • *Inter J Radiat Oncol BiolPhys*, 1996, 36 (1) : 273.
152. KELLY A., VIVEK G., LAVINA L. Prophylactic bilateral mastectomy. *American Cancer Society*, 2002.
153. Slattery ML, Kerber RA. A comprehensive evaluation of family history and breast cancer risk. The Utah population database. *JAMA* 1993; 270:1563–8.
154. Anderson DE, Badzioch MD. Bilaterality in Familial Breast Cancer Patients. *Cancer* 1985; 56:2092–8.
155. Harris RE, Lynch HT, Guirgis HA. Familial breast cancer: Risk to the controlateral breast. *J Natl Cancer Inst* 1978; 60:955–60.

156. RONIT C M., PALTIEL ORA. Prevention of breast cancer in women who carry BRCA1 or BRCA2 mutations: A critical review of the literature. *Inter J Cancer*, 2004, 112 (3): 357-364.
157. Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. The genetic epidemiology of second primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136:937-48.
158. Yan-Xia Shi · Qing Xia · Rou-Jun Peng · Comparison of clinicopathological characteristics and prognoses between bilateral and unilateral breast cancer *J Cancer Res Clin Oncol* (2012) 138:705-714.
159. ELIZABETH A., JOSHUA D., ELLENHOM I., LAWRENCE D. Contralateral prophylactic mastectomy improves the outcome of selected patients undergoing mastectomy for breast cancer. *The American Journal of Surgery*, 2000, 180 ( 6 ) : 439-445
160. Brillaud , Tunon de Lara. Maladie de Hodgkin et cancer du sein : une association pour quelles patientes ? A propos d'une série de l'institut Bergonié  
Hodgkin's disease and breast cancer: For which patients is there an association? A series from Institut ,2011.
161. Aisenberg AC, Finkelstein DM, Donpke KP, Boivin JF, Willet CG. High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease. *Cancer* 1997;79: 1203-10.
162. Hancock SL, Tucker MA, Hoppe RT. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:25-31
163. CUTULI B., DE LA ROCHEFORDIERE A., BOREL C et al. Cancer du sein bilatéral après maladie de Hodgkin. Particularités clinico- histologiques et possibilités thérapeutiques: analyse de 13 cas. *Cancer/Radiothérapie*, 1997, 1 (4) : 300-306.

164. Broeks A, Braaf LM, Wessels LF, van de Vijver M, De Bruin ML, Stovall M, et al. Radiation-associated breast tumors display a distinct gene expression profile. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 76:540–7.
165. FISHER B., CANSTANTINO JP., REDMOND CK. Tamoxifene for prevention of breast cancer. *J Nat Cancer Inst*, 1998, 90 : 1371-1388.
166. ROBSON M. Tamoxifen for primary breast cancer prevention in *BRCA* heterozygotes . *European Journal of Cancer*, 2002, 38 (6) : 18-19.
167. Oxford, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351:1451—67.
168. ATAC Trialists' group. Arimidex, tamoxifen alone or in combination: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 2002; 359:2131—9.
169. B.I.G. 1-98 Collaborative group. A comparison of Letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747—57.
170. Chopier, N. Chabbert-Bufferet, R. Rouzier. Femmes à haut risque de cancer mammaire : vers des unités et réseaux de surveillance. *Imagerie de la Femme* (2011) 21, 3—1.
171. Stovall M, Smith SA, Langholz BM, (2008) Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 72:1021–1030.
172. Demoor-Goldschmidt, S. Supiot. Cancers du sein après radiothérapie : facteurs de risque et proposition de définition du sein chez la jeune fille prépubère comme organe à risque. *Cancer/Radiothérapie*. Volume 16, Issue 2, April 2012, Pages 140–151.



173. BONADONA V., LASSET C. Prédipositions héréditaire au cancer du sein : après BRCA1 et BRCA2, quel(s) autre(s) gène(s). Bull Cancer , 2003, 90 : 587-594.
174. CLEMONS M., GOSS P. Eostrogen and the risk of breast cancer. N Engl J Med, 2001, 344 : 276-285 .
175. Hartman M, Czene K, Reilly M, et al: Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. J Clin Oncol 25:4210-4216, 2007.
176. Mc PHERSON K., STEEL C M., DIXON JM. Breast cancer epidimiology, risk factors, and genetics BMJ, 2000, 321 (7261): 624-628.
177. Senofsky GM, Wanebo HJ. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients treated for primary breast cancer? Cancer 1986; 57:597-602.
178. N MURPHY T J., HANAU CA. Bilateral breast carcinoma : mammographic and histologic correlation. Radiology, 1995, 195 (3) : 617-621.
179. . RISSANEN T J., MAKARAINEN HP., LINDHOLM EL. Mammography and ultrasound in the diagnosis of contolateral breast cancer. Radiology, 1995, 36 (4): 358-366.
180. Kriege M, Brekelmans CT. Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. N Engl JMed 2004; 351:427-37.
181. Del Turco MR, Palli D, Cariddi A. For the National Research Council Project on breast cancer follow-up. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. J Am Med Assoc 1994;271:1593-7.
182. A.G. Horo, O. Acker, Roussel, H. Marret, G. Body. Devenir du sein controlatéral après reconstruction mammaire pour carcinome. Gynécologie Obstétrique & Fertilité 40 (2012) 88-92.

183. Gajalakshmi CK, Shantaa V, Hakamab M. Factors for contralateral breast cancer in Chennai (Madras), India Chittukadu K. *Int J Epidemiol* 1998; 27:743–50.
184. Kollias J, Ellis IO, Elston CW. Clinical and histological predictors of contralateral breast cancer Blamey. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:584 9.
185. Claus EB, Stowe M, Carter D, Holford T. The risk of a contralateral breast cancer among women diagnosed with ductal and lobular breast carcinoma in situ: data from the Connecticut Tumor Registry. *Breast* 2003; 12(6):451–6.
186. Swain SM, Wilson JW, Mamounas EP. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:516–23.
187. DE LA ROCHEFORDIERE A., MOURET-FOURME E., BROET P et al. Metachronous controlateral breast cancer as first event of relaps. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1996, 36 (3) : 615-621.
188. Xiang G, Fisher GS, Emami B. Risk of second primary cancer in the contralateral breast in women treated for early-stage breast cancer: a population-based study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2003;56:1038–45.
189. PRESMAN PETER I. Selective biopsy of the opposit breast. *Cancer*, 1986, 57: 577-58.
190. Webber BL, Heise H, Neifeld JP, Costa J. Risk of subsequent contralateral breast carcinoma in a population of patients with in-situ breast carcinoma. *Cancer* 1981; 47(12):2928–32.
191. DAVID H., KIM G. Bilateral breast carcinoma: Results with breast conservation therapy and a comparison with bilateral mastectomy • *Inter. J*, 1996, 36 ( 1 ) : 273.

192. Veronesi U, De Palo G, Marubini E, Costa A. Randomized trial of Fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:1847—56.
193. LESSER M., ROSEN PP., KINNE DW. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surger*, 1982, 91 (2) : 234-240.
194. Tardivon \*, A. Athanasiou, L. Ollivier, S. Neuenschwander. Mise au point sur la place de l'IRM dans le bilan initial du cancer du sein localisé. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 35 (2007) 457-463.
195. Murphy TJ, Conant EF, Hanau CA, Ehrlich SM, Feig SA. Bilateral breast carcinoma: mammographic and histologic correlation. *Radiology* 1995; 1 10: 617-622.
196. Hall, A.J.Evans, J.Kollias, Bilateral breast carcinomas: do they have similar mammographic features? The Breast Team, Nottingham City Hospital, *Clinical Radiology* (1999) 54,434-437.
197. 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.
198. Drew P, et al. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the breast is superior to triple assessment for the pre-operative detection of multifocal breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999; 5:599-608.
199. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292:1317-25.
200. Pressman PI. Selective biopsy of the opposite breast. *Cancer* 1986; 57:577-80.
201. Staren ED, Robinson DA, Wit TR, Economou SG. Synchronous, bilateral mastectomy. *J Surg Oncol* 1995; 59:75-9.

202. Warner E, Messersmith H, Causer P, Eisen A, Shumak R, Plewes D. Systematic review: using magnetic resonance imaging to screen women at high risk for breast cancer. *Ann Intern Med* 2008; 148 : 671-9.
203. Hagen AI, Kvistad KA, Maehle L, et al. Sensitivity of MRI versus conventional screening in the diagnosis of BRCA-associated breast cancer in a national prospective series. *Breast* 2007; 16 : 367-74.
204. Warner E, Plewes DB, Hill KA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA* 2004; 292 : 1317-25
205. Gollamudi SV, Gelman RS, Peiro G. Breast-conserving therapy for stage I-II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer* 1997;79(7): 1362-9.
206. Christine Galanta, M. Berlière, Isabelle Leconte, E. Marbaix. Nouveautés dans les facteurs histopronostiques des cancers du sein. *Imagerie de la Femme* (2010) 20, 9—17.
207. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24270 breast cancer cases. *Cancer* 1989; 63:181—7.
208. Quiet CA, Ferguson DJ, Weichselbaum RR, Hellman S. Natural history of node-positive breast cancer: the curability of small cancers with a limited number of positive nodes. *J Clin Oncol* 1996; 14:3105-11.
209. E. Cabbarot .Histoire naturelle du cancer du sein. *Encyclopédie médico-chirurgicale*.865-A-2010.
210. FISHER ER, FISHER B., SASS R., WICKERHAM L. Bilateral breast cancer. *Cancer*, 1984, 54 (12): 3002-3011.
211. Espié M., H. Hocini, C. Cuvier, S. Giacchetti. Cancer lobulaire in situ du sein. Particularités diagnostiques et évolutives M. Centre des maladies du sein, hôpital Saint-Louis. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 33 (2005) 964-969.

212. Y. Ansquer, P. Santulli , C. Colas, M. Jamali. Néoplasies lobulaires intra-épithéliales : hyperplasie lobulaire atypique et cancer lobulaire in situ Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction (2010) 39, 91—101.
213. Newman W. Lobular carcinoma of the female breast: report of 73 cases. Ann Surg 1966; 164:305–14.
214. Lewison EF, Finney GG. Lobular carcinoma in situ of the breast. Surg Gynecol Obstet 1968; 126:1280–6.
215. Haagensen CD, Lane N, Lattes R, Bodian C. Lobular neoplasia (so-called lobular carcinoma in situ) of the breast. Cancer 1978; 42:737–69.
216. Urban JA. Biopsy of the "normal" breast in treating breast cancer. Surg Clin North Am 1969;49:291–301.
217. Rosen PP. Lobular carcinoma in situ and atypical lobular hyperplasia. In: Breast Pathology. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 507–44.
218. Hutter RVP, Foote FW. Lobular carcinoma in situ of the breast. Cancer 1969;24:1081–5.
219. Giordano JM, Klopp CT. Lobular carcinoma in situ: incidence and treatment. Cancer 1973; 31:105–9.
220. Salvadori B, Bartoli C, Zurrida S. Risk of invasive cancer in women with lobular carcinoma in situ of the breast. Eur J Cancer 1991; 27(1):35–7.
221. Walt AJ, Simon M, Swanson M. The continuing dilemma of lobular carcinoma in situ. Arch Surg 1992; 127:904–9.
222. Fisher ER, Land SR, Fisher B, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. Cancer 2004; 100(2):238–44.

223. M. Espié, H. Hocini, C. Cuvier, S. Giacchetti. Cancer lobulaire infiltrant du sein : particularités diagnostiques et évolutives. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité* 34 (2006) 3-7.
224. Frykberg ER. Lobular Carcinoma In Situ of the Breast. *Breast J* 1999;5(5):296-303.
225. Yeatman TJ, Lyman GH, Smith SK, Reintgen DS. Bilaterality and recurrence rates for lobular breast cancer: considerations for treatment. *Ann Surg Oncol* 1997; 4(3):198-202.
226. Matsuo K, Fukutomi T, Akashi-Tanaka S, Hasegawa T, Tsuda H. Histological grade, p53, HER2 and hormone receptor status of synchronous bilateral breast carcinoma. *Breast Cancer* 2002; 9:127-33.
227. Coradini D, Oriana S, Mariani L, Miceli R, Bresciani G, Marubini E, et al. Is steroid receptor profile in contralateral breast cancer a marker of independence of the corresponding primary tumour? *Eur J Cancer* 1998; 34:825-30.
228. Jasneet Singh Bhullar, M.D., M.S.\*, Amruta Unawane, M.D. Receptor changes in metachronous breast tumors-our experience of 10 years. *The American Journal of Surgery* (2012) 203, 405-409.
229. Jocelyne Chopiera, Roman Rouzier. Cancer du sein découvert pendant la grossesse : particularités cliniques et diagnostiques. *Imagerie de la Femme* (2009) 19, 240-246.
230. D. Dequanter, D. Hertens, I. Veys, J.M. Nogaret. Mise au point : cancer du sein et grossesse. *Revue de la littérature. Gynécol Obstét Fertil* 2001 ; 29 : 9-14
231. P.L. GIACALONE, F. LAFFARGUE. CANCER DU SEIN EN COURS DE GROSSESSE. LES DIFFICULTÉS DE LA PRISE EN CHARGE. *J. Le Sein*, 2004, t. 14, n° 2, pp. 153-157

232. Litton JK, Theriault RL, Gonzalez-Angulo AM. Breast cancer diagnosis during pregnancy. *Womens Health* 2009;5:243—9.
233. Recommandations de l'Institut National du Cancer, Inca, Juillet 2012. e-cancer.fr.
234. Fisher B, Bryant J, Dignam JJ et al. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol* 2002; 20:4141–4149.
235. Newman LA. Current issues in the surgical management of breast cancer: a review of abstracts from the 2002 San Antonio Breast Cancer Symposium, Society of Surgical Oncology annual meeting, and the American Society of Clinical Oncology meeting. *Breast J* 2004; 10 Suppl 1:S22–S25.
236. J. Saglier. Le cancer du sein non métastatique. Mise au point. *J Chir* 2005,142, N°6 •
237. NOS C., FITOUSSI A., BOURGEOIS D., CLOUGH KB. La chirurgie du creux axillaire en 1998. *Cancer/Radiothérapie*, 1998, 2 (5) : 475-481.
238. - J.-B. Oliviera, J.-L. Verhaeghe, M. Butarelli, F. Marchala, G. Houvenaeghel. Anatomie fonctionnelle du drainage lymphatique du sein : apport de la technique du lymphonoeud sentinelle. *Annales de chirurgie* 131 (2006) 608–615.
239. Jean-Claude Horiota, Conny Vrieling, Pierre-Alain Brioschi. Chirurgie de reconstruction et radiothérapie du cancer du sein. *Imagerie de la Femme* (2010) 20, 18—26.
240. J.-S. Frénel, M. Campone. Chimiothérapie des cancers du sein non métastatiques : état des lieux en 2010. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39S, F79—F84.

241. Alix-Panabieres C, Riethdorf S, Pantel K. Circulating tumor cells and bone marrow micrometastasis. *Clin Cancer Res* 2008;14:5013—21.
242. Fisher B, et al. Surgical adjuvant chemotherapy in cancer of the breast: results of a decade of cooperative investigation. *Ann Surg* 1968; 168:337—56.
243. Bonadonna G, et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N Engl J Med* 1976;294:405—10.
244. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998; 352:930—42.
245. Bria E, et al. Benefit of taxanes as adjuvant chemotherapy for early breast cancer: pooled analysis of 15,500 patients. *Cancer* 2006; 106:2337—44.
246. De Laurentiis M, et al. Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:44—53.
247. Fisher B, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifennonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J Clin Oncol* 1990; 8:1483—96.
248. Fisher B, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19:931—42.



249. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005; 365:1687—717.
250. Martin M, et al. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i. v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann Oncol* 2003; 14:833—42.
251. Fumoleau P, et al. Randomized trial comparing six versus three cycles of epirubicin-based adjuvant chemotherapy in premenopausal, node-positive breast cancer patients: 10-year follow-up results of the French Adjuvant Study Group 01 trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:298—305.
252. S. Aebi<sup>1</sup>, T. Davidson, G. Gruber F. Cardoso. On behalf of the ESMO Guidelines Working Group Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up . Clinical practice guidelines. *Annals of Oncology* 22 (Supplement 6): vi12–vi24, 2011.
253. Sinclair S, Swain SM. Primary systemic chemotherapy for inflammatory breast cancer. *Cancer* 2010; 116(11 Suppl.): 2821—8.
254. Cristofanilli M, et al. Paclitaxel improves the prognosis in estrogen receptor negative inflammatory breast cancer: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *Clin Breast Cancer* 2004; 4:415—9.
255. Specht J, Gralow JR. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009; 19: 222—8.

256. Lerebours. Traitements néoadjuvants du cancer du sein : marqueurs géno- et phénotypiques de la réponse thérapeutique et du pronostic. *Pathologie Biologie* 54 (2006) 209–214.
257. Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1673—84.
258. Costa RB et al. Efficacy and cardiac safety of adjuvant trastuzumab-based chemotherapy regimens for HER2-positive early breast cancer. *Ann Oncol* 2010.
259. B. Cutuli .Radiothérapie des cancers du sein en 2012 : quelles stratégies ? *Cancer/Radiothérapie* 16 (2012) 493–502.
260. Wapnir IL, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Anderson SJ, Julian TB, et al. Long-term outcomes of invasive ipsilateral breast tumor recurrences after lumpectomy in NSABP B-17 and B-24 randomized clinical trials for DCIS. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:478–88.
261. Groupe de travail Inca-SFSPM. Cancer du sein in situ. Boulogne-Billancourt: Institut national du cancer (Inca) Disponible à l'adresse: [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr)
262. Early Breast Cancer Trialist Collaborative group (EBCTCG). Overview of the randomized trials of radiotherapy in ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst Monog* 2010; 2010:162–77.
263. Early Breast Cancer Trialist Collaborative Group (EBCTCG). Effect of radiotherapy after breast conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: metat-analysis of individual patient data for 10801women in 17 randomized trials. *Lancet* 2011;378:771–84.

264. Fourquet A, Cutuli B, Luporsi E, Mauriac L, Garbay JR, Giard S, et al. Standards, options et recommandations 2001 pour la radiothérapie des patientes atteintes d'un cancer du sein infiltrant non métastatique, mise à jour. *Cancer-Radiother* 2002; 6:238–58.
265. Recht A, Solin LJ. Breast conserving surgery and radiotherapy in earlystage breast cancer: the importance of local control. *Semin Radiat Oncol* 2011; 21:3–9.
266. Whelan TJ, Pignol JP, Levine MN, Julian JA, Mackenzie R, Parpia S. Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:513–20.
267. T. Delozier. Hormonothérapie du cancer du sein. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* (2010) 39S, F71—F78.
268. Sainsbury R. Ovarian ablation as a treatment for breast cancer. *Surg Oncol* 2003; 12:241—50.
269. Featherstone C, Harnett AN, Brunt AM. Ultrasound localization of the ovaries for radiation-induced ovarian ablation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1999; 11:393—7.
270. Leung SF, Tsao SY. Ovarian ablation failures by radiation: a comparison of two dose schedules. *Br J Radiol* 1991; 64:537—8.
271. Kaufmann M, Schmid H, Kiesel L, Klinga K. Therapy with gonadotropin releasing hormone agonists (zoladex) in premenopausal females with metastatic breast cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988; 48:528—32.
272. Bundred N. Preclinical and clinical experience with fulvestrant (Faslodex) in postmenopausal women with hormone receptor-positive advanced breast cancer. *Cancer Invest* 2005; 23:173—81.

273. Howell A, Phippen J, Elledge RM, et al. Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma: a prospectively planned combined survival analysis of two multicenter trials. *Cancer* 2005; 104:236–9.
274. Goldhirsch A, W. C. Wood. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology* Advance Access published June 27, 2011.
275. Hislop TG, Elwood JM, Coldman AJ. Second primary cancer of the breast: incidence and risk factors. *Br J Cancer* 1984; 49:79–85.
276. Leis HP. Selective, Elective, Prophylactic Contralateral Mastectomy. *Cancer* 1971;28:956–61.
277. Pujol H. Prévenir le cancer du sein. *Journal le sein* 2000;9:235–6.
278. Egan RL. Bilateral breast carcinomas: role of mammography. *Cancer* 1976;38:931–8.
279. LAWRENCE J. SOLIN, M.D., BARBARA L. FOWBLE, M.D., BILATERAL BREAST CARCINOMA TREATED WITH DEFINITIVE IRRADIATION. *Inf. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 17, pp. 263–27 I.1989.
280. DE LA ROCHEFORDIERE A., ABNER A., SILVER B., VICINI F. Are cosmetic results following conservative surgery and radiation therapy for early breast cancer dependent on technique?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1991, 23: 925–931.
281. Verkooijen HM, Chatelain V, Fioretta G, Vlastos G, Rapiti E, Sappino AP, Bouchardy C, Chappuis PO (2007) Survival after bilateral breast cancer: results from a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 105:347–357.
282. Schmid SM, PfeVerkorn C, Myrick ME, Viehl CT, Obermann E, Schötzau A, GÜth U (2011) Prognosis of early-stage synchronous bilateral invasive breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 37:623–628.

283. Irvine T, Allen DS, Gillett C, Hamed H, Fentiman IS (2009) Prognosis of synchronous bilateral breast cancer. *Br J Surg* 96:376–380
284. Abdalla I, Thisted RA, Heimann R (2000) The impact of contralateral breast cancer on the outcome of breast cancer patients treated by mastectomy. *Cancer* 6:266–272.
285. Nichol AM, Yerushalmi R, Tyldesley S, Lesperance M, Bajdik CD, Speers C, Gelmon KA, Olivotto IA (2011) A case-match study comparing unilateral with synchronous bilateral breast cancer outcomes. *J Clin Oncol* Nov 21.
286. Brenner H, Engelsmann B, Stegmaier C, Ziegler H (1993) Clinical epidemiology of bilateral breast cancer. *Cancer* 72:3629–3635
287. Schwentner L, Wolters R, Wischnewsky M, (2011) Survival of patients with bilateral versus unilateral breast cancer and impact of guideline adherent adjuvant treatment: a multi-centre cohort study of 5292 patients. *Breast* Sep 24.
288. Vuoto HD, García AM, Candás GB, (2010) Bilateral breast carcinoma: clinical characteristics and its impact on survival. *Breast J* 16:625–632
289. Beckmann KR, Buckingham J, Craft P, Dahlstrom JE, Zhang Y, Roder D, Stuart-Harris R (2011) Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort. *Breast* 20:158– 164.
290. Kuo WH, Yen AM, Lee PH, (2006) Incidence and risk factors associated with bilateral breast cancer in area with early age diagnosis but low incidence of primary breast cancer: analysis of 10-year longitudinal cohort in Taiwan. *Breast Cancer Res Treat* 99:221–228
291. Mose S, Adamietz IA, Thilmann C, (1997) Bilateral breast carcinoma versus unilateral disease. Review of 498 patients. *Am J Clin Oncol* 20:541–545.

292. Kheirelseid EA, Jumustafa H, Miller N, Curran C, Sweeney K, Malone C, McLaughlin R, Newell J, Kerin MJ (2011) Bilateral breast cancer: analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat* 126:131–140.
293. Diaz R, Munarriz B, Santaballa A, Palomar L, Montalar J (2010) Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience. *Med Oncol* Dec 31.
294. Harrington SW: Results of surgical treatment of unilateral carcinoma of breast in women. *JAMA* 148:1007–1011, 1952.
295. Levi F, Randimbison L, Te VC, et al: Prognosis of bilateral synchronous breast cancer in Vaud, Switzerland. *Breast* 12:89–91, 2003.
296. Skowronek J, Piotrowski T (2002). Bilateral breast cancer. *Neoplasma* 49:49–54.
297. Gustafsson A, Tartter PI, Brower ST, Lesnick G (1994) Prognosis of patients with bilateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 178:111–116.
298. Hartman M, C zene K, Reilly M, et al: Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol* 25:4210–4216, 2007.
299. HUSSAIN S T., GUTI G P., PLOWMAN P N. Detection of loco regional recurrence after breast conserving surgery and radiotherapy. *J R Coll Surg Edinb*, 1995, 40 (3): 163–166.
300. REGITNIG P., PLONER F., MADERBACHER M., LAX SF. Bilateral carcinomas of the breast with local recurrence: analysis of genetic relationship of the tumors. *Inter J Cancer*, 2004, 17 (5): 597–602.
301. VERONESI U., PAGANELLI G., VIALO G., GALIMBERTI V., ZURRIDA S. Sentinel lymph node biopsy and axillary dissection in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1999, 91: 368–37.

302. Tuya Pal, MD, and Susan T. Vadaparampil, PhD, MPH. Genetic Risk Assessments in Individuals at High Risk for Inherited Breast Cancer in the Breast Oncology Care Setting. *Cancer Control*. October 2012, Vol. 19, No. 4.
303. The NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines<sup>R</sup>) for Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian. V.1.2012. © 2012 National Comprehensive Cancer Network, [www.NCCN.org](http://www.NCCN.org).

# ANNEXE 1 : Classification avec le système bi-rads de l'American College of Radiology (ACR), proposée par l'Anaes.

ACR 0. Des investigations complémentaires sont nécessaires :

Comparaison avec les documents antérieurs, incidences complémentaires, clichés centrés comprimés, agrandissement de microcalcifications, échographie, etc. C'est une classification « d'attente », qui s'utilise avant que le bilan d'imagerie soit complété et permette une classification définitive. Elle est utilisée en situation de dépistage ou dans l'attente d'un second avis.

ACR 1. Mammographie normale

ACR 2. Il existe des anomalies bénignes ne nécessitant ni surveillance ni examen complémentaire :

- Opacité ronde avec macrocalcifications (adénofibrome ou kyste)
- Ganglion intramammaire
- Opacité(s) ronde(s) correspondant à un/des kyste(s) typique(s) en échographie
- Image(s) de densité grasseuse ou mixte (lipome, hamartome, galactocèle, kyste huileux)
- Cicatrice(s) connue(s) et calcification(s) sur matériel de suture
- Macrocalcifications sans opacité (adénofibrome, kyste, adiponécrose, ectasie canalaire sécrétante, calcifications vasculaires, etc.)
- Microcalcifications annulaires ou arciformes, semi-lunaires, sédimentées, rhomboédriques<sup>6</sup>,
- Calcifications cutanées et calcifications punctiformes régulières diffuses

ACR 3. Il existe une anomalie probablement bénigne pour laquelle une surveillance à court terme est conseillée :

- Microcalcifications rondes ou punctiformes régulières ou pulvérulentes, peu nombreuses, en petit amas rond isolé,
- Petit(s) amas rond(s) ou ovales de calcifications amorphes, peu nombreuses, évoquant un début de calcification d'adénofibrome,
- Opacité(s) bien circonscrite(s), ronde(s), ovale(s) ou discrètement polycyclique(s) sans lobulation, non calcifiée(s), non liquidiennes en échographie,
- Asymétrie focale de densité à limites concaves et / ou mélangée à de la graisse.



ACR 4. Il existe une anomalie indéterminée ou suspecte qui indique une vérification histologique :

- Microcalcifications punctiformes régulières nombreuses et/ou groupées en amas aux contours ni ronds, ni ovales
- Microcalcifications pulvérulentes groupées et nombreuses
- Microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granuleuses, peu nombreuses
- Image(s) spiculée(s) sans centre dense
- Opacité(s) non liquidienne(s) ronde(s) ou ovale(s) aux contours lobulés, ou masqués, ou ayant augmenté de volume
- Distorsion architecturale en dehors d'une cicatrice connue et stable
- Asymétrie(s) ou surcroît(s) de densité localisé(s) à limites convexes ou évolutif(s)

ACR 5. Il existe une anomalie évocatrice d'un cancer :

- Microcalcifications vermiculaires, arborescentes ou microcalcifications irrégulières, polymorphes ou granuleuses, nombreuses et groupées,
- Groupement de microcalcifications quelle que soit leur morphologie, dont la topographie est galactophorique, hormis l'ectasie canalaire secrétante,
- Microcalcifications associées à une anomalie architecturale ou à une opacité,
- Microcalcifications groupées ayant augmenté en nombre ou microcalcifications dont la morphologie et la distribution sont devenues plus suspectes,
- Opacité mal circonscrite aux contours flous et irréguliers,
- Opacité spiculée à centre dense.

## ANNEXE 2 : Classification TNM du cancer du sein, 6e édition, 2002, et stade UICC

Le système TNM distingue le stade clinique pré-thérapeutique noté « cTNM » et le stade anatomopathologique post-chirurgical noté « pTNM ».

Tumeur Primaire (T) :

Tx : la tumeur primitive ne peut pas être évaluée

T0 : la tumeur primitive n'est pas palpable :

Tis : carcinome *in situ*.

Tis (DCIS) : carcinome canalaire *in situ*.

Tis (CLIS) : carcinome lobulaire *in situ*.

Tis (Paget) : maladie de Paget du mamelon sans tumeur sous-jacente.

T1 : tumeur ≤ 2 cm dans sa plus grande dimension.

T1mic : micro-invasion < 1 mm dans sa plus grande dimension.

T1a : 1 mm < tumeur < 5 mm dans sa plus grande dimension.

T1b : 5 mm < tumeur < 1 cm dans sa plus grande dimension.

T1c : 1 cm < tumeur < 2 cm dans sa plus grande dimension.

T2 : 2 cm < tumeur < 5 cm dans sa plus grande dimension.

T3 : tumeur > 5 cm dans sa plus grande dimension.

T4 : tumeur, 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 (y compris peau d'orange) ou ulcération de la peau du sein, ou nodules de perméation situés sur la peau du même sein.

T4c : T4a + T4b.

T4d : cancer inflammatoire.

NB : la maladie de Paget associée à une tumeur est classée en fonction de la taille de la tumeur.

Ganglions lymphatiques régionaux pN :

Nx : l'envahissement des ganglions lymphatiques régionaux ne peut pas être évalué

N0 : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique et absence d'examen complémentaire à la recherche de cellules tumorales isolées.

N0 (i-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, étude immunohistochimique négative (IHC).

N0 (i+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, IHC positive, avec des amas cellulaires <0,2 mm (considéré comme sans métastase ganglionnaire).

N0 (mol-) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire négative (RTPCR : *reverse transcriptase polymerase chain reaction*).

N0 (mol+) : absence d'envahissement ganglionnaire régional histologique, biologie moléculaire positive (RTPCR).

N1mi : micrométastases > 0,2 mm et <2 mm.

N1 : envahissement de 1 à 3 ganglions axillaires ou/et envahissement des ganglions de la CMI détecté sur ganglion sentinelle sans signe clinique.

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.

Métastases à distance (M) :

Mx : renseignements insuffisants pour classer les métastases à distance

M0 : absence de métastases à distance

M1 : présence de métastase(s) à distance

### Classification par stade UICC

Stade 0 : Tis N0 M0

Stade I : T1 N0 M0

Stade IIA : T0 N1 M0 ; T1 N1 M0 ; T2 N0 M0 ;

Stade IIB : T2 N1 M0 ; T3 N0 M0

Stade IIIA : T0 N2 M0 ; T1 N2 M0 ; T2 N2 M0 ; T3 N1 M0 ; T3 N2 M0

Stade IIIB : T4 N0 M0 ; T4 N1 M0 ; T4 N2 M0

Stade IIIC : Tous T N3 M0

Stade IV : Tous T Tous N M1