

ANNEE : 2021

N° : 015

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme national
de spécialité en médecine

Option:

GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE

CANCER DU SEIN BILATERAL SYNCHRONES

Mots clés: Cancer du sein bilatéral synchrone - Génétique - Histologie - Survie

Présenté par:

Dr. ALELLOU Firdaousse

Née le 27 Avril à TAZA

Sous la direction :

Professeur ADIB ABDELHAY FILALI

Année 2021

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué au succès de ma formation et qui m'ont soutenu lors de la rédaction de ce mémoire.

Je voudrais remercier, mon directeur de mémoire M.Filali Adib, professeur de Gynécologie-obstétrique à la maternité des orangers, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je remercie également toute l'équipe pédagogique de la maternité des orangers, Professeur Alami Hassane, Professeur Bezad Rachid, Professeur Tazi Zakia et les intervenants professionnels responsables de ma formation.

Un grand merci à mes parents et mon mari, pour leur soutien constant et leurs encouragements.

ABRÉVÉATIONS

ACR	: the American College of Radiology
ATI	: l'artère thoracique interne
CBSB	: Cancer du sein bilatéraux synchrones
CSBM	: Cancers du sein bilatéraux métachrones
IMC	: Indice de masse corporelle.
IRM	: Imagerie par résonance magnétique.
LH	: Hormone lutéale.
OMS	: Organisation mondiale de santé.
PAM	: plaque aréolo-mamelonnaire
RR	: Risque Relatif.
SB R	: Scarff-Bloom-Richardson
TDM	: Tomodensitométrie.
TDM TAP	: Tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne.
THS	: Traitement hormonal substitutif.
UTDL	: Unité terminale ducto-lobulaire

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Coupe sagittale du sein.....	6
Figure 2: Configuration interne du sein : aspect fonctionnel	9
Figure 3: vascularisation artériel du sein	10
Figure 4: les groupes ganglionnaires du sein.....	11
Figure 5: Etapes d'initiation tumorale	13
Figure 6: Etapes de la tumorigénèse	14
Figure 7: Rôle de l'œstrogène dans la prolifération cellulaire	16
Figure 8: Effet des hormones ovariennes et de leurs antagonistes en fonction du tissu d'origine des cancers chez la femme.....	20
Figure 9: Dissémination vasculaire du cancer	23

I. INTRODUCTION.....	1
II. EPIDEMIOLOGIE	1
1. Incidence	1
2. Facteurs de risque.....	2
2.1. Age de la femme	2
2.2. ATCD familiaux.....	2
2.3. Hérité dans le cancer du sein.....	2
2.4. Les nouveaux facteurs génétiques.....	3
2.5. L'irradiation mammaire	4
III. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE	4
IV. ANATOMIE CHIRURGICALE DU SEIN	5
1. Situation du sein	5
2. Formes et dimensions.....	6
3. Poids et consistance.....	7
4. Moyens de fixité.....	7
5. Configuration du sein	7
5.1. Configuration externe du sein	7
5.2. Configuration interne	8
6. Vascularisation du sein.....	9
6.1. La vascularisation artérielle	9
6.2. Vascularisation veineuse	10
6.3. Les voies lymphatiques (Figure 3).....	10
7. Innervation mammaire	11
V. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN.....	12
1. L'initiation tumorale.....	12
2. Étapes de la progression tumorale.....	13
2.1. États précancéreux.....	14
2.2. Voie lente et voie rapide de la cancérogenèse des cancers du sein.....	14

VI. AGENTS DE LA PROMOTION TUMORALE	15
1. L'État hormonal	15
1.1. L'œstrogène.....	15
1.2. La progestérone	18
2. Contraception hormonale	19
3. Influence de la nutrition	20
VII. INVASION DE L'ORGANISME.....	21
1. Relation entre volume tumoral et pouvoir métastatique.....	22
2. Cascade métastatique	23
VIII. PHYSIOPATHOLOGIE DES CSBS	25
IX. DONNÉES CLINIQUES	26
X. DONNÉES RADIOLOGIQUES	27
XI. PRISE EN CHARGE.....	28
1. Chirurgie.....	28
2. Histologie	29
3. Traitement adjuvant.....	32
XII. Pronostic.....	33
XIII. Survie.....	35
CONCLUSION	36
RESUMES	36
BIBLIOGRAPHIE	36

I. INTRODUCTION

Le cancer du sein bilatéral synchronique est défini par le diagnostic simultané de cancer du sein de façon bilatérale. Pour la majorité d'entre eux, la deuxième tumeur devait être diagnostiquée dans les six mois. Son incidence varie selon les auteurs de 1.5 à 3.5%.

Les femmes qui sont traitées pour un cancer du sein unilatéral sont à haut risque (5 à 7 fois) de développer un nouveau cancer au niveau du sein controlatéral [1-7].

Ce facteur de risque, justifie la surveillance à vie des femmes traitées pour un cancer du sein, par un examen clinique et une mammographie annuelle [2].

La prise en charge thérapeutique des cancers du sein bilatéral synchronique est variable selon les équipes.

La physiopathologie de cette pathologie est discutée. Est ce qu'il s'agit de deux événements successifs d'une même tumeur primitive d'origine monoclonale ou c'est une tumeur primitive indépendante?

Le traitement chirurgical est radical , au lieu d'un traitement conservateur [3]. L'évaluation de l'envahissement du ganglion sentinelle est importante.

II. EPIDEMIOLOGIE

Plusieurs études ont montré les caractéristiques épidémiologiques des patientes présentant un CSBS. L'objectif de ces recherches était de définir une population à risque pour proposer une surveillance ciblée, ou bien carrément un traitement prophylactique.

1. Incidence

Dans la littérature, le taux d'incidence des CSBS varie entre 1,5 et 3,2 % (2).

2. Facteurs de risque

2.1. Age de la femme

En fait, dans la majorité des études récentes et particulièrement celles comparant les CSBS aux cancers du sein unilatéral, le jeune âge et le statut préménopausique ne sont pas considérés comme des facteurs de risque de cancer du sein bilatéral. (3-14)

2.2. ATCD familiaux

Les antécédents familiaux de cancer du sein sont souvent rencontrés chez les patientes qui présentent un cancer du sein bilatéral synchrone. La série de Rochefordière et al. (3) montre que 23 % de patientes ont au moins un antécédent familial de cancer du sein dans sa série de 149 CSBS. Les antécédents familiaux sont considérés par plusieurs auteurs comme un facteur de risque de CSBS (4,5,6). Néanmoins, l'importance de ce facteur est discutée dans les travaux de Newman et al. (4) et Jobsen et al. (5) qui ne distinguent pas les cancers synchrones et métachrones. Les antécédents familiaux ne sont pas plus rencontrés chez les patientes ayant un cancer du sein bilatéral que chez celles ayant un cancer du sein unilatéral. Dans une étude prospective randomisée, the Cancer and Steroid Hormone Study (5) on trouve que le risque de cancer du sein controlatéral est plus élevé chez les femmes ayant un antécédent familial au premier degré et que ce risque est encore plus fréquent (multiplié par 2,98) si cet antécédent concernait une sœur c'est dû à la mutation BRCA1/2.

2.3. Hérité dans le cancer du sein

En fait, si les cas de cancer du sein sont en grande partie sporadiques, sans autre cas rapporté dans la famille, une agrégation familiale est retrouvée dans environ 18 % des cas (5).

Une histoire familiale de cancer du sein est considéré comme un facteur de risque important ; une femme qui a une apparentée au premier degré atteinte de cancer du sein a un risque (RR) multiplié par deux.

Le risque est élevé en fonction du nombre de sujets atteints dans la famille, la précocité des âges au diagnostic et la proximité du degré de parenté, prouvent alors la contribution indispensable des facteurs génétiques.

Les études d'épidémiologie génétique dans les années 1990 ont démontré que la composante héréditaire est liée à la transmission autosomique dominante d'un gène majeur muté, avec une fréquence allélique rare et de forte pénétrance (5).

5 à 10 % des cancers du sein pourraient être expliqués par une prédisposition héréditaire (4-5). Deux gènes majeurs de prédisposition au cancer du sein ont été localisés puis identifiés en 1994 et 1995 : le gène BRCA1 et le gène BRCA2. Ces 2 gènes prennent leur nom de l'expression anglaise breast cancer gene. Ils ont un rôle fondamental dans la réparation des lésions de l'ADN et ils fonctionnent comme des gènes suppresseurs de la tumeur.

Ces gènes codent des protéines qui font partie de l'équipe de patrouilleurs d'ADN qui détectent les nombreuses mutations affligeant le matériel génétique. Une seule cellule fait l'objet de 800 lésions par heure. Une mutation délétère constitutionnelle présente sur l'un des deux allèles de BRCA1 ou BRCA2 rend l'individu « prédisposé », mais il est indispensable que le second allèle soit inactivé secondairement au niveau d'une cellule somatique pour pouvoir entraîner la transformation maligne de la cellule. Les mutations constitutionnelles des gènes BRCA1/2 se caractérisent par leur diversité et leur nature unique pour une famille donnée (à noter qu'à ce jour, plus de 1000 mutations différentes réparties tout le long de chaque gène sont identifiées). L'incidence des sujets qui sont porteurs d'une mutation en population générale peut être estimée entre une personne sur trois cents et une personne sur huit cents(5).

2.4. Les nouveaux facteurs génétiques

En plus des facteurs de risques établis, d'autres facteurs de risque sont nouvellement identifiés ayant une composante génétique. La densité de l'épithélium glandulaire mammaire, mesurée dans les mammographies, est associée à une augmentation du risque de 4 à 6 fois (4-5). Il existe des évidences qui suggèrent un risque important de cancer du sein chez les femmes post-ménopausées qui possèdent des taux importants d'hormones sexuelles telles que les oestradiols ou la testostérone (Key et al, 2002).

Récemment des études ont démontré que certains polymorphismes dans l'ADN mitochondrial peuvent moduler la sensibilité au cancer du sein (Bai et al., 2007). Ces facteurs émergents peuvent être des facteurs augmentant le risque de développer un cancer chez les patientes porteuses de gènes à risque.

Dans la littérature, il n'existe pas de travaux traitant particulièrement de l'incidence des mutations chez les patientes qui présentent un CSBS. Chez les patientes ayant une mutation BRCA1 avec un premier cancer du sein, le risque de cancer controlatéral est évalué à 48 % à l'âge de 50 ans et à 64 % à l'âge de 70 ans (5-6). Le seul facteur de risque épidémiologique de CSBS qui reste certain est l'antécédent personnel de cancer du sein avec un taux d'incidence annuel de cancer controlatéral évalué à 0,5–0,8 % (5).

2.5. L'irradiation mammaire

L'irradiation des seins est considérée comme un autre facteur de risque d'atteinte bilatérale. Dans la littérature, après traitement de la maladie de Hodgkin le risque de survenue d'un cancer mammaire est de 6 à 9 % (4-5). Les facteurs de risque sont le jeune âge et l'irradiation au moment du traitement initial. Par conséquent, les filles et les jeunes femmes qui sont traitées pour maladie de Hodgkin, doivent être surveillées par des examens cliniques et mammographiques répétés (5).

III. RAPPEL EMBRYOLOGIQUE

Le sein est une unité cutanée et glandulaire. A la semaine, l'embryon mesure 8 mm. On trouve la crête mammaire qui est un épaissement bilatéral et linéaire de l'ectoderme depuis l'aisselle jusqu'à l'aîne.

Les deux bourgeons mammaires se constituent le long de cette crête. A la semaine, la crête mammaire disparaît, les deux bourgeons mammaires forment l'aréole. C'est la fin de la période embryonnaire.

Au, les bourgeons mammaires s'invaginent dans le mésoderme sous-jacent en 15 à 20 prolongements cylindriques pleins, dilatés en extrémité.

Au, l'ébauche des canaux galactophores. Au cours du 8ème mois, ces canaux s'ouvrent au niveau du futur mamelon.

Les canaux se différencient en profondeur en unités glandulaires. A la fin de la période foetale, le sein est représenté par un relief cutané où sont situés les orifices des canaux galactophores.

IV. ANATOMIE CHIRURGICALE DU SEIN

1. Situation du sein [6-7-8]

Devant le muscle grand pectoral se situe la glande mammaire. Il présente une base dont la limite inférieure est la deuxième côte jusqu'au sixième cartilage costal, et sur le plan transversal du bord externe du sternum à la ligne axillaire antérieure.

Ces limites varient d'un sujet à l'autre. La plaque aréolo-mamelonnaire (PAM) est située au sommet. Elle est constituée du mamelon et de l'aréole (figure 1).

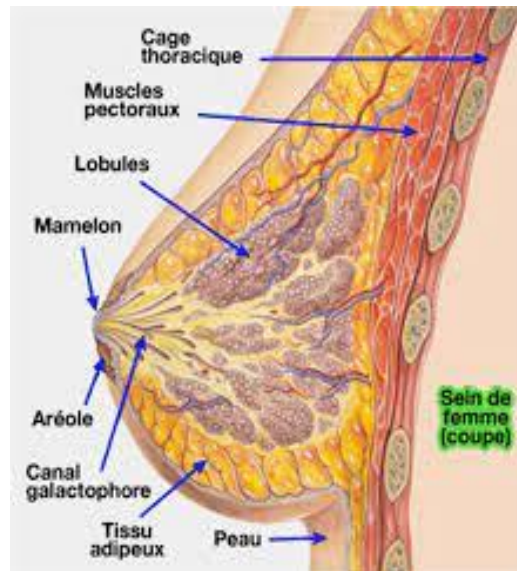


Figure 1: Coupe sagittale du sein

2. Formes et dimensions [7]

Ce sont les facteurs génétiques, raciaux et diététiques qui conditionnent la taille et la forme des seins qui évoluent le long de la vie sexuelle.

Avant la puberté, chez la jeune fille, les seins ont une forme semi ovoïde. Elles sont rondes à conique à l'âge adultes et développent leur maturité.

Le sein tend à tomber sous l'influence de son propre poids (dans la station debout) et crée donc le sillon inframammaire.

Avec les grossesses et le vieillissement, les seins sont plus ou moins pendant et ils deviennent plus flasques.

Chez l'adulte en dehors de la grossesse, les seins mesurent en moyenne 10 à 11cm de hauteur sur 12 à 13cm de largeur. On note très souvent une asymétrie des deux seins.

3. Poids et consistance [7]

Sous l'effet des hormones, pendant la grossesse, le sein peut doubler ou bien tripler son volume, et atteindre jusqu'à 800 ou 900 g au lieu de ses 150 à 400 g (le poids moyen étant de 200 g). Chez la jeune fille nulligeste, le sein a une consistance ferme, irrégulière et change avec les fluctuations hormonales. Les seins se transforment en glandes mous et flasques sous l'effet des gestations et de l'âge.

4. Moyens de fixité [6-7-8]

Ils sont représentés par :

- Les crêtes de Duret relient la glande au tissu cellulaire sous cutané par le biais de petits ligaments suspenseurs ou ligament de Cooper.
- La PAM où la glande adhère directement à la peau.
- Le ligament suspenseur du sein formé par le tissu cellulo-adipeux rétroglandulaire, qui est constitué un plan de glissement plus qu'un élément de fixité de la glande.
- Les pédicules vasculaires.

5. Configuration du sein

5.1. Configuration externe du sein [6]

Le sein est formé de trois zones :

- La zone périphérique: en dedans elle est en rapport avec l'aréole. Elle a une couleur comme la peau avec des veines sous cutanées qui sont visibles pendant la lactation et la grossesse (réseau de HALLER des veines sous cutanées).
- La zone moyenne: forme l'aréole, circulaire avec un diamètre de 35 à 50mm, se trouve au niveau de la partie la plus proéminente du sein. Présente une pigmentation différente de la peau (rosée ou brunâtre). Son aspect est granuleux par la présence

de glandes sébacées (tubercules de MORGAGNI). Ces glandes sont volumineuses au cours de la grossesse et ont le nom de tubercules de MONTGOMERY.

- La zone centrale: Représentée par le mamelon qui constitue au centre de l'aréole une grosse papille, au niveau de son sommet s'ouvrent 15 à 25 conduits lactifères qui drainent les 15 à 25 lobules glandulaires.

5.2. Configuration interne [6]

La glande mammaire est constituée de lobes indépendants (10 à 15) de forme pyramidale avec une base postérieure et un sommet mamelonnaire. Chaque lobe s'abouche par un canal galactophore principal qui, après on a une dilatation appelée sinus lactifère, qui s'ouvre dans le mamelon. Les canaux galactophores principaux se ramifient en canaux secondaires de petit et moyen calibre jusqu'à une unité terminale ductolobulaire qui comporte le galactophore terminal extra et intra-lobulaire (drainant un lobule) formée d'acini (canalicules terminaux). Les canaux ont une paroi constituée d'une double assise cellulaire bordée extérieurement par une membrane basale.

- Une couche interne constituée de cellules épithéliales cylindriques.
- Une couche externe faite de cellules myoépithéliales. La différenciation entre ces deux types cellulaires a une grande importance sur le plan histologique, puisque les lésions bénignes ont des anomalies touchant à la fois les cellules épithéliales et myoépithéliales, alors qu'il n'y a pas de cellule myoépithéliale dans les lésions cancéreuses. Les acini sont au sein d'un tissu conjonctif lâche ou tissu palléal. Le tissu conjonctif extra-lobaire est dense et peu cellulaire et contient des amas de tissus adipeux (Figure 2). Le tissu conjonctif entourant les lobules et les lobes mammaires se prolonge, à la face antérieure de la glande, formant les ligaments de Cooper qui sont liés à la peau par les crêtes de Duret (figure 2). La répartition du tissu glandulaire est hétérogène dans le sein. Elles sont en rétro-aréolaire et au niveau le territoire supéro-externe. Les lobes mammaires ont une division plus

anatomique puisqu'il n'y a pas de plan de clivage franc entre les lobes, ni de vascularisation artériovoineuse ou lymphatique spéciale.

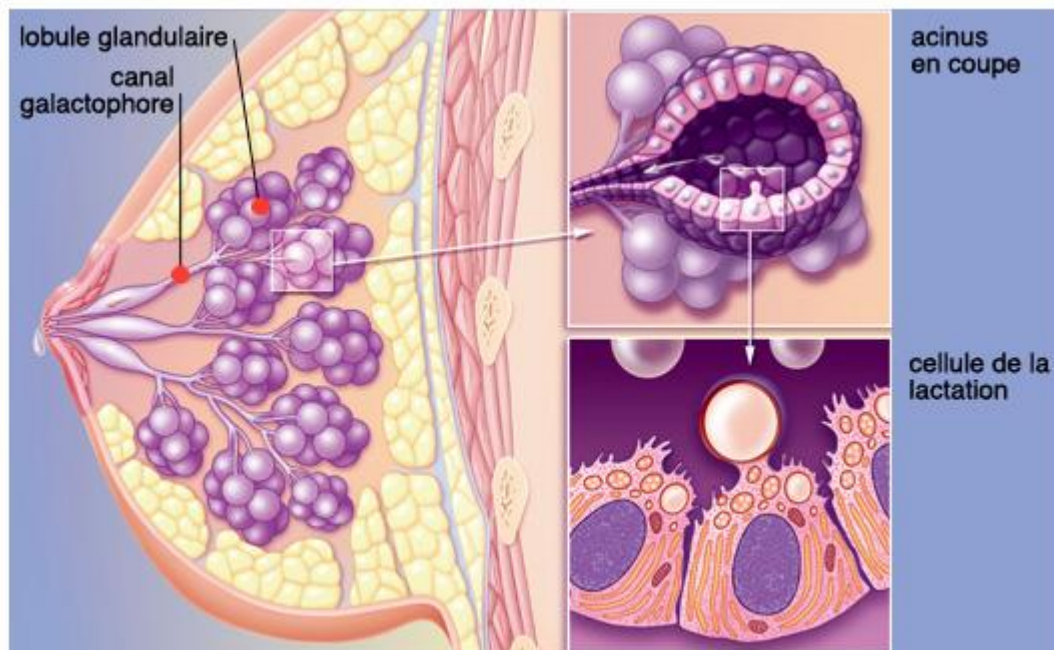


Figure 2: Configuration interne du sein : aspect fonctionnel [8]

6. Vascularisation du sein

6.1. La vascularisation artérielle [7]

Les branches perforantes de la mammaire assurent la vascularisation de la partie interne de la mamelle, ils passent par les six premiers espaces intercostaux. Les zones inférieures et externes sont irriguées la mammaire externe, de lathoracique supérieure et de la capsule inférieure de l'acromio-thoracique. L'artère principale externe est la plus importante. Quelques rameaux des artères des intercostales irriguent à glande mammaire. Les artères abordent la glande mammaire au niveau de sa face superficielle. Les artères retro glandulaires sont peu nombreuses.

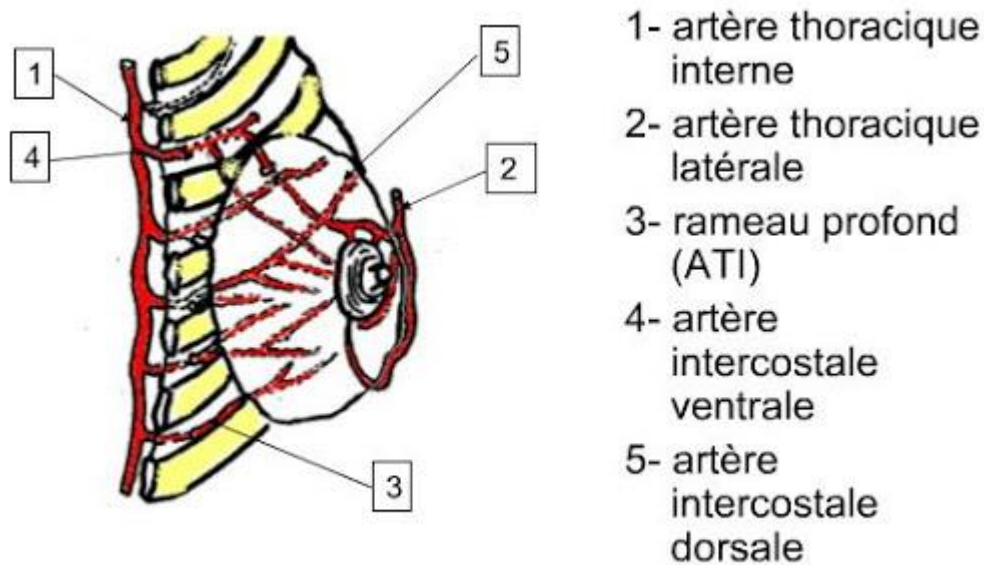


Figure 3: vascularisation artérielle du sein (15)

6.2. Vascularisation veineuse [7]

Il y a un réseau veineux superficiel visible pendant la grossesse et la lactation où on trouve parfois autour de l'aréole un anneau Anastomotique: cercle veineux de HALLER. Ce réseau superficiel débouche dans les régions voisines. Les veines profondes sont drainées vers la veine mammaire interne en dedans, vers les veines intercostales en arrière et les veines mammaires externes en dehors.

6.3. Les voies lymphatiques (Figure 3)

Le cancer du sein est considéré comme une maladie grave d'emblée vu l'importance du réseau lymphatique mammaire et de ces très riches anastomoses avec les réseaux voisins, Il y a trois réseaux lymphatiques

- Un réseau cutané superficiel au sein de la couche profonde du derme, riche, au niveau proximal du mamelon. Au niveau de la périphérie du sein, il s'anastomose avec les lymphatiques cutanées de la paroi abdominale, du thorax, et du cou. Il se draine vers les lymphocentres axillaires.

- Un réseau sous aréolaire, constitue une anastomose entre le réseau cutané et le réseau profond de la glande.
- Un réseau profond constitué par des sacs lymphatiques péri-lobulaires qui se drainent dans les canaux lymphatiques des espaces inter lobulaires. L'ensemble de la lymphe se draine au plexus lymphatique sub-aréolaire qui convergent vers les nœuds supra claviculaires axillaires, intercostaux postérieurs, et para-sternaux.

On trouve trois niveaux ou étages de BERG:

- Niveau I : étage axillaire inférieur : les ganglions sont situés en dehors du muscle petit pectoral ;
- Niveau II : étage axillaire moyen : les ganglions sont derrière le muscle petit pectoral ;
- niveau III : étage axillaire apical ou supérieur : il comprend les ganglions du sommet de l'aisselle qui sont en dessous du muscle petit pectoral. Le curage axillaire standard comprend les niveaux I et II de Berg.

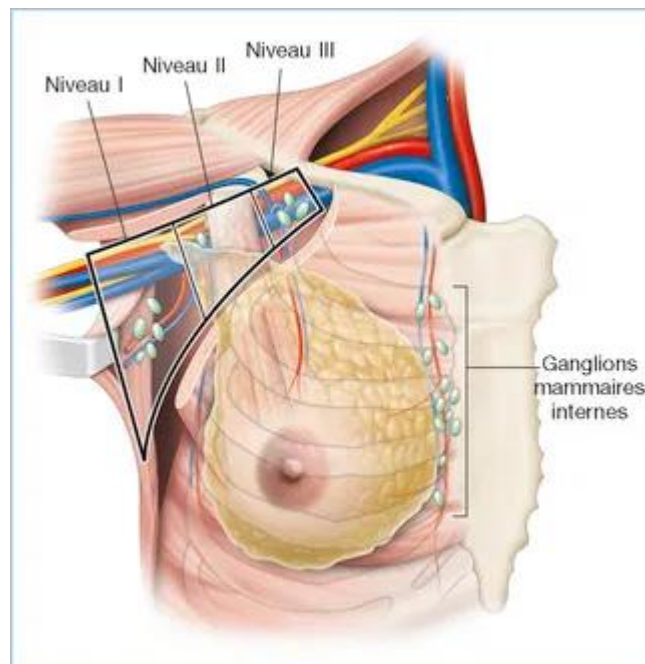


Figure 4: les groupes ganglionnaires du sein (15)

7. Innervation mammaire [6-7-8]

La glande mammaire est innervée par des rameaux mammaires qui proviennent des nerfs intercostaux et se disposent en deux groupes :

- Le groupe antéro-médial : à partir des nerfs intercostaux, il se distribue à la région superficielle pré glandulaire. Le cinquième perforant innerve le mamelon.
- Le groupe postéro-latéral : à partir du quatrième au sixième nerf intercostal de la région axillaire, il se distribue à la région rétro glandulaire et se divisent en rameaux glandulaires.

Il y a un groupe supérieur accessoire qui provient du plexus cervical superficiel.

V. HISTOIRE NATURELLE DU CANCER DU SEIN

La genèse d'un cancer commence par l'initiation tumorale, par la suite la progression et l'invasion tumorale

1. L'initiation tumorale

Sous l'effet d'un facteur cancérigène, un proto-oncogène se transforme en oncogène ou la délétion d'un gène suppresseur de tumeur. L'agent de l'initiation tumorale ou la cause première est toujours inconnue.

La cancérogenèse animale n'est pas reproductible chez l'homme, les études épidémiologiques confirment le rôle des facteurs de prédisposition génétiques et des agents physiques et Chez l'homme.

Les observations des populations soumises à l'explosion de la bombe atomique au Japon ont montré le rôle des radiations ionisantes. Ces radiations sont très néfastes dans l'adolescence et l'enfance.

L'irradiation thérapeutique pour un premier cancer du sein ou pour une maladie de Hodgkin est considérée dans la survenue de cancer du sein controlatéral. La prédisposition génétique a permis d'identifier les formes familiales des cancers du sein.

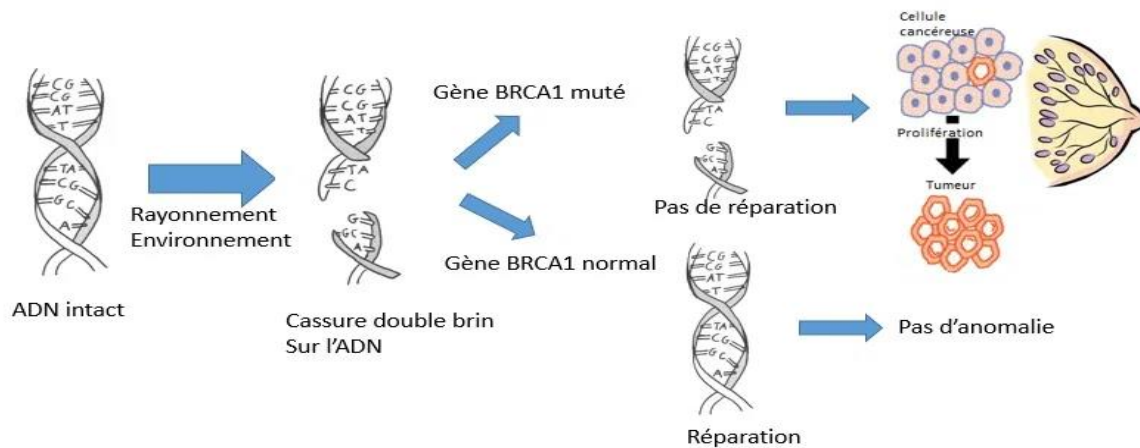


Figure 5: Etapes d'initiation tumorale

Les formes de cancer héréditaires représentent approximativement 5 à 10% des cas. La transmission peut se faire suivant un mode autosomique dominant (le risque est de 50 %) et une pénétration incomplète (dans 5 à 10 %). Lorsque un gène est retrouvé et l'agrégation familiale est suffisante, le risque de développer un cancer du sein est important. Le cancer peut alors survenir à un âge jeune et peut être bilatéral. Pour les cancers sporadiques, le risque d'avoir un cancer mammaire pour les femmes de la même famille est de 8 à 10%, alors qu'il est de 80 % quand un gène de prédisposition héréditaire est détecté.

2. Étapes de la progression tumorale

Les cellules initiées acquièrent les caractères des cellules cancéreuses par des mutations génétiques successives. Les agents de promotion favorisent la probabilité d'une progression vers des étapes ultérieures qui stimulent la prolifération cellulaire et donnent aux cellules un ensemble de propriétés qui caractérisent le phénotype cancéreux. Le rythme de la progression est déterminé par les agents de la promotion tumorale. Des périodes de latence sont possibles. Par exemple, des autopsies effectuées au Danemark, chez des femmes jeunes décédées (14). accidentellement, ont montré que 20 % d'entre elles présentaient soit des cancers latents, soit des lésions précancéreuses

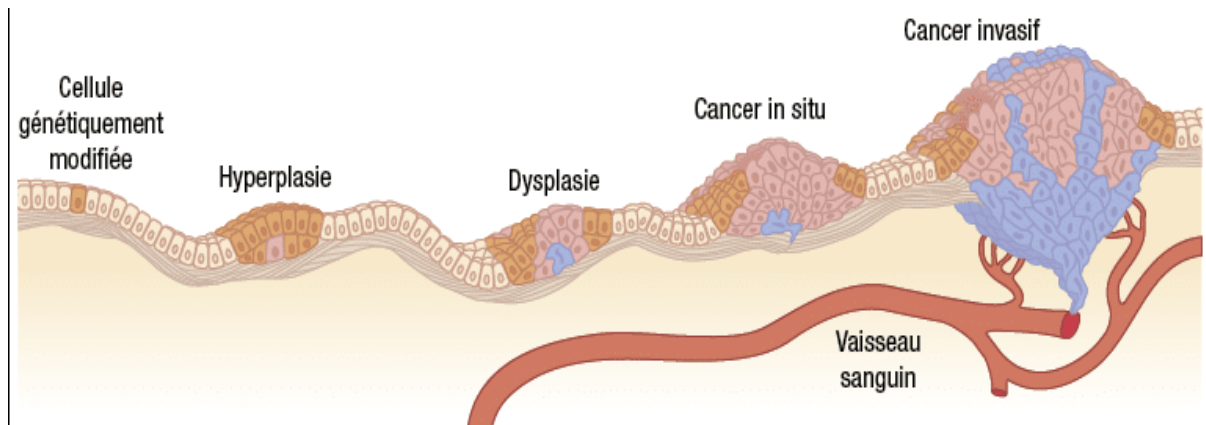


Figure 6: Etapes de la tumorigénèse

2.1. États précancéreux

Parallèlement, des lésions bénignes ont été décrites qui représentent les étapes successives évoluant au cancer invasif. Les états précancéreux sont identifiées par l'étude au microscopique des biopsies chirurgicales du sein. Elles ont permis d'individualiser les états précurseurs des cancers du sein parmi les mastopathies:

- L'hyperplasie simple ou une augmentation du nombre d'assises cellulaires;
- L'hyperplasie atypique en plus d'une augmentation du nombre d'assises, on retrouve des anomalies cytologiques ;
- Le cancer in situ, de type canalaire ou lobulaire, les cellules ont des caractères morphologiques de la malignité et représentent une prolifération anarchique respectant la membrane basale ;
- Le cancer micro-invasif et invasif: la tumeur franchit la membrane basale et infiltre le chorion sous jacent ; le franchissement de la membrane basale permet à la tumeur de créer une néovascularisation et les cellules pénètrent les espaces vasculaires et lymphatiques provoquant ainsi la dissémination cancéreuse (14).

2.2. Voie lente et voie rapide de la cancérogenèse des cancers du sein

L'étude de pièces opératoires de mastectomies a montré que les lésions précancéreuses sont fréquentes dans l'environnement des cancers du sein. On trouve dans 50 à 80 % des cas des lésions d'hyperplasie atypique et de cancer in situ . Cette association démontre que ces lésions peuvent être considérées prémalignes. C'est une voie lente de la cancérisation où les cellules développent des altérations successives et évoluent d'une étape à l'autre. Dans voie lente, on trouve le cancer hormonodépendant et bien différencié. la seconde voie rapide, ne comporte pas de précurseur et est représentée par le cancer invasif, moins souvent hormonodépendant et de pronostic péjoratif (14).

VI. AGENTS DE LA PROMOTION TUMORALE

Les recherches épidémiologiques et biologiques ont permis d'identifier les facteurs qui déclenchent les premières étapes du développement des cancers. Par ailleurs l'étiologie du cancer du sein reste inconnue. Il y a une coopération de plusieurs cocarcinogènes (14). Il n'y a pas de facteur cancérigène principal.

1. L'État hormonal

1.1. L'oestrogène

Le taux d'oestrogènes circulants constitue l'agent principal. Ils ont un pouvoir mutagène sur l'épithélium normal du sein. Ils stimulent la prolifération des cellules des canalicules favorisant ainsi l'apparition des kystes. Les études épidémiologiques ont démontré que le risque de cancer est grand si la puberté est précoce et la ménopause est tardive. La durée d'exposition à la sécrétion des oestrogènes ou la fenêtre oestrogénique montre le rôle de la durée d'exposition de la glande mammaire. Par conséquent, une ovariectomie effectuée avant 40 ans permet de réduire de moitié la fréquence des cancers du sein. Ce qui explique également le rôle de l'âge au premier enfant.

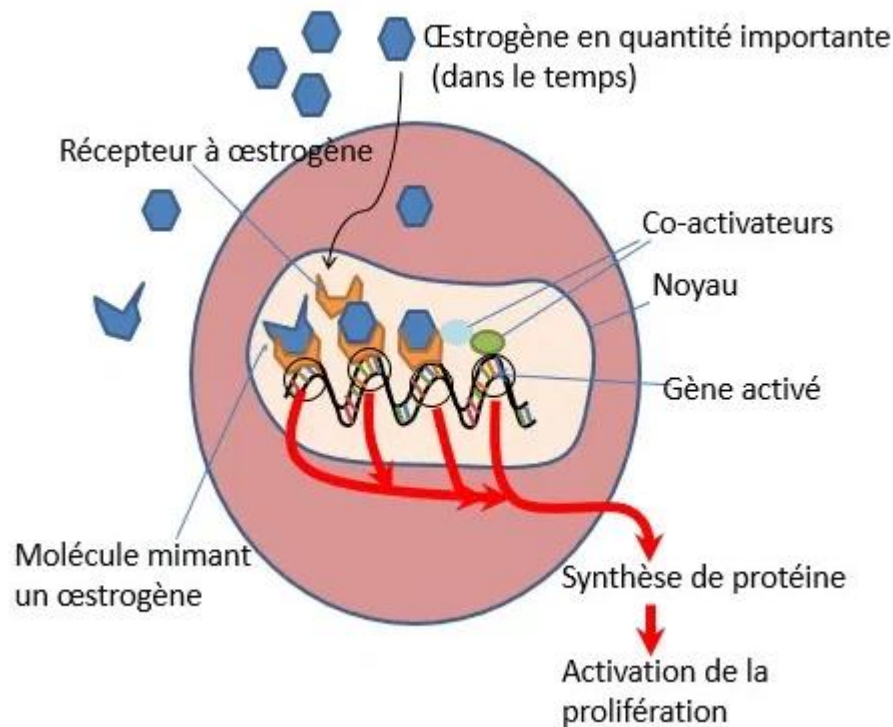


Figure 7: Rôle de l'œstrogène dans la prolifération cellulaire (14)

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

L'hyperœstrogénie relative de la période préménopausique explique la fréquence des mastopathies durant cette période de la vie féminine.

Les cycles anovulatoires et le déficit sécrétoire de progestérone sont plus fréquents et sont à l'origine du déséquilibre entre les œstrogènes et la progestérone. Les mastopathies atypiques représentent un précurseur du cancer du sein, mais il n'y a pas de certitude si les œstrogènes sont un facteur initiateur ou un agent de la promotion tumorale.

Le dosage des récepteurs hormonaux dans la tumeur, a permis l'utilisation de l'antiœstrogène: le tamoxifène comme une première thérapie ciblée d'un cancer sur

une protéine qui est le récepteur des estrogènes (RE) qui intervient dans sa pathogénie.

L'importance des estrogènes dans la progression des cancers du sein est connue depuis plus de 20 ans, car ces hormones stimulent directement et spécifiquement la croissance de lignées humaines de cancer du sein et que les antiestrogènes inhibent cette croissance, si toutefois ces cellules expriment les RE (19).

Les biologistes moléculaires ont analysé les différents domaines fonctionnels des RE (20). Les chimistes et physiciens ont déterminé les modifications de la structure dans l'espace du domaine de liaison d'un ligand, selon qu'il s'agit d'un agoniste ou d'un antagoniste (21-22).

L'initiation de la transcription de certains gènes et l'ouverture de la chromatine sont sous l'action des hormones stéroïdes, ils sont analysés dans leur grande ligne grâce à la recherche fondamentale. La prolifération cellulaire, la nature des gènes endogènes responsables du contrôle de la croissance, l'apoptose et l'invasion tumorale sont plus difficiles à préciser.

Les études des lignées de cancer du sein, chez les femmes ménopausées, ont permis d'expliquer les effets *in vivo* des estrogènes sur des cellules mammaires ayant même déjà développé des micro-cancers ou des cancers *in situ* ou ayant subi juste les premières mutations. Les estrogènes ont un effet mitogène direct sur les diverses lignées de cancer du sein aux RE positifs, ils sont généralement établies à partir de métastases pleurales (22- 23). Ceci a permis de décrire plusieurs protéines mitogènes, qu'elles soient sécrétées (facteurs de croissance, protéases telle que la cathepsine D) ou intracellulaires (c-fos, c-myc, cycline D1 et cycline E).

Ces protéines relaient les estrogènes comme facteurs mitogènes autocrines (dès leur sécrétion) ou intracrines (sans qu'ils soient sécrétés) (24-25). Dans ces dernières années, l'extrême complexité de ces régulations s'est accentuée du fait de la multiplication des partenaires interagissant avec un récepteur et de leur combinaison. Citons la découverte d'un deuxième récepteur, le RE β (26), le

nombre croissant de comodulateurs (plus de 15 activateurs et répresseurs différents), couplés à des activités enzymatiques, ont permis de comprendre les modifications de la chromatine, causées par les estrogènes ou leur antagonistes. Le schéma s'est complété avec les interférences transcriptionnelles des récepteurs hormonaux sur d'autres facteurs transcriptionnels (AP1, sp1, etc.) et l'étroite interrelation entre la voie des récepteurs nucléaires et la voie membranaire des facteurs de croissance et des cytokines stimulant une cascade de phosphorylation. Toutes ces actions aboutissent à une accélération de la transition G1 → S du cycle cellulaire, via les cyclines et leurs kinases, et explique en partie les mécanismes de contrôle de la division des cellules cancéreuses en culture. En clinique, les indications des antiestrogènes sont plus précisées, d'autres molécules que le tamoxifène, telles que les antiestrogènes purs, le raloxifène, agissant également sur les RE, ou les antiaromatases, inhibant la synthèse d'estrogènes à partir des androgènes surrénaliens, et permettant ainsi d'affiner les traitements (27). Donc l'effet promoteur de tumeur des estrogènes lié à leur activité mitogène et l'efficacité des antiestrogènes et anti-aromatases dans le traitement des cancers du sein RE positifs sont confirmés et compris dans leurs grandes lignes.

1.2. La progestérone

L'étude de l'action des progestatifs sur les lignées des cancers du sein en culture n'a pas expliqué leur rôle qui est néfaste sur le sein au cours des traitements substitutifs prolongés de la ménopause, qui sont indiqués pour s'opposer à l'effet mitogène des estrogènes sur l'endomètre. Les études britanniques du Million Women Study américaines WHI (28), et de la cohorte française des femmes de la MGEN ont montré le risque élevé observé avec les progestatifs par rapport aux estrogènes seuls chez les femmes hystérectomisées (28- 29). Ce sont les observations faites en situation réelle chez les femmes qui orientent les recherches fondamentales, pour expliquer les mécanismes de ces actions délétères sur des modèles moins simplistes que les lignées cellulaires. En fait, la progestérone ne stimule pas directement la prolifération des cellules mammaires cancéreuses in

vitro, de par son activité anti-œstrogénique, elle est plutôt antiproliférative. Les difficultés s'expliquent par la variété des progestatifs utilisés qui peuvent interagir et agir, non seulement sur les récepteurs de la progestérone, mais en fonction de leur structure, sur les récepteurs des glucocorticoïdes et des androgènes. Néanmoins, l'étude des lignées a permis de décrire plusieurs protéines induites via les RP telles que l'acide gras synthase (30), le récepteur de l'EGF, le VEGF qui sont retrouvés *in vivo* chez les femmes dans les lésions précancéreuses et les cancers et qui pourraient expliquer l'action délétère des progestatifs *in vivo*. Le RU486 qui est un antagoniste de la progestérone, inhibe la croissance des cancers du sein en culture via les RP, ce qui a conduit à proposer les anti-progestatifs comme thérapie ciblée complémentaire des anti-œstrogènes dans les cancers du sein qui expriment les RP.

2. Contraception hormonale

La pilule œstro-progestative a fait l'objet de plusieurs recherches et le rôle de la pilule en tant que facteur de risque est controversé. Dans une revue générale de 54 études épidémiologiques montrent que le risque relatif (RR) est de 1,24 pour les utilisatrices courantes. Pour les femmes qui ont pris des contraceptifs, le RR varie en relation avec le temps passé après son utilisation (14). Le risque de cancer du sein ne paraît pas s'élever pour celles qui ont arrêté la pilule depuis plus de 10 ans. L'effet des œstrogènes est important dans la carcinogenèse mammaire mais non déterminant à lui seul. Ils agissent plus dans la promotion tumorale qu'en tant qu'agent initiateur (14).

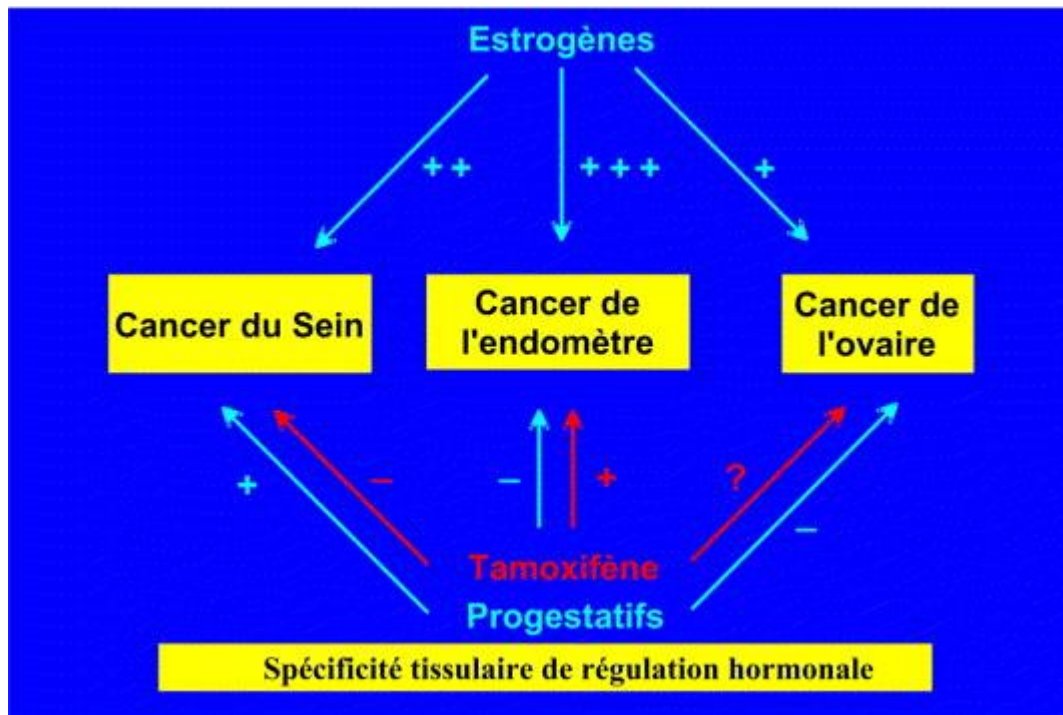


Figure 8: Effet des hormones ovariennes et de leurs antagonistes en fonction du tissu d'origine des cancers chez la femme

3. Influence de la nutrition

Les cancers du sein sont prédominants dans les pays occidentaux les plus développés suite à une alimentation riche en calories et par la présence d'une surcharge pondérale.

De nombreuses études montrent l'accroissement de la fréquence des cancers chez les femmes dont l'alimentation est riche en matière grasse d'origine animale ou dont le poids est supérieur à la normale.

La fréquence des cancers du sein est quatre fois plus élevée au nord de l'Europe que dans le sud et sept fois plus grande dans les pays de l'Occident qu'en Asie (14). Néanmoins, dans les pays à faible fréquence, l'incidence est élevée avec les modifications des habitudes alimentaires.

Cela a été confirmé par l'étude des populations migrantes , en particulier celles des Japonaises qui ont migré à Hawaii ou aux États-Unis après la Deuxième Guerre mondiale.

Le rôle de l'alimentation et de l'obésité est expliqué par la richesse des cellules graisseuses en aromatasés, qui transforment les stéroïdes d'origine surrénalienne en oestrogène. Toutes les graisses n'ont pas les mêmes propriétés, plus précisément les graisses d'origine végétale telle que l'huile d'olive, largement utilisée dans les pays méditerranéens, ce qui peut justifier la moindre fréquence dans ces pays (14).

VII. INVASION DE L'ORGANISME

L'invasion de la membrane basale est l'étape essentielle dans les cancers invasifs. Au stade in situ, le risque métastatique est nul. La dissémination métastatique est possible après invasion du chorion. A ce stade, les cellules cancéreuses créent une néo-vascularisation et sécrètent les enzymes protéolytiques ou protéases qui dégradent le stroma et rendent possible le franchissement de la paroi vasculaire. L'ensemble des événements complexes qui se produisent dans la dissémination cancéreuse représente la « cascade métastatique ». La traversée de la membrane basale prouvent que les cellules tumorales ont acquis des modifications génétiques nécessaires à l'extension du cancer à l'opposition des tumeurs bénignes (14). Les propriétés des cellules cancéreuses les apparentent aux cellules embryonnaires, en particulier la perte de la cohésion cellulaire. La progression tumorale, plus particulièrement l'invasion à distance et le développement des métastases, est un processus complexe résultant de l'acquisition de nouvelles propriétés par les cellules (18). Plusieurs de ces propriétés sont connues, comme la production de protéases, la capacité angiogénique et l'expression de certaines molécules d'adhésion(20-22). Ces nouvelles capacités sont essentielles pour que les cellules tumorales puissent engendrer des métastases, toute intervention susceptible de les altérer pourrait stopper l'évolution tumorale. Les métastases des tumeurs solides ont pour cible des organes précis (23-24). Les bases moléculaires de cette entité sont encore floues.

Tous les organes sont exposés aux cellules tumorales qui circulent dans le sang ou la lymphe. Le choix de la cible métastatique dépend donc de la capacité des cellules circulantes à se fixer dans un tissu, ensuite de leur faculté à s'adapter à leur nouvel environnement (souvent hostile) pour pouvoir s'y développer. Cette seconde étape est particulièrement importante due à ses potentialités thérapeutiques. En fait, comme toutes les cellules, la cellule cancéreuse réagit à l'ensemble des signaux qu'elle reçoit de son environnement. Si les nouvelles conditions sont favorables, elle pourra se développer. Si elles sont préjudiciables, elle active un programme de réponse au stress pour résister à cette agression mais en cas d'échec, elle déclenche son apoptose. En effet, les nouvelles conditions rencontrées ne sont jamais optimales et l'efficacité du programme de réponse au stress conditionne le succès de l'implantation métastatique. Ce programme induit des modifications de l'expression de nombreux gènes (20-26) et les phénomènes essentiels comme l'apoptose et la régulation du cycle cellulaire, liés à la cancérogenèse, sont affectés. Dans ce sens, l'étude du lien entre protéines de stress et progression tumorale représente une approche nouvelle des mécanismes de cancérogenèse.

1. Relation entre volume tumoral et pouvoir métastatique

Des études ont été faites sur l'animal et pour différents types de cancers expérimentaux. A partir d'une certaine taille, la proportion des animaux porteurs de métastases croît rapidement. Il existe une taille critique à partir de laquelle s'effectue la dissémination. Les travaux de Koscielny et Tubiana sur 3 000 patientes ont démontré qu'en moyenne la durée médiane de la phase occulte des métastases est d'environ 4 ans (14).

2. Cascade métastatique

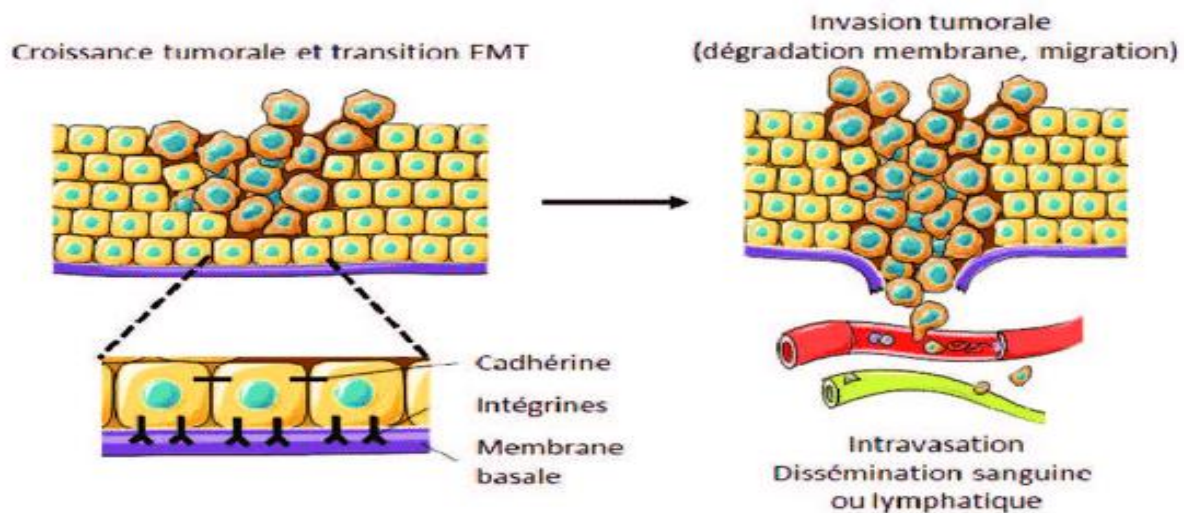


Figure 9: Dissémination vasculaire du cancer

Les cancers du sein n'ont pas la capacité de se disséminer dans l'organisme. Les métastases apparaissent au terme d'une série d'étapes comportant le détachement d'une cellule ou d'un amas cellulaire, leur passage dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques, la présence de l'embolie dans le lit vasculaire, l'arrêt dans un capillaire de l'organe cible. A ce stade, le processus comporte les trois étapes suivantes : l'embolie néoplasique adhère à l'endothélium vasculaire, par la suite il provoque le retrait des cellules endothéliales et, par une protéolyse locale de la paroi vasculaire, le passage des cellules tumorales à travers un orifice dans la matrice extracellulaire. Secondairement, la croissance des métastases est assurée par des facteurs activant la division cellulaire et créant ainsi une néovascularisation (14). Comme la tumeur primitive, ces facteurs sont sécrétés par les cellules cancéreuses (selon un mode autocrine) ou par le stroma environnant (selon un mode paracrine) (14). Pour que cette cascade métastatique se produise, les cellules cancéreuses ont développé un phénotype adapté et sont devenues capables d'assurer la survie de la cellule dans ses différentes étapes et la résistance vis-à-vis des défenses immunitaires de l'organisme. Il y a une biologie spécifique des

cellules cancéreuses métastatiques qui sont riches en protéases, en facteur d'adhésion fibronectine ou en facteurs de croissance (14). De nombreux auteurs ont montré la circulation de cellules cancéreuses dans le sang avant, pendant et après une intervention chirurgicale pour le cancer du sein, dans 33 à 44 % des cas. Des études histochimiques ont mis en évidence la présence de cellules cancéreuses dans la moelle osseuse prélevée lors de chirurgie à visée radicale. Les mêmes auteurs ont montré que les évolutions métastatiques sont rares chez ces patientes. Weiss a évoqué en 1982 ce concept d'inefficacité métastatique (M) (14). La majorité des cellules néoplasiques circulantes n'ont pas acquis le phénotype adapté à leur survie et sont détruites. D'autres ne se développent pas. Les autopsies de patientes qui ont eu un cancer du sein ont montré l'existence de métastases dormantes pour lesquelles on évoque un équilibre entre la prolifération tumorale et l'apoptose cellulaire.

Les cellules tumorales s'évadant d'un cancer primitif ne forment pas des métastases dans tous les tissus. Ce processus est sélectif et dépend à la fois des interactions que la cellule établit avec les organes cibles et des facteurs environnementaux auxquels elle sera exposée [18]. En effet, l'évolution d'un cancer se déroule en plusieurs étapes : à l'intérieur de la tumeur primitive, certaines cellules seront d'abord sélectionnées sur la base de leur croissance rapide, de leur capacité à échapper à la surveillance immunitaire de l'hôte, et de leur faible réponse aux signaux apoptotiques. Ensuite les cellules tumorales quittent la tumeur primitive et migrent à travers l'organisme. Elles doivent être capables d'envahir les organes, mais ce n'est pas toujours le cas. Enfin, elles doivent s'y établir pour former une métastase. Cela ne se produit que si les cellules tumorales sont capables de résister à leur nouvel environnement. En fait, le phénotype de la cellule tumorale est adapté à l'environnement d'origine, celui de l'organe dans lequel s'est formé le cancer primitif. Comme l'environnement de l'organe envahi est forcément différent de celui de l'organe d'origine, il fera subir un stress à la cellule tumorale. C'est la capacité de résistance à ce stress qui conditionne l'aptitude de la cellule à

établir une métastase. La cellule va donc activer les gènes de son programme de défense pour tenter de survivre pour pouvoir s'implanter et proliférer. Par ailleurs, il y a plusieurs exemples de surexpression de gènes de stress dans les tumeurs dont le niveau d'expression est fréquemment corrélé à l'agressivité tumorale. Comme la p8 qui est une protéine de stress surexprimée dans plusieurs types de cancer [30–32], elle pourrait jouer un rôle important dans le processus métastatique en facilitant l'adaptation des cellules tumorales à de nouveaux environnements.

D'autres études menées indépendamment ont démontré que la protéine Com1 (34), qui est identique à p8, est impliquée dans le développement de métastases de cancer du sein. Ces résultats suggèrent que l'expression de Com1/p8 contrôle des fonctions cellulaires qui sont indispensables à la progression tumorale et au développement de métastases. L'ensemble de ces résultats suggère fortement que l'expression de p8 est indispensable à la formation des tumeurs. La protéine p8 permet la progression tumorale par un mécanisme qui reste encore partiellement inconnu.

Son expression est souvent associée aux situations de stress cellulaire. Les fibroblastes transformés p8/ peuvent former des tumeurs parce qu'elles ne résistent pas au stress environnemental. Les données cliniques disponibles vont dans ce sens, car il existe une corrélation entre le niveau d'expression de p8 dans les cancers du sein (34-35) et son agressivité. Cependant, la p8 est fortement exprimée dans les métastases.

D'autres études ont montré que les cellules incapables de gérer un stress sont également incapables de former des métastases cependant de nouvelles stratégies thérapeutiques du cancer, fort prometteuses, en découleront. Alors, la p8 pourrait être considérée comme un nouveau gène cible dont l'inhibition pourrait empêcher la formation de métastases.

VIII. PHYSIOPATHOLOGIE DES CSBS

Est ce qu'il s'agit-il de deux événements successifs d'une même tumeur primitive d'origine monoclonale ou faut-il considérer la deuxième tumeur comme une tumeur primitive indépendante ?

Les caractéristiques histologiques et immunohistochimiques de chacune des deux tumeurs peuvent expliquer la physiopathologie du CSBS. La bilatéralité et la multicentricité d'un cancer du sein reflète en effet la capacité de la transformation néoplasique d'apparaître à des endroits différents du tissu mammaire de façon indépendante, simultanée ou non (40-41). Il existe plusieurs critères permettant de distinguer un réel deuxième cancer primitif du sein d'une localisation métastatique à ce niveau (42, 43, 44). En fait, ces deux cancers sont de types histologiques différents ; l'existence d'une composante in situ dans le cancer du sein controlatéral; le degré de différenciation du deuxième cancer est plus important par rapport au premier cancer et l'absence de métastase lors du traitement du premier cancer [45, 46].

IX. DONNÉES CLINIQUES

Dans les études récentes, l'analyse des circonstances diagnostiques des cancers a montré le taux élevé de tumeurs non palpables diagnostiquées exclusivement par l'imagerie et en particulier par la mammographie. Dans la série de Polednak en 2003 (40-42), 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 (55), 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.

X. DONNÉES RADIOLOGIQUES

Les circonstances diagnostiques des CSBS ont évolué dans le temps. En effet, une revue de la littérature a constaté une diminution de la fréquence des lésions cliniques bilatérales au profit des lésions infra-cliniques bilatérales. Ici ce résultat peut être attribué au dépistage systématique par la mammographie. La capacité diagnostique de la mammographie, élevée par les techniques de numérisation, pourrait également expliquer le faible taux de cancer du sein bilatéraux métachrones, dans les cancers qui pourraient être diagnostiqués plus précocement (38). Cette hypothèse avait été suggérée par Senofsky et al. (49) dans une étude évaluant l'impact de la mammographie sur la détection synchrone des tumeurs et sur la fréquence des cancers des seins bilatéraux synchrones et métachrones. L'apport de l'IRM dans la prise en charge diagnostique des cancers du sein est largement discuté. Cette technique était jusqu'à présent réservée à des cas précis: l'évaluation de l'extension locale de la maladie chez des patientes qui souhaitent un traitement conservateur, l'appréciation du cancer invasif résiduel quand les marges de la pièce de tumorectomie se révèlent positives en anatomopathologie, pour différencier une récurrence tumorale du tissu cicatriciel sur un site de tumorectomie, la recherche d'une tumeur primitive mammaire chez une patiente présente des adénopathies axillaires ou des métastases d'origine indéterminée, l'évaluation de la réponse à une chimiothérapie néoadjuvante, la présence de prothèse(s) mammaire(s) rendant l'étude mammographique et échographique du parenchyme mammaire difficile. Dans une étude (43), chez 26 patientes l'IRM a permis de diagnostiquer un cancer du sein controlatéral sans traduction ni clinique ni mammographique chez sept patientes soit une incidence de 26,9 % .

Récemment, Lehman et al. (55) ont montré l'importance de l'IRM dans la détection d'un cancer controlatéral cliniquement occulte et non visible à la mammographie, renforçant ainsi les données de plusieurs auteurs (60-62). Une autre récente étude publiée en décembre 2012 (75), a objectivé que 21% des CSBS infra-clinique et non diagnostiqué par la mammographie et échographie mammaire

sont diagnostiquées par l'IRM. L'IRM mammaire a démontré sa place dans la détection des cancers du sein controlatérale, en particulier les petites lésions et les lésions rétro-mamelonnaires qui ne sont pas retrouvées ni à l'échographie mammaire ni à la mammographie permettant une meilleure décision chirurgicale. La succession de ces études a laissé "The Nationale Comprehensive Cancer Center Network (NCCN) " désencourager la mastectomie controlatérale qui est de plus en plus indiqué pour les cancers du sein héréditaire (75). Les indications de cet examen doivent être étudiées pour en définir les champs d'application. Les appareils d'IRM dédiés à l'imagerie mammaire qui permettent la réalisation de prélèvements stéréotaxiques à visée diagnostique sont peu répandus. A noter qu'il y a des faux positifs, ce qui entraîne plus d'investigations, plus de stress pour l'équipe et pour la patiente.

XI. PRISE EN CHARGE

1. Chirurgie

Des études comparant la prise en charge chirurgicale des cancers unilatéraux à celle des cancers bilatéraux de même stade démontrent la proportion plus importante de mastectomie dans la population des CSBS. Dans l'article de Newman et al. (54), le taux de mastectomie est de 85 % dans le groupe des CSBS, alors que dans le groupe des cancers unilatéraux ce taux est de 66 % ($p = 0,04$) ; Intra et al. (44) en 2004 montrent une différence significative ($p < 0,001$) dans la proportion de mastectomies avec un taux plus important dans le groupe CSBS par rapport à une population témoin de cancers unilatéraux .

Le geste chirurgical axillaire reste primordial. La technique du ganglion sentinelle pourrait résoudre les problèmes de morbidité posés par un curage axillaire bilatéral. Dans la littérature, il y a un taux relativement important de patientes qui n'ont pas eu d'exploration axillaire. Dans l'article de Heron et al. (62) publié en 2000 chez 47 patientes traitées pour un CSBS, 12 patientes, soit 25,5 %, n'ont pas eu de geste axillaire du côté de la première tumeur et 16 patientes, soit

34 %, du côté de la deuxième tumeur. Dans l'étude de Intra et al. (59) de 1997 à 2003, menée sur 143 CSBS, 98 patientes, soit 68,5 %, ont eu un curage axillaire gauche et 68,5% un curage axillaire droit.

La technique de ganglion sentinelle est primordiale dans la prise en charge des CSBS permettant de résoudre problèmes de morbidité causés par un curage axillaire bilatéral. Dans la littérature, il n'y a pas d'article étudiant l'application de la technique du ganglion sentinelle à une population de CSBS. Cette technique est une alternative à proposer aux patientes ayant un CSBS. Une étude récente en Chine sur la gestion chirurgicale des CSBS à Fudan University Shaigai Center en 2015 sur 218 patientes (76) montre que la mastectomie bilatérale est réalisée dans 86% des cas, ce résultat est élevé par rapport au à celui en Europe et en Amérique. En ce qui concerne la reconstruction mammaire, cette étude a montré un faible pourcentage de reconstruction mammaire après la mastectomie bilatérale qui est de 3,7% avec une appréciation de la part des patientes après la reconstruction bilatérale car elle permet de donner une symétrie meilleure.

2. Histologie

Il est primordial d'étudier l'istologie des tumeurs dans le cadre des CSBS. Les principales études dans lesquelles les types histologiques des deux tumeurs sont détaillés et après exclusion des lésions lobulaires in situ (44, 47-49) trouvent une incidence importante de carcinomes lobulaires en cas de CSBS par rapport aux tumeurs unilatérales. Pour Polednak (30) et d'autres auteurs (12, 17, 20) l'existence d'une composante lobulaire au sein d'une tumeur est un facteur de risque de cancer controlatéral. Par ailleurs, d'autres auteurs comme Newman et al. (46) et Jobsen et al. (9) ne trouvent pas une incidence importante de composante lobulaire invasive ou in situ dans les tumeurs bilatérales que dans les tumeurs unilatérales, ceci démontre que le cancer du sein bilatéral est une entité hétérogène. Dans les séries de ces deux derniers auteurs il n'y a pas de distinction entre les cancers synchrones et métachrones. La classification de Scarf Bloom et Richardson, qui étudie les grades histologiques des tumeurs invasives bilatérales, a démontré que 34,1 % des

tumeurs sont de grade 1, 46,3 % de grade 2 et 19,5 % de grade 3. , Intra et al. (9) montrent dans leur série que 34 % de tumeurs sont de grade 1, 46 % de grade 2 et 19 % de grade 3. Dans la littérature, il n'y a pas de données qui démontrent que le grade élevé d'une tumeur du sein peut être considéré comme un facteur de risque de cancer controlatéral. Cependant, dans les séries de Polednak (11) et de Intra et al. (9) l'incidence des tumeurs de grade 3 est plus importante dans les tumeurs unilatérales que dans les tumeurs bilatérales. La multifocalité dans un cancer du sein est considéré comme un facteur de risque essentiel de cancer controlatéral, synchrone ou métachrone, parce qu'il ne trouve que 1 % de tumeurs multifocales chez le groupe témoin de cancers unilatéraux. Aucun cas de carcinome lobulaire n'a été trouvé avec une multi-focalité de Intra et al. [12] qui objectivent une incidence d'invasion vasculaire dans le groupe de CSBS de 21 %. En comparant ce taux avec celui d'une population de cancers unilatéraux, ces auteurs n'ont pas trouvé de différence significative. Dans l'étude de Newman et al. (46,52), ils ne différencient pas les cancers synchrones et les métachrones, il n'y a pas de différence claire dans l'expression des récepteurs hormonaux entre les CSB et les cancers unilatéraux. Par ailleurs, Intra et al. (8), tout comme Matsuo et al. (8), ont objectivé une variation importante avec un taux d'expression des récepteurs hormonaux plus importante dans la population des CSBS. Ceci est retrouvé particulièrement pour les récepteurs à la progestérone.

Pour d'autres auteurs, les CSBS ont une expression plus élevée des récepteurs aux œstrogènes (24, 25, 26). Cette hormono-sensibilité élevée démontre un potentiel d'agressivité biologique moindre. Les taux d'envahissement ganglionnaire, dans la littérature, étudiés chez les patientes chez qui des curages axillaires ont été réalisés sont comparables. Dans les séries de Heron et Intra (9,6,19), ils ont comparé ces résultats à un groupe témoin de cancers unilatéraux et ils n'ont pas démontré de différence claire entre les CSBS et les cancers unilatéraux.

Intra et al. ont démontré dans leur série que 13,3 % des tumeurs exprimant Her-2 et 21,4 % Ki-67(9). Dans cette série, on ne trouve pas de différence significative avec la population témoin de cancers unilatéraux pour l'expression de l'HER-2 et le taux des tumeurs exprimant Ki-67 qui était plus faible dans le groupe des CSBS.

Au regard des données de la littérature qui comparent les CSBS aux cancers du sein unilatéral, et d'après l'ensemble de ces résultats sur les caractéristiques histologiques des CSBS seuls l'existence d'un carcinome lobulaire invasif et le caractère multifocal d'une tumeur doivent être considérés comme des facteurs de risque de cancer controlatéral.

Une origine monoclonale des cancers du sein bilatéral synchrones impliquerait une dissémination métastatique secondaire au sein controlatéral à partir de la tumeur primitive. Cette notion est essentielle pour la stratégie thérapeutique à choisir qui est différente lorsqu'il s'agit d'un cancer présentant une localisation secondaire métastatique au niveau du sein controlatéral ou de deux tumeurs primitives distinctes.

Parmi les arguments en faveur de , la similitude histologique entre les deux tumeurs est souvent avancée ce qui prouve l'hypothèse monoclonale. Intra et al. (9) ont étudié l'expression de l'HER-2 et de Ki-67 dans les tumeurs droite et gauche objectivant des taux de concordance respectifs de 84,5 et 64,5 %. Les CSBS ont donc des similitudes histologiques qui pourraient expliquer une origine monoclonale et une dissémination métastatique au deuxième sein à partir d'une tumeur primitive. L'instabilité génétique des cellules cancéreuses entraîne une grande hétérogénéité cellulaire et moléculaire, il est difficile de confirmer une origine mono- ou multi clonale. Par ailleurs, les études faites par Agelopoulos et al. (24) comparant les caractéristiques moléculaires cytogénétiques des CSBS démontrent que ces tumeurs bilatérales sont pour la majorité des tumeurs indépendantes. Cette similitude histologique est relative lorsque l'on constate la proportion de tumeurs invasives de même et de grade même type. Les facteurs

environnementaux et particulièrement hormonaux sont alors la cause de cette similitude histologique. Ce qui renforce l'hypothèse multiclonale, celle de la présence de deux tumeurs primitives différentes est l'existence de carcinome in situ dans les deux seins. Souvent on trouve cette composante in situ, seule ou associée à un carcinome invasif. Alors, au moment du diagnostic, on peut différencier les patientes ayant un CSBS et des métastases à distance. Donc, le cancer controlatéral est certainement lui aussi une métastase du premier cancer.

3. Traitement adjuvant

Il y a peu d'études sur les traitements adjuvants d'un CSBS. De La Rochefordière et al. (51) montrent un taux de chimiothérapie adjuvante de 6 % et une hormonothérapie par Nolvadex¹ pour 40 % des patientes. Dans l'étude de Jobsen et al. (54), 50 % des patientes ont eu une chimiothérapie postopératoire (contre 28,5 % des patientes présentant un cancer du sein unilatéral) et 76,9 % une radiothérapie externe. Il est judiciable d'utiliser tous les outils pour diminuer la morbidité des traitements des CSBS.

Le du ganglion sentinelle permet la prévention du lymphoedème. L'irradiation adjuvante peut donner des complications rares, mais redoutables (myélite radique), le plus souvent en cas d'irradiation bilatérale.

La technique d'irradiation standard est la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle.

Dans des situations cliniques et morphologiques standard, elle assure une irradiation locorégionale satisfaisante des organes à risque au plan dosimétrique des volumes cibles.

La modulation d'intensité (RCMI) de la radiothérapie a permis une meilleure optimisation de l'homogénéité de la dose au sein de la glande mammaire et une diminution de la dose aux organes à risque, particulièrement cardiaque et pulmonaire. La tomothérapie hélicoïdale a été utilisée dans l'irradiation

locorégionale des cancers du sein gauche objectivent une diminution nette de la dose cardiaque et pulmonaire gauche, en plus d'une amélioration de l'indice d'homogénéité et de conformité. Dans une série rétrospective, descriptive faite par F.Lamberh ; P.Guilbert et Al (25) à l'institut Jean-Godino en France, chez 301 patientes qui ont bénéficié d'une radiothérapie locorégionale à but curatif pour un cancer du sein. Pour neuf cas(3 %), les résultats dosimétriques avec une technique conformationnelle tridimensionnelle mono-isocentrique sont inadmissibles au regard des recommandations, ainsi ils font courir un risque de « surdosage » des organes à risque, ou bien de « sous-dosage » des volumes cibles, soit les deux en même temps. Cette étude descriptive, rétrospective, mono-centrique a donner une plus grande homogénéité de dose, une meilleure couverture des volumes cibles prévisionnels , et alors permettre la diminution de l'irradiation de certains organes à risque (poumon, cœur) par rapport à la technique conformationnelle monoisocentrique au profit d'une élévation de la dose totale faite sur ces neuf tomothérapies hélicoïdales. La tomothérapie hélicoïdale est indiquée pour les atteintes bilatérales, les antécédents d'irradiation thoracique, les pectus excavatum, (maladie de Hodgkin, etc.), chez des patientes obèses ou en surpoids et les irradiations de volumes complexes (paroi ou sein et aires ganglionnaires sous- et susclaviculaires, plus ou moins mammaires internes, plus ou moins axillaires).

Le traitement adjuvant dans le CSBS reste un challenge pour les oncologues car il s'agit de deux lésions qui peuvent différer au niveau de leur biologie tumorale et aussi au niveau de leurs récepteurs cellulaire.

XII. Pronostic

Dans la littérature, il y a des données contradictoires à propos du pronostic des patientes atteintes d'un CSBS. S'il était classiquement admis que les CSBS ont un moins bon pronostic que les cancers unilatéraux, plusieurs études sus citées semblent contredire cette notion. Cependant, les travaux de Kwast et al. ont démontré que les patientes qui ont eu un antécédents de cancer du sein bilatéral ont un risque plus élevé d'avoir un cancer par rapport au patientes qui ont eu un cancer

du sein unilatéral (cancer de l'ovaire, de l'endomètre, ORL, cutané, colorectal pulmonaire et hématologique) (26), ce qui donne une augmentation de la morbidité de cette pathologie et prédit l'implication de facteurs prédisposant génétiques et des facteurs environnementaux. Alors, le pronostic est surtout lié au stade de la tumeur la plus évoluée. Pour démontrer que ce pronostic est favorable, il y a plusieurs explications : l'hormonosensibilité de la majorité des tumeurs et le diagnostic à un stade précoce de la tumeur controlatérale. Néanmoins, le pronostic plutôt favorable des CSBS est une preuve de plus en faveur de l'hypothèse multiclonale et de l'indépendance des deux tumeurs. Les CSBS peuvent donc être comme une forme particulière de tumeur multifocale. Cette hypothèse a été démontré par une récente étude en Inde en 2017 qui ont prouvé que le pronostic est en relation avec la tumeur dont le pronostic est le plus mauvais (27)

XIII. Survie

Le cancer du sein bilatéral a un taux de survie qui est le même que celui des patientes traitées pour un cancer du sein unilatéral, à stade égal. D'autres décrivent un pronostic moins bon, Maarse et al. (28) trouvent une survie à cinq ans sans récurrence et sans métastase de 94% dans le groupe du cancer du sein unilatéral et de 91 % dans celui du cancer du sein bilatéral, sans aucune différence significative ($p = 0,16$). Par ailleurs, les patientes qui sont traitées pour cancer du sein bilatéral ont un pronostic qui dépend des éléments pronostiques à la fois du premier et du deuxième cancer.

CONCLUSION

Il est primordial de réaliser une consultation d'oncogénétique dans le cadre du cancer du sein bilatéral synchrone, car la notion d'une histoire familiale de cancer de sein est souvent retrouvée. Un bon dépistage chez une population à risque est un élément essentiel pour améliorer le pronostic en assurant un diagnostic précoce.

RESUMES

RESUME

Le cancers du sein bilatéral synchrones est le diagnostic simultané de cancer du sein d'une façon bilatérale, même si d'autres auteurs définissent un délai de 1 mois jusqu'à 6 mois. Cette pathologie a une incidence variant entre 1.5 et 3.2%, et touche surtout les femmes jeunes. La prévalence des CSBS est augmentée par la détection des lésions, grâce à la généralisation du dépistage systématique du cancer du sein et les progrès de l'imagerie mammaire infracliniques. Sa physiopathologie est discutée. est ce qu'il s'agit de deux événements successifs d'une même tumeur primitive d'origine monoclonale ou c'est une deuxième tumeur indépendante primitive. Chacune des deux tumeurs a des caractéristiques histologiques et immuno-histochimiques qui pourraient expliquer la physiopathologie du CSBS. Aujourd'hui Ils sont une transformation maligne multiple dans un environnement biologique et hormonal particulier. La prise en charge thérapeutique de cette entité est largement discutée et elle est différente selon les auteurs. Le traitement chirurgical local est surtout radical (mastectomie) au lieu du traitement conservateur. Cependant, les techniques d'évaluation de l'envahissement ganglionnaire axillaire sont en évolution. Une consultation d'oncogénétique est indiquée dans les CSBS car la notion d'une histoire familiale de cancer de sein est fréquemment retrouvée. Un diagnostic précoce et une amélioration du pronostic sont possibles grâce au dépistage chez une population à risque.

ABSTRACT

Synchronous bilateral breast cancer is the simultaneous diagnosis of breast cancer on a bilateral basis, although other authors define a delay of 1 month up to 6 months. This pathology has an incidence varying between 1.5 and 3.2%, and mainly affects young women. The prevalence of CSBS is increased by detection of lesions, thanks to the generalization of routine breast cancer screening and advances in subclinical breast imaging. Its pathophysiology is discussed. Is it two successive events from the same primary tumor of monoclonal origin or is it a second independent primary tumor. Each of the two tumors has histological and immunohistochemical characteristics that could explain the pathophysiology of CSBS. Today they are a multiple malignant transformation in a particular biological and hormonal environment. The therapeutic management of this entity is widely discussed and it is different according to the authors. Local surgical treatment is mostly radical (mastectomy) instead of conservative treatment. However, techniques for assessing axillary lymph node involvement are evolving. An oncogenetic consultation is indicated in the CSBS because the notion of a family history of breast cancer is frequently found. Early diagnosis and improved prognosis are possible through screening in a population at risk.

ملخص

سرطان الثدي الثنائي المتزامن هو التشخيص المتزامن لسرطان الثدي على أساس ثنائي، على الرغم من أن المؤلفين الآخرين يحددون تأخيرًا لمدة شهر واحد حتى 6 أشهر. تتراوح نسبة حدوث هذا المرض بين 1.5 و 3.2 %، ويصيب بشكل أساسي الشباب. يتم زيادة انتشار CSBS من خلال الكشف عن الآفات، وذلك بفضل تعميم الفحص الروتيني لسرطان الثدي والتقدم في التصوير تحت الإكلينيكي للثدي. تمت مناقشة الفيزيولوجيا المرضية. هل هو حدثان متتاليان من نفس الورم الأولي من أصل وحيد النسيلة أم أنه ورم أولي ثانٍ مستقل. كل من الورمين له خصائص نسيجية وكيميائية مناعية يمكن أن تفسر الفيزيولوجيا المرضية لـ CSBS. اليوم هم تحول خبيث متعدد في بيئة بيولوجية وهرمونية معينة. تتم مناقشة الإدارة العلاجية لهذا الكيان على نطاق واسع وهي مختلفة وفقًا للمؤلفين. العلاج الجراحي الموضوعي هو في الغالب جذريًا (استئصال الثدي) بدلاً من العلاج المحافظ. ومع ذلك، تتطور تقنيات تقييم تورط العقدة الليمفاوية الإبطية. يشار إلى استشارة الأورام السرطانية في CSBS لأنه كثيرًا ما يتم العثور على فكرة وجود تاريخ عائلي لسرطان الثدي. التشخيص المبكر والتشخيص المحسن ممكنان من خلال الفحص في السكان المعرضين للخطر.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]. Awads AR, Anar M, Abi-Nasr S, Saker S. Bilateral primary breast cancer: clinic-pathological study of second primary. *Int Surg* 1996; 81:5–60.
- [2]. Hovig F, Res D, Engebraaten O, Tvemyr D, Rouman R, Rsok D Novel factor in human breast cancer cells with metastatic potential. 1998;56:4575–70.
- [3]. Ffmester M, Vaseur S, Ho Gearcia S, Bagnis C, Dagorn JC, Iovanna JL. p8 is critical for tumour development. 155–70. [52]. DelaRocheFordie, A, Asselain B, Scholl S, Campana. F, Vilcoq JR, e tal. bilateral breast cancer: review of 149 cases. 1994;30:35–41.
- [4]. Shahin M Newman S, and Al . *Cancer* 2003;1835–52. [54]. JobsenJJ, vanderPalenJ, *Breast* 2004;123–8.
- [5]. Thompson Q, Bernstein O, Risch N, Holfor M. Genetic epidemiology of primary breast cancer, 1993;137:927–38
- [6]. Nidner Q, Nienhaus Z, Beller FK, Holzgreve W, Bilateral breast cancer: *Obstet Gynecol* 1986; 155:247–55.
- [7]. Rochefordier S, al. Arselan, Uclas S, Sholl S, Campagna D : bilateral breast carcinomas. 1994;30:35–42.
- [8]. Markopous A, Skandalak A, Gogass d, Gogas E. et Bilateral breast cancer. *Am Surg* 1994;57
- [9]. Graham A, YellanM, Beckh S, Ford L, Peacock Z, Gazet JC. at Bilateral carcinoma of the breast. *Eur Surg Oncol* 1993;19:259–65.
- [10]. Komarnicky LT, Hyslop T, Mansfield CM, Heron DE, Schwartz GF, The Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer* 2000;88:2739–51.

- [11]. Safe C, Hungnes, A, Shahnes, Hakins S, Zeron M;Gazders et al. Bilateral synchronous breast cancers: the mode of detection and comparison of histologic between the 2 breasts-Surgery 2009;127:703–6.
- [12]. Fikutomir, Asashi D,Tsuda, M.Matsu, HasegaM, Breast Cancer 2001;9:127–24.
- [13]. Rotmen Z, Mariani A, Intra D, Mastropasqua S,Viale A, Bonanni B, et al. Clinicopathologic characteristics of 144 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas 2005; 121: 104–10.
- [14]. Jasen B, ven Pallen J, Onng F, bilateral Synchronous breast cancer: prognostic value and incidence. Breast 2003;13:83–8.

- [15].Noy S, Michowitz M, Lazebnik N, Aladjem D. Bilateral breast cancer. J Surg Oncol 1987;30:107–12.
- [16]. Polednak S synchronous breast cancer: survival and detection Surgery 2002;134:82–4.
- [17]-Sears S, McDermott A, Janus C, breast carcinoma: prospective evaluation of factors diagnosis. J Surg Oncol 1987;31:202–7.
- [18].S. Saski F, Takashi A, Taguchi K, Todor S. Bilateral breast cancer on the prognosis of breast cancer2006;11:197–203.
- [19].Kamina S. Anatomie clinique. Maloine ; 2007.
- [20].Cancer du sein bilatéral synchrone : A propos de 13 cas,
- [21], The role of croton oil applications, tumour induction of the mouse skin, Br. (1947) 379–382
- [22].T.GaoW.G. Woods, J.Shuster et al., Screening of infants and mortality due to neuroblastoma, N. Engl. J. Med. 346 (2001) 1042–1054
- [23] K. Schilling, F. Berold . Neuroblastoma screening, 346 (2007) 1047–1052.
- [24] D. Maudelonde , M. Rochefort, Les Antioestrogènes, 1986
- [25].A. Lacassagne, Apparition de cancers de la mamelle chez la souris mâle 197 (1933) 632– 636.
- [26].L. Brzozowski, S. Dauter, R.E. Hubbard, O. Bony, O. Engström, G.L. Greene, L. Othman, Z Pikes, D. Gustafsson, Molecular basis in the oestrogen receptor, 382 (1996) 752–753.

[27].A. Gustafsson, Z Pikes, S. Brzozowski, D. Bony, Q. Hubbard, A.G. Thorsell, O. Engström, J. Ljunggren, M. Carlquist, Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist (1999) 4608–4617.

[28].A. Bolan, , M.S. Lipman, P. Huff The effects of estrogens and antiestrogens on hormone responsive human breast cancer in long-term tissue culture, (1976) 4595–4701.

[29].B. Chabos, Keydar A. Rochefor, T. Vigneon , Estrogen cell proliferation and secretory proteins in a breast cancer cell line . *Endocrino.* 55 (1981) 275–282.

[30] Estrogen genes in breast cancer and medical importance, *Bul Natl.* 183 (6)955-968 (discussion: 968–972).

[31]., Z. Albanese, B. Peste .O. Reuten, A. Segall, .J. M.Arnold, The cyclins and cyclin-dependent kinase inhibitors in hormonal regulation of proliferation and differentiation, 20 (4) (1999) 501–. [28].Estrogen receptor A. Gustafson, S. *Endocrino.* 164 (2003)

[32].J. Howell,, New approaches to the endocrine treatment of breast cancer, *Pharmacol.* 52 (2003)

[33].Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators, Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopause, 288 (2002) 321–333.

[34] R. Avenel, E. Riboli, A.Fournier, F. Berino, F. Clavel-Chapelon,Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the EEN-EPIC cohort, *Int. J. Cancer* 114(2005) 458–454.

- [35] C. Chalbos, D. Escot, D. Joye, r. Tisso-Caray, B. M. Rochefort, Expression of the progestin-induce fatty acid synthetase in benign mastopathies and breast cancer dosed by RNA in situ hybridisation, *N. Natls.* (1991)601–600
- [36].Kerbeel S. Significance of tumor-host interactions in cancer growth and metastases- *Cancer Metastasis Rev* 1996;1:359-76
- [37]. TvermI A, Rees A, Hovig P, Engebrrat R, Roman.C, Rsok M, et al. Novel factor in human breast cancer cells with metastatic potential. *Cancer Res* 1999; 58:4675–80.
- [38].Bagni W, Dagon E,Garcia k, Vasseur T, Hofmeister C, Iovanna JL. p8 is critical for tumour development, rasV12 mutated protein and E1A oncogene. *EMBO Rep* 2003; 4:166–90.
- [39]. Nakamura M,MotT YIto, Kakudo M, Iovanna J, Expression of p8 protein in breast carcinoma; the inverse relationship with apoptosis. *Anticancer Res* 2005;26:853–7.
- [40]. Bignel M, Wooster F, Lancaster T, Seal P, Swift S, Mangion S et al. Identification breast cancer susceptibility BRCA1. 1994 ; 368 : 779-93.
- [41].El Hanchi Z, Ferhati S, Berrada l, Brahmi N, Fadli T, Baydada A et al. Le Cancer du sein bilatéral : *Gynecol Obstet Fertil.* 2006; 33(1):127-35.
- [42].Yearwod M,Edward R, Sillibourne T, Baral M, Eccles D. Identification of a BRCA1 mutation 2008; 8(4):470-92
- [43].Hagenen E. The physiology of the breast as it concern the clinician. *M Obstet* 197:207 –10.
- [44].Damak D, Ben Hasouna F, Chagui L, Slimen Z, Chkir B, Ayadi MA, et al. Clinicopathological characteristics bilateral breast carcinomas: 2008; 86(2):155-9
- [45]. Ancel Z, Marpeau M, *Gynecol Obstet Fertil.* 2007; 37(1):36-42

- [46].Grosso, VoltIrani B, Abufagha M, Rocela T, Grasseto G. Imran T, Detection of bilateral, breast cancer and assessment néoadjuvante chemotherapy 2008; 15.70-4.
- [47]. Liben H, Carly K, MastijIn E, Rozenberg R. Management of BRCA1 et 2 breast cancer: A systematic review of knowledge in 2001. Cancer. 2000; 45(3): 260- 50
- [48]. Mariani S, Intra E, Rotmenz M, Vial S, Monanni P, Mastropaqua S, pathologic characteristics of 134 patients with synchronous invasive breast carcinomas. 2005; 102(6):955-22
- [49]. Peires Z, Balester L, Adover R, Guijaro F, Fimenz S, Planelles M. Synchronous bilateral breast carcinoma genetic analysis. Breast Z. 2011;17(2):76-82
- [50]. Newman S. Breast cancer. 2016; 23(3):14-16 [48].S.ancell,M.marepeau, A.Antoine,gynécologie obstétrique et fertilité 36(2009) 45-45.
- [51].Kerbell W. Tumor-host interactions in cancer growth and metastases.1996;13:250–62

[52].Shahin M Newman S, and Al .Cancer 2003;1835–52. [54]. JobsenJJ,vanderPalenJ, Breast 2004;123–8.

[53].Thompson Q,Bernstein O, Risch N, Holford M. Genetic epidemiology of primary breast cancer, 1993;137:927–38

[54].A prospective study of breast cancer risks and routine mammographic breast density measure.. 2005 May;14(5):725-23.

[55].Cottu P Eisinger M, Castagne M, Bressac A, Lansac J, Lefranc JP et al. Identification and management of hereditary predisposition to the breast cancer (update 2005). Bull Cancer 2005 ; 92. 229-36

[56].The hormonal factors in breast cancer. The familial breast cancer: analysis of individual data about 56 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 966 women without the disease. Lancet 2002; 358: 138-9.

[57].Claus E, Risch N, Thompson W. Genetic analysis of breast cancer. Hum Genet 1990; 47 : 232-41.

[58]. Blackwood N, Weber M. BRCA-1 and BRCA-2 : from molecular genetics to clinical medicine. J Clin Oncol [61].Eisinger F, Castagne C, Bressac A, Lansac A, Cottu D, Lefranc M . Identification hereditary predisposition to breast cancer. Bull Cancer 2000; 91 : 219-31

[59].Claus E, Risch N, Thompson W. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. Am J Hum Genet 1991; 48 : 232-42.

[60]. Blackwood M, Weber B. BRCA1 and BRCA2 : from molecular genetics to clinical medicine. J Clin Oncol

[61].Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP et al. Identification and management of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). Bull Cancer 2004 ; 91 : 219-37

[62].A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. Vacek PM(1), Geller BM. 2004 May;13(5):715- 22. [63]. O.marpeau, P.Y.ancel, M.Antoine, Cancers du sein bilatéraux synchrones: facteurs de risque, diagnostic, histologie, traitement, gynécologie obstétrique et fertilité 36(2008) 35-44.

[64].Robinson E, Rennert G, and Al. BreastCancerResTreat1993;25:211–5

[65].CookLS, WhiteE ,SchwartzSM, McKnightB, DalingJR, WeissNS. A populationbased study of contralateral breast cancer following a first primary breast cancer (Washington,UnitedStates).CancerCausesCon-trol1996;7:382–90

[66].HealeyEA, CookEF, OravEJ, SchnittSJ, ConnollyJL, HarrisJR. Contralateral breast cancer : clinical characteristics and impact on prognosis. JClinOncol1993; 11:1545–52.

[67].DelaRocheFordiereA, Asselain B, Scholl S, Campana F, Ucla L, Vilcoq JR, et al. Simultaneous bilateral breast carcinomas : a retrospective review of 149 cases. Int J. Radiat Onco-Bio-Phys1994;30:35–41.

[68].Newman LA, SahinAA, CunninghamJE, BondyML, MirzaNQ, VlastosGS,et al. A case control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. Cancer2001;15(91):1845–53.

[69].JobsenJ J,vanderPalen J, Ong F, MeerwaldtJ H. Synchronous bilateral breast cancer : prognostic value and incidence.Breast2003;12:83–8.

[70].Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. The genetic epidemiology of second primary breast cancer.AmJEpidemiol1992;136:937–48

[71].A prospective study of breast cancer risk using routine mammographic breast density measurements. Vacek PM(1), Geller BM. 2004 May;13(5):715- 22

[72]. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP et al. Identification and manage- ment of hereditary predisposition to cancer of the breast and the ovary (update 2004). Bull Cancer 2004 ; 91 : 219-37

[73].GreeneMH.Geneticsofbreastcancer.MayoClinProc1997;72(1):54–65

[74].Robinson E, Rennert G, Bar Deroma R, Dori DL, Neugut qnd AI. The pattern of diagnosis of a second primary tumor in the breast. Breast Cancer Treat1993;25:211–5.

[75].Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Hellman S. Contralateral breast carcinoma : an assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) patientswith20-yearfollow-up.Surgery1989;106:904–10

[76].Kosaka Y1, Kikuchi et al. The usefulness of preoperative MRI in synchronous bilateral breast cancer

[77].Jia-jian Chen, Nai-si Huang et al. Surgical Management for Early-Stage Bilateral Breast Cancer Patients in China. Department of Breast Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai, China. Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University, Shanghai, China 201

[78].Potential indications for helical tomotherapy in breast cancers, F. Lambertha, P. Guilbert, et Al " Département de radiothérapie, institut JeanGodinot, rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France b Unité de radiophysique médicale, institut Jean-Godinot, rue du Général-Koenig, 51100 Reims, France" 201

[79].Maarse W, Jonasse Y, Ausems MG, Schipper ME, van Hillegersberg R. First case of invasive breast cancer following prophylactic bilateral skin sparing mastectomy in a BRCA1 mutation carrier. Eur J Surg Oncol. 2009; 35(9):1016-8.