

Facteurs de risque de bilatéralisation du cancer mammaire : cinq observations à Libreville (Gabon)

Mayi-Tsonga S¹, Kamga H², Meye JF², Belembaogo E³

1. Service de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital d'Instruction des Armées Omar Bongo Ondimba (HIA OBO),

2. Service de Gynécologie-Obstétrique, (3) Service d'Oncologie Médicale, Centre Hospitalier (CHL),

Libreville, Gabon

Med Trop 2009 ; **69** : 583-586

RÉSUMÉ • Environ 10 % des patientes atteintes d'un cancer du sein auront un cancer controlatéral dans les 10 années suivantes. Les facteurs de risque de cette bilatéralisation sont de mieux en mieux connus grâce aux progrès de la biologie moléculaire. Il apparaît que les mutations géniques *brca 1* ou *2* et les antécédents familiaux constituent des facteurs de risque élevés. Cet aspect particulier du cancer du sein est encore peu connu au Gabon et plus généralement en Afrique Noire où, cependant, l'incidence du cancer mammaire est croissante. Le profil épidémiologique de 5 malades à Libreville est discuté à la lumière de la littérature.

MOTS-CLÉS • Cancer du sein bilatéral. Facteurs de risque. Prévalence. Afrique Noire.

RISK FACTORS OF BILATERALIZATION OF BREAST CANCER: DESCRIPTION OF FIVE CASES IN LIBREVILLE (GABON) AND REVIEW OF THE LITERATURE

ABSTRACT • Approximately 10% of patients diagnosed with breast cancer will develop cancer in the contralateral breast within 10 years. The risk factors for bilateralization are now better understood thanks to advances in molecular biology. Based on reports in the literature the main risk factors are presence of *brca 1* or *2* gene mutations and family history. Despite the increasing incidence of breast cancer, this special aspect of the disease remains poorly studied in Gabon as well as in Black Africa in general. Incidence is increasing. This report describes 5 patients and discusses their profiles in relation to the literature. This study provides an update on current knowledge

KEY WORDS • Bilateral breast cancer. Risk factors. Prevalence. Black Africa.

Le cancer du sein apparaît aujourd'hui comme une maladie complexe, polygénique et multi factorielle. Au Gabon, il représente 11 % des tumeurs malignes et constitue le deuxième cancer féminin après celui du col utérin (1). D'après Gogas (2), environ 10 % des femmes atteintes d'un cancer du sein auront un cancer controlatéral dans les 10 années qui suivent. La prévalence du cancer du sein bilatéral est d'environ 3 à 13 % (3). Certains auteurs (4-6) ont cherché à identifier les facteurs de risque de cette bilatéralisation. Ces facteurs sont nombreux et de mieux en mieux connus grâce à l'essor de la biologie moléculaire. Parmi eux, les plus fréquemment avancés sont l'histoire familiale, les mutations d'un des deux gènes *brca* et le jeune âge. Cet aspect particulier du cancer du sein est encore mal connu dans notre pays et plus généralement en Afrique, alors que l'incidence de ce cancer est croissante. La découverte de cinq cas nous a donné l'occasion de réaliser cette étude hospitalière. L'objectif était de caractériser le profil épidémiologique du cancer du sein bilatéral au Gabon et d'en déterminer les particularités cliniques et pronostiques. Une revue de la littérature nous a donné l'occasion de faire l'état actuel des connaissances.

Matériel et méthode

Il s'agit d'une étude de cas individuels dont le recueil des données est rétrospectif. Elle a été menée à Libreville, dans trois ser-

vices : le service de gynécologie-obstétrique de l'Hôpital d'Instruction des Armées, celui du Centre hospitalier de Libreville (CHL) et le service d'oncologie du CHL. A Libreville, les patients atteints d'un cancer du sein sont traités de manière multidisciplinaire. Un registre d'identification est tenu à jour dans chacun de ces services. Nous avons colligé les dossiers des patientes suivies pour un cancer du sein bilatéral. La période d'étude a été de 14 années et six mois, du 1er janvier 1994 au 31 juin 2008. Une recherche bibliographique a été faite, sans limite dans le temps, sur la base de données Medline en utilisant les mots clés du MeSH suivants: Bilateral breast cancer, Epidemiology, Risk factors, Hereditary, Genetic, Clinicopathology, Therapy, Prognosis, Africa. Après une description des cas cliniques observés, une étude de la littérature a été faite afin de situer les connaissances actuelles.

Observations

Une femme âgée de 36 ans, nulligeste, infirmière, consultait en 2002 pour une mastite carcinomateuse bilatérale évoluant depuis 4 mois. Elle n'avait aucun antécédent familial de cancer. Dans ses antécédents personnels, on retrouvait 4 tumorectomies mammaires bilatérales pratiquées à Libreville puis à Bordeaux entre 1990 et 1997. A chaque fois, l'histologie avait révélé des lésions bénignes fibroadénomateuses. En 2001, elle avait constaté une augmentation franche des deux seins avec apparition rapide de lésions ulcérées. L'histologie avait permis de retrouver un carcinome mucoeux mixte invasif et bilatéral avec récepteurs oestrogénostatifs

• Correspondance : smayi3@yahoo.fr

• Article reçu le 19/10/2008, définitivement accepté le 9/09/2009.

Tableau 1. Prévalence du cancer du sein bilatéral.

Auteurs	Nombre de cancer du sein (n)	Nombre de cancers bilatéraux n (%)	Cancers synchrones n (%)	Cancers asynchrones n (%)	Durée de l'étude
Cucinotta (9)	223	7 (3)	2 (29)	5 (71)	6 ans
Maculotti (10)	442	19 (4)	7 (37)	12 (63)	12 ans
Gogas (3)	1332	78 (6)	22 (28)	56 (72)	22 ans

négatifs et de grade SBR III. La tumeur avait été classée T4d N2 M1 sur les deux seins. Elle avait subi six cures de chimiothérapie selon le protocole Docétaxel + Doxorubicine. Une rémission clinique partielle avait été obtenue pendant une année. La patiente décédait en 2003.

Une femme âgée de 42 ans, couturière, cinq parités, consultait en 2002 pour une tumeur mammaire bilatérale inflammatoire, classée T4d N1M0 à droite et T3 N0 M0 à gauche. Les signes inflammatoires évoluaient depuis deux semaines.

Dans ses antécédents, on retrouvait l'apparition d'un nodule mammaire droit et gauche en 2001, dans les suites d'un accouchement. Ces nodules avaient augmenté de taille avec l'allaitement.

La patiente n'avait aucun autre antécédent de cancer gynécologique personnel ou familial. L'histologie avait permis d'objectiver un carcinome lobulaire bilatéral invasif de grade SBR III, avec récepteurs oestro-progestatifs positifs. Elle avait subi 6 cures de chimiothérapie néo-adjuvante à Libreville, suivies d'une mastectomie droite et d'une tumorectomie élargie gauche pratiquées quelques mois après à Clermont Ferrand en France. Elle décédait en 2006.

Une femme âgée de 42 ans, trois parités, était atteinte d'un carcinome canalaire infiltrant du sein gauche depuis 1994. Le grade SBR n'était pas connu. La patiente avait subi une tumorectomie mammaire suivie d'une chimiothérapie adjuvante de type FEC 75 et d'une radiothérapie de 45 grays sur le sein, la chaîne ganglionnaire mammaire interne et sur la région sus-claviculaire gauches. En 1996, elle avait subi une mastectomie gauche avec ovariolyse radique et chimiothérapie FUN pour récurrence homolatérale. Elle consultait en 2000 pour l'apparition d'un nodule de 2 cm dans le sein droit. L'histologie a mis en évidence un carcinome canalaire invasif de grade SBR III avec 7N+ sur les 11 ganglions prélevés. Les récepteurs hormonaux étaient négatifs. En 2000, la patiente subissait une mastectomie droite suivie d'une radiothérapie adjuvante. En dépit de cette mutilation bilatérale, elle décédait en 2003, après une rémission partielle et des soins palliatifs.

Une femme âgée de 45 ans, douze parités, était suivie dans le service d'oncologie depuis 3 ans pour un carcinome lobulaire invasif droit en rémission après tumorectomie et chimiothérapie. La tumeur était classée T4d N2 M0. Elle avait consulté en 2001, pour récurrence nodulaire controlatérale et mastite carcinomateuse homolatérale. Les deux tumeurs étaient classées T4d N3 M1 à droite et T4d N1 M1 à gauche. L'histologie retrouvait un carcinome lobulaire invasif bilatéral de grade SBR III avec une recherche négative des récepteurs. La patiente avait un antécédent de prise de contraceptifs oraux combinés pendant 8 mois, 15 années auparavant. Sa mère était décédée d'un cancer du sein à l'âge de 68 ans. La patiente décédait en 2001, 2 mois après le début d'une nouvelle cure de chimiothérapie.

Une femme de 38 ans, quatre parités, consultait en 2004 pour des mastodynies bilatérales évoluant depuis un mois et ne cédant pas à l'auto médication par anti inflammatoires. Elle n'avait aucun antécédent personnel ou familial de cancer. Elle était femme au

foyer. L'examen avait retrouvé deux seins inflammatoires, indurés et augmentés de volume ainsi que des adénopathies axillaires bilatérales mobiles. Les deux seins étaient classés T4dN1M0. La tumorectomie bilatérale à visée biopsique avait objectivé un carcinome canalaire invasif de grade SBR III. Les récepteurs oestroprogestatifs étaient négatifs. La radiographie thoracique objectivait une pneumopathie basale droite. Six séances de chimiothérapie à base de Taxotère® étaient programmées. Elle décédait en 2005 dans le service de réanimation du CHL des suites de métastases pleurales.

Discussion

Prévalence et classification

Parmi les 335 cas de cancer du sein colligés, il y a eu 5 cas de cancer bilatéral. La prévalence de cette entité carcinologique est de 1,50% au CHL. Elle est en deçà de celle décrite dans la littérature où elle varie de 3 à 13%. En Afrique, Awad en Egypte (7) et Aghadiuno au Nigéria (8) retrouvent des taux similaires au notre, soit respectivement 1,54 % et 3 %. La prévalence varie peu avec la taille de l'échantillon et la durée de l'étude (Tableau 1).

Les cancers du sein bilatéraux sont dits synchrones lorsque les deux seins sont atteints d'emblée ou dans un délai inférieur à 12 mois. Au-delà, ils sont dits asynchrones ou méta chroniques. Dans notre étude, les cas n°1, n°2 et n°5 étaient synchrones.

Facteurs de risque

• Antécédents familiaux de cancer du sein

Ils constituent le facteur de risque essentiel selon certains auteurs (4, 5, 9) d'autant qu'il s'agit d'une parenté au premier degré. Une seule patiente de notre série avait cet antécédent familial. Dans les études d'Awad (7) et d'Aghadiuno (8) on ne retrouve pas cet antécédent.

• Facteurs cytogénétiques

Aucune de nos patientes n'a pu bénéficier d'une telle exploration. On dénombre actuellement plus de 20 gènes impliqués dans l'oncogénèse de ce cancer. Les mieux étudiés à ce jour sont les gènes *brca 1* et *2*, le *p53* et l'*erb2*. Le taux de mutation des gènes *brca 1* et *2* est élevé dans les cas de cancers du sein bilatéraux notamment chez les femmes jeunes et dans certains cas de cancer du sein familiaux. Selon Espié (9) et Imyanitov (10), l'existence d'une mutation de *brca 1* ou *brca 2* augmenterait significativement le risque de cancer bilatéral. L'implication de *p53* et *erb2* reste assez limitée (11). Mais Ozer (12), a retrouvé une forte activité proliférative ainsi qu'un volume nucléaire significatif chez 50% des cancers bilatéraux présentant une mutation du *p53*. Une mutation de ce gène pourrait être un indicateur de mauvais pronostic et un facteur prédictif du cancer bilatéral du sein (12). En l'absence de possibilité de détection des mutations par des techniques de biologie moléculaire, le score d'Eisinger (13-15) peut orienter le dépistage chez des femmes présentant des antécédents personnels et/ou familiaux de néoplasies mammaires et/ou ovariennes. D'où l'importance d'une consultation oncogénétique.

• L'âge

Newman (16) estime que l'âge ne constitue pas un facteur de risque. Mais pour Rosen (17), un âge inférieur à 35 ans lors du diagnostic du premier cancer, induirait un risque relatif d'environ 4 à 6. C'est le même constat fait dans les deux études africaines (7,

8) et la nôtre qui retrouvent une moyenne d'âge assez jeune comprise entre 37 et 41 ans. Alors qu'en Occident, cette moyenne d'âge est plutôt élevée, de l'ordre de 55 ans (16, 17).

• *Antécédents personnels de cancer du sein*

Il augmenteraient le risque de bilatéralisation. Donovan (18) estime que ce risque serait 5 fois plus élevé et Gogas (2) affirme que 10 % des formes unilatérales vont se bilatéraliser dans les 10 années suivantes. Plus la survie après la première tumeur est grande, plus l'espérance de vie des femmes augmente et plus important est ce risque (2, 16). Dans notre étude, les cas n°3 et n°4 avaient cet antécédent personnel et le délai de bilatéralisation a été court de 2 et 5 ans. Plus généralement, 50 % des cancers contralatéraux apparaissent dans les 7 premières années de suivi (19).

• *Type histologique*

Les deux tumeurs sont identiques, du point de vue histologique, dans environ 60 à 85 % des cas (2, 20). Cette concordance histologique a été retrouvée chez toutes les patientes de notre étude. Le type histologique le plus fréquent dans les formes bilatérales est le carcinome canalaire infiltrant (CCI), retrouvé dans 80 % des cas (21). Le carcinome lobulaire infiltrant (CLI) est retrouvé dans 20 à 36 % des cas (22) et constituerait un puissant facteur de bilatéralité (22). Un grade de différenciation élevé, la présence ou non des récepteurs hormonaux et celle d'embolus sont également des facteurs de risque d'extension contralatérale (23). Notre série retrouve 2 cas de CLI (40 %), 2 CCI (40 %) et 1 cas de carcinome mucineux (20 %).

• *Parité*

Les facteurs liés à la reproduction sont diversement appréciés. Michowitz (24) estime que la nulliparité serait un facteur de risque. D'autres auteurs (7, 8) ne retrouvent pas ce facteur et dans notre étude seule une des cinq patientes était nullipare.

• *Les traitements du premier cancer*

La radiothérapie du premier cancer serait susceptible d'élever modérément ce risque, surtout si l'irradiation a été faite avant 45 ans (25). A l'inverse, l'adjonction de Tamoxifène et la chimiothérapie du premier cancer sont susceptibles de diminuer le risque (26).

Aspect diagnostique

Neuf des 10 tumeurs mammaires de notre étude étaient à un stade très évolué et un envahissement cutané a été noté sur 8 d'entre eux. Il est cependant possible de diagnostiquer précocement ces formes contralatérales grâce au suivi rigoureux des patientes. L'importance de l'échographie mammaire, particulièrement chez la femme jeune, et celle de l'IRM mammaire ont été démontrées par Houssami (27) et Kawai (28).

Pronostic

Il n'est pas différent de celui du premier cancer (29). Cependant, la bilatéralisation met la patiente dans un état de double risque de gravité, particulièrement dans les pays en développement où les tumeurs sont découvertes tardivement. Aghadiuno (7) au Nigeria, trouve un taux de survie nul 2 ans après la découverte du premier cancer et Awad (8) en Egypte relève 57 % de survie à 2 ans. Plus généralement, le taux de survie à 5 ans est supérieur à 50 % (30) ce d'autant que les deux tumeurs sont à un stade précoce.

Traitement

Dans notre étude, les modalités thérapeutiques ont été les mêmes que pour les formes unilatérales prises au même stade. Elles étaient guidées par le stade clinique de la tumeur la plus évoluée. Pour des tumeurs diagnostiquées à des stades précoces, les traitements conservateurs sont les mieux indiqués et sans impact négatif sur la survie (29).

Conclusion

Le cancer du sein bilatéral est une entité bien connue dans les pays développés du fait de la surveillance rigoureuse de toutes les patientes traitées pour une néoplasie mammaire. En Afrique, sa prévalence est faible. Au Gabon, les difficultés de suivi post thérapeutique pourraient expliquer cette faiblesse. Les patientes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein et celles dont l'âge est inférieur à 40 ans au moment du diagnostic du premier cancer, doivent être particulièrement surveillées. La sensibilisation des populations et in fine la mise en place de campagnes de dépistage de masse sont des recommandations à formuler aux décideurs des pays africains.

Références

1. Mengué S. Le cancer du sein chez la femme au Centre Hospitalier de Libreville : aspects épidémiologiques, diagnostiques et thérapeutiques. Thèse 2002 : 158 pages.
2. Gogas J, Markopoulos C, Skandalakis P, Gogas H. Bilateral breast cancer. *Am Surg* 1993 ; 59 : 733-5.
3. Anastasiadis PG, Liberis VA, Koutlaki NG, Skaphida PG, Aygidou KE, Galazios GC. Incidence and detection of contralateral breast cancer. *Breast J* 2000 ; 6 : 178-82.
4. Brenner H, Engelsmann B, Stegmaier C, Ziegler H. Clinical epidemiology of bilateral breast cancer. *Cancer* 1993 ; 72 : 3629-35.
5. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 ; 8 : 855-61.
6. Polednak AP. Bilateral synchronous breast cancer: a population-based study of characteristics, method of detection and survival. *Surgery* 2003 ; 133 : 383-9.
7. Awad AT, el Husseini G, Anwar M, Abu-Nasr A, Anwar AA, Sakr M. Bilateral primary breast cancer: a clinicopathological study of the second primary. *Int Surg* 1996 ; 81 : 57-60.
8. Aghadiuno PU, Akang EE, Ladipo JK. Simultaneous bilateral malignant breast neoplasms in Nigerian women. *J Natl Med Assoc* 1994 ; 86 : 365-8.
9. Espié M, Cuvier C, Laurence V, Cottu PHI. Second cancer du sein après cancer du sein. Eurocancer 2001 Paris. *Ed John Libbey Eurotext* 2001 : pp. 65-6.
10. Imyanitov EN, Hanson KP. Molecular pathogenesis of bilateral breast cancer. *Cancer Lett* 2003 ; 191 : 1-7.
11. Pandis N, Teixeira MR, Gerdes AM, Limon J, Bardi G, Andersen JA *et al.* Chromosome abnormalities in bilateral breast carcinoma. Cytogenetic evaluation of the clonal origin of multiple primary tumors. *Cancer* 1995 ; 76 : 250-8.
12. Ozer E, Canca T, Kuyucuodlu F. p53 mutations in bilateral breast carcinoma. Correlation with Ki-67 expression and the mean nuclear volume. *Cancer Lett* 1998 ; 122 : 101-6.
13. Eisinger F, Ronda I, Puig B, Camerlo J, Giovannini MH, Bardou VJ. Breast cancer guidelines-Physicians' intentions and behaviours. *Int J Cancer* 2007 ; 120 : 1136-40.
14. Eisinger F. Prophylactic mastectomy: ethical issues. *Br Med Bull* 2007 ; 81-82 : 7-19.
15. Eisinger F, Bressac B, Castaigne D, Cottu PH, Lansac J, Lefranc JP *et al.* Identification et prise en charge des prédispositions héréditaires aux cancers du sein et de l'ovaire (mise à jour 2004). *Pathol Biol* 2006 ; 54 : 230-50.
16. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NO, Vlastos GS *et al.* A case-control study of unilateral and bilateral carcinoma patients. *Cancer* 2001 ; 91 : 1845-33.
17. Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW. Breast carcinoma at the extremes of age: a comparison of patients younger than 35 years and older than 75 years. *J Surg Oncol* 1985 ; 28 : 90-6.

18. Donovan AJ. Bilateral breast cancer. *Surg Clin North Am* 1990; 70 : 1141-9.
19. Adair F, Berg J, Joubert L, Robbins GF. A long-term followup of breast cancer patients: the 30 years report. *Cancer* 1974; 33 : 1145-50.
20. Hungness ES, Safa M, Shaughnessy EA, Aron BS, Gazder PA, Hawkins HH *et al.* Bilateral synchronous breast cancer: mode of detection and comparison of histologic features between the two breasts. *Surgery* 2000; 128 : 702-7.
21. 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.
22. Lewis TR, Casey J, Buerek CA, Cammack KV. Incidence of lobular carcinoma in bilateral breast cancer. *Am J Surg* 1982; 144 : 635-8.
23. Hanagiri T, Nozoe T, Mizukami M, Ichiki Y, Sugaya M, Yasuda M *et al.* Clinicopathological characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast. *Asian J Surg* 2009; 32 : 76-80.
24. Michowitz M, Noy S, Lazebnik N, Aladjem D. Bilateral breast cancer. *J Surg Oncol* 1985; 30 : 109-12.
25. Boice JD Jr, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326 : 781-5.
26. Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136 : 925-36.
27. Houssami N, Lord SJ, Ciatto S. Breast cancer screening: emerging role of new imaging techniques as adjuncts to mammography. *Med J Aust* 2009; 190 : 493-7.
28. Kawai M, Kuriyama S, Suzuki A, Nishino Y, Ishida T, Ohnuki K *et al.* Effect of screening mammography on breast cancer survival in comparison to other detection methods: a retrospective cohort study. *Cancer Sci* 2009; 100 : 1479-84.
29. Mose S, Adamietz IA, Thilmann C, Saran F, Bernhard M, Pahnke R *et al.* Bilateral breast carcinoma versus unilateral disease. Review of 498 patients. *Am J Clin Oncol* 1997; 20 : 541-5.
30. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, Blamey RW. Prognostic significance of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *World J Surg* 2001; 25 : 1117-24.



La Pagode Kuthodaw, le plus grand livre du monde © Ethevenin T.