

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIEUS FRANÇAIS
Président : Docteur B. Maria*

**Extrait des
Mises à jour
en Gynécologie
et Obstétrique**

—

**TOME XXIV
publié le 30.11.2000**



*VINGT-QUATRIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2000*

Traitement hormonal substitutif de la ménopause et risques de cancer

P. LOPES*, E. MIANNAY, M. BOUDINEAU, P. GUIHARD
(Nantes)

La ménopause expose les femmes à trois risques majeurs : l'ostéoporose, la pathologie coronarienne et la maladie d'Alzheimer. D'autres pathologies deviennent plus fréquentes avec l'âge et le vieillissement : c'est le cas des maladies dégénératives et des cancers.

Le traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS) est efficace contre les symptômes climatiques. Il est, pour de nombreux auteurs, le traitement préventif et curatif le plus efficace de l'ostéoporose de la femme ménopausée (17). Le THS, en prévention primaire, réduit le risque coronarien avec diminution du risque d'infarctus du myocarde (45) et de plus il réduit la mortalité des femmes à risque vasculaire (25). Plus récemment le rôle des estrogènes dans l'amélioration des fonctions cognitives (13, 63) et dans la prévention du risque de maladie d'Alzheimer a été souligné (30).

Le THS serait utilisé par 10 à 50 % des femmes selon les classes d'âge et les pays (27, 41, 57).

* Service de Gynécologie et Médecine de la Reproduction
Hôpital Femme-Enfant – 44093 NANTES CEDEX 1

Les obstacles au Traitement Hormonal Substitutif (THS) de la ménopause sont :

- la tolérance au THS ;
- l'observance liée à l'information donnée à la patiente, à la perception de son état de santé et des risques liés à la ménopause, et surtout aux risques du THS ;
- les complications liées au THS.

Parmi les risques allégués au THS, c'est le risque de cancer induit qui limite le plus la diffusion du THS. Dans l'enquête du *National Council on the Aging* (12) 61 % des 1000 femmes interrogées soulignent que la maladie qui fait le plus peur est LE CANCER contre 9 % pour les maladies cardio-vasculaires.

Tableau I
L'incidence des cancers féminins en France en 1995
(source : Ministère de la Santé 1998)

SEIN	33 867
COLON – RECTUM	15 298
COL ET CORPS UTÉRIN	7 917
OVAIRE	3 150
POUMON	3 137

En février 2000, la campagne médiatique soulignant le risque de cancer du sein a fait arrêter le THS par de nombreuses femmes.

Le THS étant soupçonné d'augmenter l'incidence du cancer du sein, il nous paraît important de nous poser certaines questions sur l'association cancer et THS : Quels sont les faits biologiques, cliniques et épidémiologiques qui permettent de répondre objectivement aux liens unissant THS et cancers? Quelles sont les molécules en cause? Les progestatifs associés aux estrogènes augmentent-ils le risque de cancer du sein? La durée du THS doit-elle être limitée dans le temps pour éviter une augmentation inacceptable du risque? Les modes d'administration peuvent-ils intervenir en modifiant l'incidence des cancers? Le THS diminue-t-il le risque de cancer du colon? Faut-il uniquement raisonner en termes de risque du THS? Qu'en est-il des bénéfices et de la balance risques bénéfices? Comment informer le plus objectivement possible nos patientes?

A. MÉTHODES D'ÉVALUATION DES RISQUES DU THS

Pour le clinicien, les risques évoqués par les effets biologiques des hormones (facteurs de carcinogénèse, études expérimentales *in vitro* et *in vivo*), sont difficilement transposables à l'espèce humaine avec comme conséquence l'importance prise par les résultats des études épidémiologiques.

1. Les données biologiques

Études fondamentales

Les études fondamentales et expérimentales soulignent le lien existant entre œstrogènes et cancer. Pour le cancer de l'endomètre, l'action proliférative des estrogènes est éloquentes et l'action protectrice de la progestérone et des progestatifs apparaît prouvée. Beaucoup plus complexe est l'interprétation des effets biologiques des estrogènes sur la carcinogénèse des cellules épithéliales mammaires. Des effets directs sur l'ADN, sur l'activation de facteurs oncogènes *c-myc*, *c-fos*, *ras*, synthèse de protéases, sur l'action sur la transcription des ARN des facteurs de croissance ont été rapportés (60). L'effet autocrine et paracrine des œstrogènes a été démontré sur la culture de lignées cancéreuses ayant des récepteurs estrogéniques (RE alpha +) du sein. Les œstrogènes agissent aussi sur la transcription des ARN de facteurs de croissance (EGF, IGF2) ou leurs récepteurs (IGF-R, EGF-R). Les œstrogènes stimulent l'angiogénèse et induisent la synthèse d'enzymes (cathepsine D, activateur du plasminogène) qui pourraient favoriser la dissémination métastatique. Ces effets biologiques sont le fondement de l'action possiblement carcinogénétique des estrogènes mais des travaux plus récents soulignent que l'environnement hormonal intra-mammaire est différent de l'environnement sérique chez la femme. La notion d'action locale et de régulation locale, bien étudiée par Pasqualini (42), mérite des développements plus importants.

Études animales

Les études animales sont fondées sur deux importants modèles : un modèle viral (virus MMTV chez la souris) et un carcinogène chimique, (méthylnitrosurée chez le rat, DMBA :

diméthylbenzathracène). Le développement des tumeurs mammaires induites par le virus MMTV apparaît hormono-dépendant (16). L'apparition de la technique des souris transgéniques permet de mieux évaluer l'effet de ces carcinogènes en fonction de l'environnement hormonal.

Dans l'espèce humaine, des progrès sensibles ont été effectués dans la connaissance des oncogènes dans le cancer du sein (altération du gène Erb-B2, c-MYC, CCND1) et des altérations des anti-oncogènes. La connaissance du terrain génétique pourrait permettre de mieux comprendre l'action des hormones sur la carcinogenèse.

Plus difficile est l'évaluation de l'effet de la progestérone et des progestatifs sur l'épithélium mammaire (31). Pour Henderson (29), les progestatifs ajoutés aux estrogènes augmentent la prolifération des cellules du galactophore terminal.

La progestérone aurait des effets propres capables d'influencer la prolifération cellulaire : production du R-EGF, augmentation de l'expression du c-myc, diminution du R-IGF1. Les progestatifs pourraient avoir une action différente selon la molécule (action sur les récepteurs androgéniques en particulier). De plus, pour Jeng (32), certains progestatifs ont une action estrogénique. Pour Foidart (18), la progestérone limite la prolifération cellulaire induite par l'estradiol.

L'étude des effets sur le cycle cellulaire de la progestérone est plus récente : la progestérone inhiberait la progression du cycle des cellules épithéliales mammaires en phase G1 précoce. Par contre, elle accélérerait la fin de la phase G1. Dans le sein normal, la prolifération de l'épithélium mammaire est maximum au 20^e jour du cycle et plusieurs études montrent une augmentation du nombre des mitoses en fin de phase lutéale (47). Cet élément peut être considéré comme délétère mais, plus récemment, il a été évoqué la possibilité que le retrait progestéronique au niveau du cycle cellulaire favoriserait le phénomène d'apoptose (10). À ce titre, l'arrêt périodique du traitement progestatif serait protecteur.

2. Les données épidémiologiques

Une centaine d'études épidémiologiques se rapportent à l'association cancers génitaux féminins et traitement hormonal substitutif de la ménopause. Les résultats sont souvent contradictoires.

Il n'existe pas d'étude prospective randomisée contre placebo permettant d'apprécier les risques de cancer associé au THS.

Seules sont publiées des études d'observation, méta-analyses, cohortes ou cas-témoins. Ces études peuvent être affectées par des biais qu'il convient de discuter :

– Le biais de sélection : il affecte la comparabilité des groupes. Il peut survenir chez les sujets traités. Par exemple, les femmes qui reçoivent un traitement hormonal substitutif peuvent être, de par leurs conditions socio-économiques, plus à risque de cancer, ce qui tend à surestimer la relation THS et cancer. Il peut également survenir lors de la constitution d'un groupe témoin ;

– Le biais d'indication ou de contre-indication : ce type de biais est susceptible de survenir lorsque des publications antérieures ont rapporté un effet secondaire du traitement. Il survient si les femmes reçoivent un THS en rapport avec leur niveau de risque de cancer. Par exemple, si on décide de traiter des femmes qui ont un plus faible risque de cancer du sein, cela conduit à un biais qui tend à sous-estimer la relation entre le THS et ce cancer ;

– Le biais de détection : la décision de traitement peut influencer le suivi des femmes. Un meilleur suivi pourrait conduire à plus de cancers détectés chez les femmes traitées (surestimation de l'association THS et cancer). Si le traitement substitutif diminue la sensibilité de la mammographie pour le dépistage de lésions infracliniques, on peut également concevoir un biais dans l'autre sens ;

– Les biais qui surviennent lors du recueil des données :

• Biais de l'enquêteur. Il survient si celui-ci conduit de façon différente son interrogatoire chez les cas et les témoins ;

• Biais de mémorisation. Il survient par exemple, lorsque la déclaration de l'exposition est différente chez les cas et les témoins. Les cas peuvent avoir tendance à mieux se souvenir de la prise de THS ou déclarer des prises de THS en excès, ce qui a tendance à surestimer la relation TSH-cancer ;

• Les biais de confusion.

Ces biais peuvent être pris en compte, par exemple par un ajustement au niveau de l'analyse mais les facteurs qui interviennent sont parfois multiples et l'ajustement imparfait.

Les études soulignant l'augmentation de l'incidence de certains cancers ont presque toutes été menées aux USA, pays où le THS de la ménopause est basé sur des molécules et des voies

d'administration différentes de celles utilisées en France. Ceci pose le problème de la généralisation des résultats aux traitements employés dans notre pays.

La notion de Risque Relatif (RR) représente le rapport du risque observé dans une population (ex. : utilisatrices de THS) sur le risque observé dans une population témoin (ex. : non utilisatrices de THS). Un RR de 1,3 exprime une augmentation de risque de 30 %. Ce RR est statistiquement significatif si le nombre 1 n'est pas inclus dans son intervalle de confiance à 95 %.

En termes de santé publique, le RR doit être discuté en fonction de la fréquence d'exposition au facteur de risque. Compte tenu de la diffusion large du THS, une faible augmentation du risque doit être prise en considération.

B. QUELS SONT LES CANCERS FÉMININS INFLUENCÉS PAR LE THS DE LA MÉNOPAUSE ?

I. Le cancer de l'endomètre

Une femme de 50 ans a, durant son espérance de vie, une probabilité de cancer de l'endomètre de 2,5 % ; sa probabilité d'en mourir est de 0,3 % (64).

Le risque de cancer de l'endomètre a été souligné dès les années 70 aux USA quand seul le traitement estrogénique était prescrit. Quint en 1975 (50) a été le premier à rapporter un risque relatif de 1,8 chez les utilisatrices d'estrogènes. Le RR a ensuite été chiffré dans 2 articles du *New England Journal* à des niveaux supérieurs : 4,5 et 7,6 (56, 65). La conséquence de ces publications a été la réduction de la prescription de l'estrogénothérapie. Plus de 40 articles ont été consacrés à ce sujet et la méta-analyse de Grady (23) a permis de situer le risque relatif à 2,31 (intervalle de confiance à 95 % : 2,13-2,51). Après 10 ans de traitement estrogénique seul, le RR est de 9,5 (IC 7,4-12,3).

Plus récemment, Weiderpass (61) a montré que même les estrogènes d'action faible (estriol) augmentaient également le risque de cancer de l'endomètre.

Ce risque a été réévalué après apport de progestatifs. Avec l'adjonction de progestatifs, le risque a été considéré comme non

THS ET RISQUES DE CANCER

Tableau II
Augmentation du risque de cancer de l'endomètre
avec la prise d'estriol oral (1-2 mg) (61)

Catégorie	Cancer endométrial (cas/témoins)	OR (95 % IC) (ajusté âge, parité, âge ménopause, BMI)
Jamais de tt	534/2792	1,0
Utilisation constante	137/336	2,0 (1,6-2,6)
Durée		
< 5 ans	86/247	1,7 (1,3-2,3)
≥ 5 ans	51/89	3,0 (2,0-4,4)
Augmentation par année d'utilisation		1,08 (1,05-1,12)
Arrêt de tt		
< 1 an	116/248	2,4 (1,8-3,0)
≥ 1 an	21/88	1,2 (0,7-2,0)
Diminution après arrêt/an		0,92 (0,87-0,98)

significatif (23). La durée d'administration du progestatif apparaît fondamentale, l'administration de 12 jours permettant de réduire les mitoses endométriales. L'administration d'un progestatif durant au moins 10 jours par mois est associée pour Pike (44) avec l'absence ou une légère augmentation du risque de cancer de l'endomètre.

Après 13 ans de suivi sur les registres nationaux suédois, 2330 cancers ont été notés par Persson (43), avec 848 décès par cancer. Les auteurs scandinaves trouvent en cas de traitement estrogénique seul, une augmentation du RR pour le cancer de l'endomètre de 5,0 (95 % IC : 1,6-5,9), ils soulignent l'absence d'augmentation du risque pour les traitements estro-progestatifs.

Ce problème n'est cependant pas entièrement résolu comme le montre l'article de Beresford (4). Cette étude cas-témoins (1 154 femmes de 45 à 74 ans) permet de conclure que l'administration d'estrogènes seuls entraîne un risque relatif de 4,0 (3,1-5,1). L'adjonction de progestatif (acétate de médroxyprogestérone : MPA dans cette étude) réduit le risque en fonction du nombre de jours d'administration : si le MPA est administré moins de 10 jours, le risque reste significatif : 3,1 (1,7-5,7) ; si le progestatif est administré de 10 à 21 jours par mois, le risque n'est plus significatif : RR = 1,3 (0,8-2,2).

Tableau III
Risque de cancer de l'endomètre et THS. (4)

	Nombre de cas	Nombre de témoins	Odds ratio (ajusté)
Pas de THS	270 (84,4%)	593 (86,8%)	1,0
Progestatifs < 10 jours/mois	25 (7,8%)	26 (3,8%)	3,1 (1,7-5,7)
Progestatifs 10 à 21 jours/mois	25 (7,8%)	64 (9,4%)	1,3 (0,8-2,2)

L'auteur n'est pas entièrement rassurant sur le long terme puisqu'en cas de traitement estro-progestatif de plus de 5 ans, le RR est de 3,7 (1,7-8,2)

Tableau IV
Risque de cancer de l'endomètre et durée du traitement. (4)

Durée du THS	Nombre de cas	Nombre de témoins	Odds ratio (ajusté)
Pas de THS	337 (87,3 %)	685 (89,0 %)	1,0
Utilisateurs : P < 10 j/mois			
6-59 mois	11 (2,8 %)	13 (1,7 %)	2,2 (0,9-5,2)
≥ 60 mois	14 (3,6 %)	9 (1,2 %)	4,8 (2,0-11,4)
Utilisateurs : P 10-21 j/mois			
6-59 mois	12 (3,1 %)	48 (6,2 %)	0,7 (0,4-1,4)
≥ 60 mois	12 (3,1 %)	15 (1,9 %)	2,7 (1,2-6,0)

En conclusion, les estrogènes, même de faible puissance, donnés seuls augmentent le risque de cancer de l'endomètre. La réduction du risque de cancer de l'endomètre impose donc d'associer aux estrogènes un traitement progestatif. La durée du traitement progestatif doit être au minimum de 12 jours par mois. Cette association n'annule pas le risque. La survenue de métrorragies inhabituelles après plusieurs années de traitement impose de réaliser un bilan endométrial (échographie, hystérocopie lorsque l'épaisseur de l'endomètre est supérieure à 4 mm pour les traitements combinés, biopsie ou curetage de l'endomètre) (26).

2. Le cancer du sein

On estime en France le nombre de femmes atteintes chaque année de cancer du sein à 34 000. L'âge est le facteur de risque le plus important.

En clinique humaine, les facteurs de risque de cancers du sein sont souvent assimilés à un terrain d'hyperestrogénie.

- puberté précoce ;
- obésité ;
- nulliparité ;
- ménopause tardive ;
- première grossesse tardive. Une première grossesse avant 25 ans, à terme, réduit de 4 le risque de cancer du sein. Cet effet protecteur semble secondaire à la différenciation du tissu mammaire ;

- on connaît le rôle protecteur de l'allaitement et de la castration pré-ménopausique.

En fait, de nombreux biais (action sur des facteurs intermédiaires de régulation complexe) sont possibles et il n'est pas démontré théoriquement que les œstrogènes naturels puissent induire un authentique cancer du sein.

L'association cancer du sein-THS fait l'objet de nombreux articles, souvent contradictoires : le problème est de première importance car une femme de 50 ans a une probabilité de 10 % d'avoir un cancer du sein à un âge moyen de 69 ans (22). Les principales méta-analyses revues récemment par Koukoulis (1, 11, 35, 58) évoquaient la possibilité d'une augmentation du risque avec un effet dose et un effet durée de traitement.

Parmi les séries publiées récemment, l'étude de Colditz (6) qui concerne le suivi de plus de 122 000 infirmières depuis 1976 soulignait qu'une augmentation significative du risque de cancer du sein de 30 % était observée avec le THS. Ce risque est significatif après 5 ans de traitement. L'association de progestatifs maintient ce risque à un niveau significatif (RR = 1,41 ; IC 95 % : 1,15-1,74).

D'autres travaux publiés sont rassurants : pas d'augmentation du risque pour Stanford (1995) et pas d'augmentation de la mortalité pour Willis (62). Très récemment, Moorman PG dans une étude cas-témoins ne montre pas d'augmentation du risque (38).

Les études concluant à des résultats discordants, il est important, pour essayer d'y voir plus clair, de reprendre la méta-analyse d'Oxford publiée dans le Lancet en 1997 (7). Cette étude a réana-

lysé 90 % de toutes les études épidémiologiques concernant cette association. Au total, 51 études provenant de 21 pays ont été colligées. Ce travail concerne 53 865 femmes en post-ménopause (17 949 cas et 35 916 contrôles) parmi lesquelles, 17 730 ont utilisé un THS. 34 % des femmes ont utilisé le THS plus de 5 ans.

Plusieurs points forts de cette méta-analyse méritent d'être soulignés :

1. *La ménopause diminue le risque de développer un cancer du sein quel que soit l'âge de sa survenue.*

Les auteurs notent une augmentation du risque avec l'augmentation de l'âge de la ménopause. **Le risque de cancer du sein augmente de 1,028 pour chaque année de ménopause retardée (1,021-1,034).**

La ménopause protège vis-à-vis du cancer du sein quelle que soit la façon dont est survenue cette ménopause : spontanée ou chirurgicale.

2. *L'étude souligne l'augmentation de l'incidence de cancer du sein liée au traitement hormonal substitutif de la ménopause.* Le niveau de risque est différent selon qu'il s'agit d'études prospectives ou cas-témoins (population générale ou population hospitalière).

Tableau V

Risque relatif de cancer du sein en fonction de la durée de traitement (7)

Durée totale THS en années	Cas/Témoins	RR
Non utilisatrices	12467/23 568	1,00
< 1 an	1 154/2 546	1,09
1-4	1 660/3 999	1,05
5-9	813/1 912	1,19
10-14	386/867	1,09
≥ 15	337/584	1,58

L'étude d'Oxford précise que l'augmentation du risque serait pour le THS de 1,023 par année d'utilisation (1,011-1,036).

Notons que l'évolution du risque selon la durée d'utilisation n'est pas corrélée arithmétiquement puisque le risque relatif est de 1,05 entre 1 et 4 années d'utilisation, puis il passe à 1,19 entre 5 et 9 ans d'utilisation pour redescendre à 1,09 pour 10 à 14 ans et remonter à 1,58 au-delà de 15 ans d'utilisation.

L'étude d'Oxford a précisé le risque absolu imputé au THS : ce nombre est faible : 2 pour 1 000 femmes prenant un THS pendant 5 ans (de 1 à 3), 6 pour 1 000 femmes prenant le traitement pendant 10 ans (3-9) et 12 pour 1 000 femmes traitées pendant 15 ans (de 5 à 20).

Tableau VI

Risque de cancer du sein en fonction de la durée de traitement (7)

Début du THS à 50 ans et durée	R Absolu / 1000 femmes exposées	95 % IC
5 ans	2	1-3
10 ans	6	3-9
15 ans	12	5-20

Cette étude ne permet pas de différencier un type d'œstrogènes ni de rassurer sur l'adjonction de progestatif comme élément protecteur.

3. *Les cancers du sein découverts sous THS sont de meilleur pronostic.*

La méta-analyse d'Oxford confirme que le THS permet de découvrir des cancers à un stade plus précoce, avec moins de risques d'atteinte ganglionnaire et avec moins de métastases. Ces résultats vont dans le même sens que les études précédentes qui avaient souligné le meilleur pronostic de ces cancers découverts sous THS et posaient la question d'un biais possible lié à la meilleure surveillance des femmes sous THS. Rappelons cependant que la mammographie a une moins bonne sensibilité pour les femmes sous THS (34).

Le risque de cancer du sein est corrélé à l'indice de masse corporelle (BMI : *Body mass index*) : le risque relatif de cancer du sein augmente de 3,1 % par kg/m².

Rappelons, avant de conclure, les réserves à émettre avant de généraliser les résultats de cette méta-analyse :

– les biais sont nombreux (sélection, population à risque, dépistage plus fréquent dans la population des femmes traitées, ajustement en fonction des facteurs de risque connus). Rockhill B (52) a montré qu'exclure les femmes hystérectomisées (40 % des femmes de plus de 60 ans aux USA) majorait le risque relatif de 1,7 à 2 % par année d'utilisation du THS ;

Tableau VII

RR par année d'utilisation du THS après différentes évaluations de l'âge de la ménopause chez la femme hystérectomisée (52)

Type de THS	Exclusion des femmes ayant eu une hystérectomie	Estimation attendue de l'âge de la ménopause	Âge de la chirurgie et de la ménopause	Âge théorique de la ménopause 54 ans : fumeurs, 56 ans : NF
estrogènes seuls	1,049 (1,026-1,073)	1,032 (1,015-1,049)	1,029 (1,012-1,051)	1,035 (1,017-1,058)
estrogènes + progestatifs	1,101 (1,46-1,158)	1,089 (1,039-1,138)	1,089 (0,997-1,154)	1,089 (1,041-1,156)

Ces biais ont de nouveau été rappelés dans l'échange de lettres du JAMA du 9 août 2000 suite à l'article de Schairer (2, 54).

- Ces résultats s'appliquent essentiellement aux femmes d'origine anglo-saxonne et scandinave ;

- Les diversités de prescription du THS doivent moduler les différents résultats. Peut-on comparer les traitements séquentiels (durée des séquences?) aux traitements combinés, continus ou périodiques? Les voies d'administration peuvent-elles modifier le risque? Les différentes molécules ont-elles un effet différent? Colditz en 1995 (6) ne retrouve pas de différence de risques en fonction du type d'estrogènes (estradiol 17 β ou conjugué). Pour Moorman PG (38) il n'y a pas de différence significative entre estrogène conjugué équin et estradiol 17 β .

L'association de progestatifs au traitement estrogénique est imposée pour la protection de l'endomètre (cf. ci-dessus). Qu'en est-il chez la femme hystérectomisée? En d'autres termes, les progestatifs protègent-ils du cancer du sein? Les travaux de Bergvist en 1989 (5) ont été les premiers à alerter que non seulement le progestatif ne protégeait pas vis-à-vis du cancer du sein mais qu'au contraire il pouvait en augmenter l'incidence. La polémique agite non seulement les milieux médicaux français (9, 31, 46) mais également les épidémiologistes internationaux depuis 10 ans.

Trois études publiées en 1999 et en 2000 soulignent les effets délétères de certains progestatifs, en essayant d'analyser l'influence du type de progestatif et de leur schéma d'administration (37, 53, 54).

La campagne médiatique a été lancée après l'article de Schairer (54), l'auteur analysant 2082 cancers du sein parmi 46355 femmes ménopausées (58 ans d'âge moyen).

THS ET RISQUES DE CANCER

Le risque relatif de cancer du sein est de 1,2 (1,0-1,4) avec les estrogènes seuls, et de 1,4 (1,1-1,8) avec les estro-progestatifs. L'augmentation du risque par année d'utilisation, après ajustement avec le BMI, l'âge, le niveau d'éducation, le dépistage par mammographie, est de 0,01/an (0,002-0,03) pour les estrogènes seuls et de 0,08/an (0,02-0,16) pour les utilisatrices récentes d'estro-progestatifs. En fait, le nombre de cancers observés est faible, ce qui peut constituer un biais d'analyse.

L'équipe d'Uppsala en 1999 (37) a comparé 3345 femmes (84 % *eligible*) de 50 à 74 ans avec cancer du sein invasif à 3454 femmes servant de témoins (82 % sélectionnées) sur registre suédois national (type n° sécu.). Elle note une tendance à l'augmentation du risque avec la durée du traitement estro-progestatif car après 10 ans de THS, l'OR est augmenté significativement à 2,43 (1,79-3,30). Pour Magnusson (37), les progestatifs dérivés prégnane diminuent le risque en comparaison avec les progestatifs dérivés estrane. L'OR est de 1,08 (1,07-1,13) par année d'utilisation des dérivés estrane alors qu'il est de 0,95 (0,8-1,14) par année d'utilisation avec les dérivés prégnane. Il s'agit de la première étude (européenne) objectivant un effet différent selon la molécule progestative utilisée.

Tableau VIII

Risque de cancer du sein : odds ratio selon le type de progestatif (37)

	œ-P 19-nor-testostérone séquentiel		œ-P 19-nor-testo. continu	
	Cas/contrôles	OR (SS = *)	Cas/contrôles	OR (SS = *)
Pas de THS	1738/2201	1,00	1738/2201	1,00
THS	324/229	1,68	32/34	1,14
Durée (en mois)				
1-60	185/160	1,33*	27/22	1,41
> 60	131/60	2,74*	5/9	0,79
Par année d'utilisation		1,08*		0,95

De plus, Magnusson met en évidence une différence significative en faveur des traitements séquentiels : l'OR est de 1,03 (0,94-1,13) pour les schémas séquentiels et de 1,19 (1,09-1,31) pour le schéma continu.

Ces résultats n'ont pas été confirmés par l'article plus récent de Ross (53). L'étude de Ross est une étude cas-témoins faite à

Tableau IX

Risque de cancer du sein : odds ratio
selon le schéma d'administration (37)

	œ-P 19-nor-testostérone séquentiel		œ-P 19-nor-testo. continu	
	Cas/contrôles	OR (SS = *)	Cas/contrôles	OR (SS = *)
Pas de THS	1 739/2 202	1,00	1 739/2 202	1,00
THS	102/76	1,48*	139/124	1,41*
Durée (mois)				
1-24	51/36	1,58*	51/66	0,93
25-60	23/18	1,34	33/31	1,26
61-120	18/11	1,89	40/20	2,89*
> 120	10/5	2,45	11/3	5,36*
Par année d'utilisation		1,03		1,19*

Los Angeles. 1 897 cas de cancer du sein de femmes de 55 à 72 ans ont été appariés à 1 637 contrôles. Il apparaît que le traitement estro-progestatif augmente le risque à 5 ans : OR (5) = 1,24 (1,07-1,45) par rapport au traitement estrogénique seul OR (5) :

Tableau X

THS et cancer du sein : odds ratio des cancers du sein en fonction du type et de la durée du THS (53) : l'association estro-progestative augmente le risque en comparaison avec les estrogènes seuls

THS : type	Durée d'utilisation (mois)	Nb. de patientes / Nb. de témoins	OR	p
Pas de THS		873/784	1,00	
Tous THS	1-60	475/406	1,07	
	61-120	236/186	1,21	
	121-180	151/140	1,14	
	≥ 181	162/121	1,36	
	5 ans :		1,10 (1,02-1,18)	0,015
Estrogènes	1-60	353/304	1,02	
	61-120	151/136	0,94	
	121-180	105/105	0,93	
	≥ 181	133/103	1,24	
	5 ans :		1,06 (0,97-1,15)	0,18
E + P	1-60	277/224	1,11	
	61-120	98/66	1,51	
	≥ 121	50/34	1,51	
	5 ans :		1,24 (1,07-1,45)	0,005

THS ET RISQUES DE CANCER

Tableau XI

THS et cancer du sein : odds ratio en fonction des schémas thérapeutiques et des durées de traitements (53)

THS : type	Durée d'utilisation (mois)	Nb. de patientes / Nb. de témoins	OR	p
Pas de THS		873/784	1,00	
THS séquentiel	1-60	218/166	1,19	0,0015
	61-120	75/48	1,58	
	≥ 121	27/14	1,79	
	5 ans :		1,38 (1,13-1,68)	
THS comb. cont.	1-60	59/58	0,88	
	61-120	23/18	1,28	
	≥ 181	23/20	1,23	
	5 ans :		1,09 (0,88-1,35)	

1,06 (0,97-1,15). Les résultats de Ross sont en contradiction avec ceux de Magnusson car l'OR à 5 ans du traitement séquentiel est de 1,38 (1,13-1,68) contre 1,09 (0,88-1,35) pour le traitement combiné-continu.

Ces études confirment la nécessité de mieux analyser les risques en tenant compte du type de progestatifs (pas d'étude faite avec l'acétate de noméggestrol et la proméggestone, peu d'études faites avec la progestérone micronisée), ce qui impose de nouvelles études.

Mais en l'an 2000, quels conseils donner à nos patientes? Peut-on prolonger le THS au-delà de 10 ans, de 15 ans?

La conduite pratique que nous conseillons est fondée sur la méta-analyse d'Oxford et sur la balance risques-bénéfices. Une analyse personnalisée du risque de cancer du sein selon le modèle de Gail (20) pourrait constituer une aide.

Au regard des nombreuses informations disponibles, le clinicien éprouve des difficultés à appliquer ces connaissances à sa patiente. 10 points nous paraissent importants :

1. La corrélation TSH-cancer du sein n'est pas complètement prouvée et un risque de 1,2 à 1,3 est considéré comme modeste.

2. Il faut informer les patientes en précisant que l'augmentation annuelle du risque du THS n'est pas supérieure à chaque année retardée de la ménopause naturelle.

3. Préciser le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein que peut induire le THS : 2 cas pour 1 000 femmes traitées pendant 5 ans, 6 cas pour 10 ans de THS et 12 cas pour 15 ans de THS.

4. Les durées de traitement doivent tenir compte de ces données et surtout des objectifs fixés pour ce THS. La durée du THS peut être différente dans le cas de l'amélioration de la qualité de vie ou de la prévention de la fracture ostéoporotique.

5. Informer de l'effet néfaste de l'alcool (21).

6. Tenir compte des symptômes pour ajuster le THS : éviter les mastodynies, modifier la posologie ou le schéma si apparaît une surdensité à la mammographie.

7. Il est admis de ne prescrire que des estrogènes chez la femme hystérectomisée.

8. L'arrêt du traitement vient progressivement annuler l'augmentation de l'incidence des cancers du sein mais diminue la protection vis-à-vis de l'ostéoporose, du risque coronarien et des fonctions cognitives. Le risque se situe au niveau de la population témoins après 2 ans d'arrêt pour Colditz (6) et après 5 ans d'arrêt pour la *Collaborative Study* (7).

9. Il faut maintenant discuter de l'apport des autres molécules : raloxifène et tibolone.

Les SERM (*specific estrogen receptor modulators*) qui ont une action antiœstrogène sur le sein (tamoxifène, raloxifène) réduiraient l'incidence du cancer du sein. Cependant, après une première étude très encourageante montrant que le tamoxifène réduit le risque de 45 %, deux études, l'une anglaise et l'autre italienne, viennent modérer l'enthousiasme en précisant l'absence de différence significative entre placebo et tamoxifène (49).

Plus récemment, l'administration de raloxifène a permis de réduire l'incidence du cancer du sein après comparaison pendant 3 ans avec une population prenant un placebo (8).

7705 femmes ostéoporotiques en postménopause ont été suivies pendant 40 mois dans une étude prospective randomisée comparant le raloxifène (modulateur des récepteurs estrogéniques) vs placebo. 13 cancers du sein ont été observés parmi les 5129 femmes prenant du raloxifène contre 27 cancers du sein parmi les 2576 femmes prenant le placebo. : RR = 0,24 (IC : 0,13-0,44). Le raloxifène diminue le risque de cancer du sein avec récepteurs estrogéniques (RE) positif de 90 %. (RR = 0,10 IC : 0,04-0,24) mais non le risque de cancer du sein RE négatif (RR = 0,88 IC : 0,26-3,0)

La tibolone réduit la densité mammaire mais l'absence d'évaluation des effets à long terme impose des études scientifiques.

10. La réalisation de la balance risques-bénéfices doit être individuelle.

3. Le cancer du colon

Depuis une vingtaine d'années, le THS est estimé avoir un effet protecteur sur l'incidence du cancer du colon mais non sur l'incidence du cancer du rectum.

Depuis 1990, plusieurs articles confirment cette impression.

L'étude de Persson (43) concerne une cohorte de 22 597 femmes suivies pendant 13 ans grâce aux registres nationaux de la région d'Uppsala. 2 330 cancers ont été colligés, responsables

Tableau XII
Diminution par le THS de l'incidence
et de la mortalité par cancer du colon (43)

	Observés sous THS	Attendus	SIR	95% IC
Nb. de cancers du colon	153	175,2	0,9	0,7-1,0
Nb. de décès par cancer du colon	62	89,4	0,7	0,5-0,7

de 848 décès. Les auteurs notent une diminution du risque de la mortalité par cancer du colon.

Deux méta-analyses récentes doivent être détaillées :

– La méta-analyse d'Hébert-Croteau N. (28) effectuée sur les publications antérieures à 1996, est en faveur d'un effet protecteur dont la significativité dépend des paramètres analysés : le risque est diminué pour les patientes utilisatrices du THS : RR = 0,85 (IC 95 % 0,73-0,99) et ce malgré l'hétérogénéité des études. Les femmes ayant pris un THS plus de 5 ans ont un RR de 0,73 (0,53-1,02).

– La méta-analyse de Nanda (39) est en faveur de l'effet protecteur du THS. Le THS réduit significativement le risque de cancer du colon (RR = 0,67, 95 % IC : 0,59-0,77). L'effet n'est démontré que pour les utilisations en cours ou récentes car, pour tous les utilisateurs, le risque relatif est de 0,92 (95 % IC 0,79-1,08). En ce qui concerne la mortalité par cancer du colon, le THS réduit ce risque de 28 % (RR = 0,72, 95 % IC : 0,64-0,81). Par contre, aucun effet significatif n'est noté pour le cancer rectal.

Tableau XIII

Risque de cancer du colon en fonction de la durée du THS et du délai depuis la dernière utilisation (48)

Hormones	Nb. de cancers du colon	Témoins	OR
Pas de THS	212	188	réf.
THS	80	104	0,8 (0,5-1,2)
THS durée d'utilisation			
< 5 ans	43	46	1,0 (0,6-1,7)
5-9	14	18	0,7 (0,3-1,9)
10 +	14	34	0,4 (0,2-0,8)
non connue	9	6	1,1 (0,3-3,5)
Intervalle depuis dernière utilisation			
< 1 AN	40	67	0,6 (0,4-1,0)
1 + AN	36	34	1,1 (0,6-1,9)
NE	4	3	1,0 (0,2-2,4)

Pour Franceschi (19), les femmes ménopausées ont un risque plus élevé de cancer du colon comparé au risque des femmes du même âge non ménopausées.

Ces résultats ont été retrouvés cette année par Prihartono (48). Dans cette étude cas-témoins l'odds ratio des cancers du colon pour les THS de plus de 5 ans est de 0,5 (0,3-0,9).

Pour Slattery (55), le risque de mourir d'un cancer du colon est diminué de 40 % chez les femmes ayant pris un THS et pour celles dont le THS a duré plus de 4 ans, le risque est réduit de 50 % : OR = 0,5 (0,3-0,9).

En conclusion, le bénéfice du THS sur l'incidence et la mortalité du cancer du colon évoque un effet possible sur les sels biliaires, voire une action directe sur la muqueuse colique. Les biais sont possibles et doivent être évoqués comme pour le cancer du sein. L'information des patientes doit mettre en balance l'augmentation du risque mammaire et la diminution du risque colique.

4. Les autres cancers

En ce qui concerne les autres cancers, le travail de Persson (43) souligne le fait que le THS entraîne également la diminution du risque des cancers du foie, des voies biliaires.

Le THS ne modifie pas de façon évidente le risque de cancers de l'ovaire, du col utérin, de la vulve, du rectum, du rein, du pancréas, de la thyroïde et des autres cancers endocrines, du cancer du cerveau, de la peau et des mélanomes.

La majorité des études confirme l'absence d'augmentation du risque de cancer de l'ovaire avec le THS (14, 15) mais il faut citer la publication de Négri (40) qui ré-analyse 4 études européennes cas-témoins. Il collige ainsi 1470 cancers de l'ovaire et 3271 témoins hospitaliers. 109 patientes ayant un cancer de l'ovaire (8,0 %) et 146 témoins (4,7 %) ont toujours utilisé un THS soit un OR ajusté de 1,71 (1,30-2,25). L'effet promoteur est évoqué par une association faible entre durée du THS et cancer de l'ovaire, et une diminution du risque avec l'allongement de la durée depuis la dernière prise de THS. Grant (24) a repris les travaux de la littérature et cite plusieurs publications faisant état d'une augmentation du risque induit par le THS : l'étude de Béral V. (RR = 1,2 (1,1-1,4) (3), de Kaufman (33) pour les épithéliomas indifférenciés : RR = 3,6 (1,2-11,0), et l'étude de Risch (51) avec un RR = 1,89 (1,01-3,54) pour les tumeurs endométrioïdes. Pour les femmes traitées plus de 5 ans, ce risque de tumeur endométrioïde est de 2,81 (1,15-6,89)

Au total, pour les cancers de l'ovaire, les résultats discordants imposent une certaine prudence, tout en sachant que le

Tableau XIV

THS et risque de cancers autres que sein et endomètre (43)

Organes	Nombre observé	Nombre attendu	SIR	95% IC
Ovaire	131	140,9	0,9	0,8-1,1
Vulve/vagin	22	18,8	1,2	0,7-1,8
Col utérin	38	49,2	0,8	0,6-1,1
Foie et voies biliaires	43	73,2	0,6	0,4-0,8
Pancréas	78	70,6	1,1	0,9-1,4
Rectum	80	92,9	0,9	0,7-1,1
Cerveau	60	75,0	0,8	0,6-1,0
Connective tissue	23	14,2	1,6	1,0-2,4

niveau faible du risque associé à la faible incidence de ces cancers permet d'être rassurant dans l'établissement de la balance risques-bénéfices.

L'association cancer du col et THS a fait l'objet d'une publication récente (36) : cette étude cas-témoins multicentrique révèle que les 13 femmes atteintes d'adénocarcinomes (10.5 %), les 7 femmes atteintes de cancers squameux (5 %) et 20 femmes témoins (6,5 %) ont utilisé un THS. Les risques donnés sont à la limite de la significativité pour le cancer de l'endocol : adénocarcinome : OR = 2,1 (0,95-4,6), si estrogènes seuls : RR = 2,7 (1,1-6,8)

Il n'y a pas d'augmentation du risque de cancer malpighien : OR = 0,85 (0,34-2,1).

Il n'y a pas de différence pour les cancers de vessie, poumons, rein et thyroïde.

Pour le mélanome malin, l'étude de Persson (43) ne montre pas de lien de causalité mais, pour les 6 études revues par V. Béral (3), le risque relatif est de 1,4 (1,2-1,7) pour les utilisatrices du THS.

En conclusion, la décision de donner un THS impose de la part du médecin la prise en considération de la balance risques-bénéfices : amélioration de la qualité de vie, diminution des risques cardio-vasculaires et des risques d'ostéoporose, diminution du risque de maladie d'Alzheimer, diminution du risque de cancer du colon et augmentation du risque de cancer du sein. L'information des patientes est nécessaire. La résultante de cette balance doit prévaloir pour toute prescription.

Résumé

Le traitement hormonal de la ménopause permet de traiter les symptômes climatériques et de prévenir l'ostéoporose ; l'observance du THS reste limitée par les effets secondaires et les risques de cancer (sein et endomètre notamment).

Le risque, induit par les estrogènes, d'augmentation de l'incidence du cancer de l'endomètre, impose l'adjonction systématique de progestérone ou de progestatifs 12 jours par mois. L'augmentation du risque de cancer du sein avec le THS est, dans la méta-analyse d'Oxford, modeste et liée à la durée du THS. L'information dont doit bénéficier la patiente repose sur 10 points détaillés par les auteurs.

Le THS semble réduire l'incidence et la mortalité par cancer du col de 30 à 50 %.

Au total, la décision de donner un THS, pour une durée prolongée (plus de 10 ans) résulte des objectifs du traitement et de l'évaluation individuelle de la balance risque-bénéfice.

Bibliographie

1. Armstrong BK. Oestrogen therapy after the menopause - boon or bane? *Med J Aust.* 1988; 148: 213-214.
2. Bazzano La, Del Priore G, Lee MJ, Glaser AN, Harvey JA, Newschaffer CJ, Helzlsouer KJ, Roca CA, Schmidt P, Daly RC, Rubinow DR, Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Estrogen-Progestin replacement and risk of breast cancer. *JAMA*, 2000; 284: 735-740.
3. Beral V, Banks E, Reeves G, Appleby P. Use of hormone replacement therapy and the subsequent risk of cancer. *J Epidemiol Biostat*, 1999; 4: 191-210.
- 4 - Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF, Mcknight B. Risk of endometrial cancer in relation to use of estrogen combined with cyclic progestagen in post menopausal women. *Lancet* 1997; 349: 458-61.
5. Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R, Schairer C. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-297.
6. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, Hennekens C, Rosner B, Speizer FE. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
7. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
8. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles T, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman M, Black D, Glusman JE,, Costa A, Jordan VC. The effect of Raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women. Results from the MORE randomized trial. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.
9. De Lignieres B. Progestatifs et seins. *Gynécologie Internat*, 1992; 1; 7, 230-231.
10. Desreux J, Kebers F, Noel A, Francart D, Van Cauwenberge H, Heinen V, Thomas JL, Bernard AM, Paris J, Delansorne R, Pintiaux A, Foidart JM. Effets des progestatifs sur l'apoptose des cellules épithéliales mammaires in vivo et in vitro. *Reprod Hum Horm.* 1998, 3: 272-283.
11. Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67-72.
12. Editorial. Assessing the odds. *Lancet* 1997; 350-1563.
13. Elia D. Traitement hormonal substitutif, fonctions cognitives et épidémiologie. *Reprod Hum. et Horm.* 1998, 3: 249-255.
14. Espié M, Sasco A. Risque génétique et épidémiologie du cancer du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge? *Expertise collective Inserm.* 1998: 19-55.
15. Espié M. Épidémiologie du cancer de l'ovaire. In *Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge? Expertise collective Inserm.* 1998: 57-67.
16. Extra JM, Cuvier C. La carcinogénèse mammaire. In: *Le sein sous la direction de M Espié et A Gorins.* Ed Eska Paris 1995; 288-299.
17. Expertise collective INSERM. Ostéoporose: Stratégies de prévention et de traitement: 1996, 248 p.
18. Foidart JM, Colin C, Denoo X, Desreux J, Bélaïd A, Fournier S, De Lignières B. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril* 1998; 69: 963-969.
19. Franceschi S, Gallus S, Talamini R, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Menopause and colorectal cancer. *Brit J Cancer* 2000; 82: 1860-1862.
20. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Schairer C, Malvihill JJ. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who have been examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-86.
21. Gorins A. Responsabilité croisée des estrogènes et de l'alcool dans le cancer du sein. *Presse Med* 2000; 12: 670-672.
22. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox

- CS, Black D, Ettinger B, Ernster V, Cummings SR. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in post-menopausal women. *Annals inter Med* 1992; 117, 12, 1016-1037.
23. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Pelitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta analysis. *Obstet Gynecol.* 1995; 85: 304-312.
24. Grant ECG, Price EH, Steel CM. Risks of hormone replacement therapy. *Lancet* 1999; 354: 1302-1303.
25. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, CH Hennekens, Speizer FE. Postmenopausal Hormone Therapy and Mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-75.
26. Gull B, Carlsson SA, Karlsson B, Ylostalo P, Milsom I, Grandberg S. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding: Is it always necessary to perform an endometrial biopsy? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 509-15.
27. Hammond CB. Women's concerns with hormone replacement therapy - Compliance issues. *Fertil Steril* 1994; 62: 157S-160S.
28. Hebert-Croteau N. A metaanalysis of hormone replacement therapy and colon cancer in women. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 653-659.
29. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Hormonal chemoprevention of cancer in women. *Science*, 1993; 259: 633-638.
30. Henderson VW. Hormonothérapie substitutive et maladie d'Alzheimer. *Reprod Hum. et Horm.* 1998; 3: 241-246.
31. Israel L, Breau JL. Les progestatifs augmentent-ils les risques de cancer du sein avant et après la ménopause. *Gynécologie* 1993, 1: 7-8, 402-404.
32. Jeng MH, Parker CJ, Jordan VC. Estrogenic potential of progestins in oral contraceptives to stimulate human breast cancer cell proliferation. *Cancer Res*, 1992; 52: 6539-6546.
33. Kaufman DW, Kelly JP, Welch WR. Non contraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1142-51.
34. Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographic screening. *Lancet* 2000; 355: 270-74.
35. Koukoulis GN. Hormone replacement therapy and breast cancer risk. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 422-8.
36. Lacey JV, Brinton LA, Barnes WA, Gravitt PE, Greenberg MD, Hadjimichael OC, McGowan L, Mortel R, Schwartz PE, Kurman RJ, Hildesheim A. Use of hormone replacement therapy and adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the uterine cervix. *Gynecol Oncology* 2000; 77: 149-154.
37. Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast cancer risk following long term oestrogen and oestrogen-progestin replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81: 339-344.
38. Moorman PG, Kuwabara H, Millikan RC, Newman B. Menopausal hormones and breast cancer in a biracial population. *Am J Pub Health* 2000; 90: 966-971.
39. Nanda K, Bastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 880-8.
40. Negri E, Tzonou A, Beral V, Lagiou P, Trichopoulos D, Parazzini F, Franceschi S, Booth M, La Vecchia C. Hormonal therapy for menopause and ovarian cancer in a collaborative re-analysis of European studies. *Int J Cancer* 1999; 80: 848-851.
41. Oddens BJ, Boulet MJ. Hormone replacement therapy among Danish women aged 45-65 years: prevalence, determinants and compliance. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 269-277.
42. Pasqualini JR. Role, control and expression of estrone sulfatase and 17 beta-hydroxydeshydrogenase activities in human breast cancer. *Zentralbl Gynakol* 1997; 119 Suppl 2: 48-53.
43. Persson I, Yuen J, Bergvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy- long term follow up of a swedish cohort. *Int J Cancer* 1996; 67: 327-332.
44. Pike MC, Peters RK, Cozen W, Probst-Hensch NM, Felix JC, Wan PC et al. Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl cancer Inst* 1997; 89: 1110-6.
45. Pines A. THS et cardioprotection chez

- la femme âgée. *Reprod Hum. et Horm.* 1998; 3: 263-266.
46. Plu-Bureau G, Le MG, Sitruk-Ware R. Progesterone use and decreased risk of breast cancer in a cohort study of premenopausal women with benign breast disease. *Br J Cancer* 1994; 70: 270-277.
47. Potten CS, Watson RJ, Williams GT, Tickle S. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988; 58: 163-170.
48. Prihartono N, Palmer JR, Louikc, Shapiro S, Rosenberg L. A case-control study of use of postmenopausal female hormone supplements in relation to the risk of large bowel cancer. *Cancer Epidemiol biomarkers prev.* 2000; 9: 443-447.
49. Pritchard KI. Is tamoxifen effective in prevention of breast cancer? *Lancet* 1998; 352: 80-81.
50. Quint BC. Changing patterns in endometrial adenocarcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 122: 498-501.
51. Risch HA. Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1996; 63: 254-57.
52. Rockhill B, Colditz GA, Rosner B. Bias in breast cancer analyses due to error in age at menopause. *Am J Epidemiol*, 2000; 151: 404-408.
53. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (4): 328-32.
54. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA.* 2000; 283: 485-491.
55. Slattery ML, Anderson K, Samowitz W, Edwards SL, Curtin K, Caan B, Potter JD. Hormone replacement therapy and improved survival among postmenopausal women diagnosed with colon cancer (USA). *Cancer causes and control* 1999; 10: 467-473.
56. Smith DC, Prentice R, Thompson DC, Herrman WL. Association of exogenous estrogen and endometrial carcinoma. *N Engl J Med* 1975; 293: 1164-1167.
57. Stadberg E, Mattson LA, Milson I. Womens' attitudes and knowledge about the climacteric period and its treatment. A Swedish-population based study. *Maturitas* 1997; 27: 109-116.
58. Steinberg KK, Thacker SB, Smith J. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-90.
59. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF, Daling JR, Habel LA, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274: 137-42.
60. Theriault RL. Hormone replacement therapy and breast cancer: an overview. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103 Suppl 13: 87-90.
61. Weiderpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergstrom R, Correia N, Persson I. Low potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 824-28.
62. Willis DB, Calle EE, Mirallemcmahill, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the united states. *Cancer causes and control* 1996; 7: 4, 449-457.
- 63 - Yaffe K, Lui LY, Grady D, Cauley J, Kramer J, Cummings SP. Cognitive decline in women in relation to non-protein-bound estradiol concentrations. *Lancet* 2000; 356: 708-712.
64. Zichella L. HRT and endometrial cancer. *Menopause review*, 1997; 1: 18-25.
65. Ziehl HK, Finfkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293: 1167-1170.