

*COLLÈGE NATIONAL
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS
Président : Professeur J. Lansac*

Extrait des Mises à jour en Gynécologie Médicale

—

**Volume 2008
publié le 3.12.2008**



*TRENTE-DEUXIÈMES JOURNÉES NATIONALES
Paris, 2008*

Traitement hormonal substitutif et cancer du sein

M. ESPIÉ *
(Paris)

C'est la méta-analyse du « collaborative group de 1997 » qui fait référence. Cette méta-analyse a repris 51 études effectuées dans 21 pays regroupant 52 705 femmes atteintes comparées à 108 411 témoins.

Les femmes en pré ou péri-ménopause ont été exclues de cette étude et elle a donc comparé 17 949 cas à 35 916 témoins. Elle a retrouvé une légère augmentation significative du risque de diagnostiquer un cancer du sein sous THS avec un RR¹ à 1,14 [1]. Ce risque variait avec la durée d'utilisation, mais restait faible avec un RR à 1,31 pour 5 à 9 ans de traitement, qui passait à 1,24 pour 10 à 14 ans de traitement et qui s'élevait à un peu plus de 1,5 pour 15 ans de traitement. Cette méta-analyse avait montré que l'élévation du risque disparaissait à l'arrêt du THS. Les cancers diagnostiqués sous THS l'ont été à un stade plus précoce avec moins d'envahissement ganglionnaire.

¹ RR : risque relatif

* Centre des maladies du sein - Hôpital Saint-Louis - 1 avenue Claude Vellefaux -
75010 Paris

Les auteurs concluaient donc qu'en cas de THS, on noterait 2 cancers du sein en plus pour 5 ans de prise (0,2 %), 6 pour 10 ans (0,6 %) et 12 pour 15 ans (1,2 %).

L'étude randomisée WHI a depuis apporté de nouveaux éléments et a fait couler beaucoup d'encre... Cette étude a donc randomisé 16 608 femmes ménopausées âgées de 50 à 79 ans (moyenne 63 ans) entre un placebo et une association d'œstrogène conjugué à 0,625 mg et d'acétate de médroxyprogestérone 2,5 mg. Le suivi minimum a été de 3,5 ans, maximum de 8,6 ans, avec un moyenne de 5,6 ans [2, 3].

Il faut noter que les patientes traitées l'ont été avec un délai depuis la ménopause d'environ 15 ans, et que 26 % avaient déjà eu un traitement hormonal substitutif antérieurement. 47 % des femmes sous ECE + AMP ont arrêté le traitement en cours d'étude et 38 % sous placebo.

Il a donc été observé un HR² à 1,24 ($p < 0,001$). En valeur absolue, cela signifie qu'il y a eu 245 cas de cancer du sein sous THS contre 185 cas sous placebo parmi les 16 608 femmes de l'étude. Les auteurs ont donc extrapolé que cela allait amener à diagnostiquer huit cas de cancer du sein supplémentaires pour 10 000 femmes traitées.

Il s'agissait d'un essai randomisé et il y a donc eu le même taux de surveillance par mammographie dans les deux groupes. Il faut cependant noter qu'environ 40 % des patientes traitées ont eu des saignements, ce qui a bien sûr levé le caractère de double aveugle de l'étude. Il n'est pas précisé si ces patientes ont eu de ce fait une surveillance gynécologique ou radiologique plus importante. Ceci induit cependant une possibilité de biais.

Il n'a pas été observé d'excès de cancer du sein in situ, ce qui signifie probablement que ce traitement hormonal n'a pas accéléré la croissance d'états pré-cancéreux et n'a donc probablement pas d'effet initiateur dans la carcinogénèse.

Il n'a pas été observé de risque accru de cancer du sein en cas d'antécédent familial de cancer du sein et il n'a pas été observé de différence de mortalité par cancer du sein entre les deux groupes. Le risque majoré de cancer du sein n'a donc finalement été observé que chez les patientes qui avaient pris antérieurement un THS puisque en l'absence d'utilisation antérieure, le HR était à 1,06 [IC : 0,81-1,38]

² HR : hasard ratio

pour 3 à 7 ans d'utilisation dans l'étude. Il était mis en avant par les auteurs un effet duré de du THS lors de la publication de 2002 qui n'a pas été confirmé lors de la publication spécifique de 2003 sur le cancer du sein ($p = 0,15$).

En effet, dans la première publication, on notait que s'il commençait à exister une élévation notable du nombre de cancers du sein pour 4 et 5 ans de prise, le risque semblait diminuer pour six ans et plus, ce qui pouvait traduire l'effet de promotion sur des cancers du sein infra-cliniques pré-existants, l'effet s'épuisant au bout d'un certain temps de traitement.

Il a été mis en avant une taille plus importante des cancers survenus sous THS. En fait d'un point de vue cancérologique, cette moyenne de taille n'a pas grand sens. La taille moyenne a donc été de 1,7 cm sous THS contre 1,5 cm sous placebo ($p = 0,04$). Cette différence n'a pas de valeur pronostique, il n'est pas précisé comment les cancers ont été mesurés : taille clinique ?, radiologique ?, anatomopathologique ?, une relecture centrale des lames a-t-elle été effectuée ?

En fait, si l'on reprend la taille réelle observée des tumeurs, il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Il a été retrouvé 45 cas où la tumeur s'accompagnait d'un envahissement ganglionnaire contre 21 sous placebo, dans plus de 12 % des cas, le statut ganglionnaire n'est pas précisé. C'est la seule étude à ce jour qui montre des tumeurs s'accompagnant d'un plus grand pourcentage de ganglions atteints, y compris dans la méta-analyse de 1997 qui regroupait 51 études, les cancers diagnostiqués sous THS l'étaient à un stade plus précoce.

Il est par contre inexact de dire qu'il y a eu plus de cancers métastasés observés sous THS, comme on pourrait le supposer à une lecture rapide du résumé de cette étude. En fait, il y a eu 1 % de survenue de métastases sous THS *versus* 2 % sous placebo.

Dans cette étude, il était pratiqué une mammographie de référence puis une mammographie annuelle dans les deux bras, mais dans 40 % des cas il y a eu une levée du double aveugle, les femmes étant réglées sous ECE + AMP. On ne sait pas si ces femmes ont alors eu la même surveillance et si un biais de dépistage n'a pas pu jouer.

Quoi qu'il en soit, à un an, il a été observé 9,4 % d'anomalies mammographiques sous ECE + AMP contre 5,4 % sous placebo ($p < 0,001$), et au total 31,5 % de modifications radiologiques contre 21,2 % ($p < 0,001$).

Les auteurs évoquent donc la possibilité d'un retard au diagnostic lié à la densité des mammographies ou la possibilité que cette association ait sélectionné des cancers de plus mauvais pronostic.

L'étude WHI comportait une deuxième population, il s'agissait de femmes ayant eu une hystérectomie et qui ont été randomisées entre un placebo et des œstrogènes conjugués équins seuls. Les résultats ont été publiés à 7 ans de moyenne de suivi. Concernant le cancer du sein, on note une tendance à la réduction du risque de survenue avec un risque relatif à 0,77 (0,59-1,01). L'arrêt prématuré de l'essai ne nous permettra pas de savoir si cette différence serait franchement devenue statistiquement significative [4]. Cependant, si on s'intéresse aux femmes qui ont réellement pris le traitement, la diminution du risque devient statistiquement significative HR = 0,67 (0,47-0,97), p = 0,03 [5].

Cette différence entre les œstrogènes et les associations progestatives est très importante à étayer d'un point de vue biologique car elle va à l'encontre de bien des certitudes, notamment en France.

ÉTUDE MILLION WOMEN STUDY [6]

Il s'agit d'une étude de cohorte menée en Grande-Bretagne chez des femmes de 50 à 64 ans participant à un programme volontaire de dépistage mammographique du cancer du sein tous les trois ans. 1 084 110 femmes ont été volontaires et ont été recrutées entre 1996 et 2001, dont 828 923 femmes ménopausées.

Concernant l'incidence du cancer du sein, la moyenne de suivi a été de 2,6 ans et pour la mortalité de 4,1 ans. Les données ont été recueillies par un questionnaire rempli avant la mammographie de référence.

Les données recueillies ont été confrontées au dossier du médecin traitant et 90 à 97 % de concordance selon les items ont été observés, ce qui est satisfaisant, mais laisse cependant une marge d'erreur pour des résultats à la limite de la signification statistique, surtout que les modifications de traitements postérieurs à l'inclusion n'ont pas été prises en compte et les durées d'utilisation des différentes associations sont donc approximatives.

Les cancers du sein ont été en moyenne diagnostiqués 1,2 an après l'inclusion. Il s'agissait donc de cancers pré-existants à l'étude.

Cette étude a mis en évidence un risque accru avec tous les traitements : œstrogènes seuls : RR = 1,3 (1,22-1,38), œstroprogestatifs : RR = 2 (1,91-2,09) et Tibolone RR = 1,45 (1,27-1,67). Le risque n'est pas augmenté chez les femmes qui ont arrêté le traitement (RR = 1,01).

Concernant les œstrogènes, cette étude est donc en contradiction avec l'essai randomisé de la WHI et avec les publications antérieures qui, dans leur grande majorité, ne retrouvaient pas d'augmentation du risque liée à leur utilisation seule. Concernant les œstro-progestatifs, les auteurs retrouvent un effet durée, le risque relatif étant de 2,31 pour plus de 10 ans d'utilisation.

Pour les œstrogènes seuls, le risque est le même quels que soient la dose et le type d'œstrogènes prescrits (œstrogènes conjugués équins ou éthinylœstradiol). Le risque est également le même en fonction des modalités d'administration orales ou trans-cutanées.

Pour les progestatifs utilisés en association avec les œstrogènes, là encore aucune différence n'a été retrouvée entre l'acétate de médroxyprogestérone, la noréthistérone, le nor ou le levonorgestrel. Le risque est également le même en cas d'administration séquentielle ou continue.

La mortalité a été évaluée dans cette étude sur une moyenne de suivi de 4,1 ans. 517 décès ont été observés chez les femmes ménopausées avec un risque relatif de 1,22 (IC : 1-1,48) en cas d'utilisation en cours, et de 1,05 (0,85-1,34) en cas d'utilisation antérieure. Cette tendance à l'élévation en cours d'utilisation n'est pas stricto sensu significative et est en contradiction avec les données antérieures de la littérature.

Cette étude a un atout majeur, c'est le nombre de femmes étudiées, mais elle a des limites : il s'agit d'une étude d'observation et non d'un essai randomisé, avec tous les biais inhérents à ce genre d'études, la durée du suivi est très courte (2,6 ans), les données ont été recueillies sans tenir compte des changements de traitements ultérieurs, la population étudiée est particulière, les biais de surveillance ne peuvent être exclus, le pourcentage de mammographies effectuées hors dépistage n'est pas connu, les indications des différents traitements ne sont pas connues (œstrogènes seuls, œstro-progestatifs, tibolone) et les risques observés sont supérieurs à ceux de l'étude WHI

qui, elle, était randomisée. Il faut noter que pour la tibolone, l'étude randomisée publiée par Cumings chez des femmes ménopausées avec une ostéopénie ou une ostéoporose montre un effet protecteur de la tibolone avec un HR à 0,32 (0,13-0,80) [7].

Quoi qu'il en soit, cette étude évoque la possibilité de la survenue de cancers d'intervalle sous THS. Le rythme de dépistage tous les trois ans n'est certainement pas le bon rythme. Il existe une diminution de la sensibilité de la mammographie sous œstro-progestatifs [8], mais ce ne sont pas les résultats observés dans les études antérieures sous tibolone ou œstrogènes [9, 10]. La possibilité de cancers du sein plus agressifs est également évoqué, mais à nouveau en contradiction avec tous les travaux antérieurs.

ÉTUDE MGEN E3N [11, 12]

Il s'agit également d'une étude cas-témoins concernant 98 997 femmes de la MGEN dont 54 548 femmes ménopausées ont été prises en compte. 7 questionnaires leur ont été adressés entre 1990 et 2002. Les informations concernant les THS ont été recueillies entre janvier 1992 et avril 1997 et celles concernant les cancers entre 1992 et 2000. Il faut noter que près de 10 000 femmes ont été exclues de l'analyse, ce sont les femmes pour lesquelles un cancer du sein a été diagnostiqué dans l'année suivant l'entrée dans l'étude, celles pour lesquelles un CCIS a été diagnostiqué et celles qui avaient pris un THS avant l'étude. Un des buts était d'éliminer des femmes qui, par définition, n'étaient pas à risque par rapport au THS puisqu'elles n'avaient pas développé de cancer du sein alors qu'elles avaient été exposées au traitement.

1 516 cancers du sein sont apparus parmi les 80 377 femmes suivies pendant une durée moyenne de 8,1 ans. Les résultats ont été ajustés sur la fréquence des mammographies pour éviter les biais de dépistage, et les résultats correspondent au THS utilisé le plus longtemps lorsqu'il y a eu plusieurs traitements. La durée moyenne du traitement a été de 7 ans.

Le risque sous œstrogènes seuls est de 1,29 (1,02-1,65), pour les œstrogènes associés à la progestérone le risque est de 1 (0,83-1,22), pour les œstrogènes associés à la dydrogestérone l'élévation du risque n'est pas statistiquement significative : RR = 1,16 (0,94-1,43). Pour les

associations avec les autres progestatifs l'élévation du risque est confirmée : $RR = 1,69$ (1,50-1,91).

Il n'a pas été mis en évidence de différence en fonction du mode d'administration des œstrogènes ni d'effet durée, tous traitements confondus. Il faut noter que le risque augmente dès la deuxième année, ce qui confirme bien à nouveau l'effet d'accélération de la croissance de certains cancers préexistants.

Cette étude est très intéressante car elle correspond à une population, certes sélectionnée (MGEN), mais correspondant à notre épidémiologie et à nos traitements.

L'étude Mission va dans le même sens et ne retrouve pas d'augmentation du risque de cancer du sein lié au THS, tel qu'il est prescrit en France par les gynécologues [13].

Enfin, il faut noter que l'excès de cancers du sein observé semble essentiellement concerner les cancers RE+ et les cancers lobulaires, cancers d'évolution lente, ce qui explique probablement que le pronostic des cancers du sein diagnostiqués sous THS est meilleur avec une mortalité diminuée [14-18].

Bibliographie

- [1] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-1059.
- [2] Women's Health Initiative (W.H.I). 2002. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
- [3] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253.
- [4] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
- [5] Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, and Chlebowski RT. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-1657.
- [6] Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-427.
- [7] Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol- Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C, Bilezikian J, Kerzberg EM, Johnson S, Zanchetta J, Grobbee DE, Seifert W, Eastell R. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
- [8] Banks E, Reeves G, Beral V, Bull D, Crossley B, Simmonds M, Hilton E, Bailey S, Barrett N, Briers P, English R, Jackson A, Kutt E, Lavelle J, Rockall L, Wallis MG, Wilson M, Patnick J. Influence of personal characteristics of individual women on sensitivity and specificity of mammography in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2004;329:477.
- [9] Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, Bassett LW, Wasilaukas C, Bush T, Barrett-Connor E. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999;130:262-269.
- [10] Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, Svane G. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:717-722.
- [11] Fournier A, Fabre A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1260-1268.
- [12] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2007;27:27.
- [13] Espie M, Mares P, de Reilhac P, Chevallier T, Daures JP. Breast cancer in postmenopausal women with and without hormone replacement therapy: Preliminary results of the MISSION study. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22:423-431.
- [14] Nanda K, Bastian LA, Schulz K. Hormone replacement therapy and the risk of death from breast cancer: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:325-334.

[15] Jernström H, Frenander J, Fernö M, Olsson H. Hormone replacement therapy before breast cancer diagnosis significantly reduces the overall death rate compared with never-use among 984 breast cancer patients. *Br J Cancer* 1999;80:1453-1458.

[16] Schuetz, F, Diel IJ, Pueschel M, von Holst T, Solomayer EF, Lange S, Sinn P, Bastert G, Sohn C. Reduced incidence of distant metastases and lower mortality in 1072 patients with breast cancer with a history of hormone replacement therapy.

Am J Obstet Gynecol 2007; 196:342e341-349.

[17] Czernichow C, This P, Asselain B, Falcou MC, Savignoni A, Salmon RJ, Sigal-Zafrani B. HRT in post menopausal women and breast cancer at the Institut Curie. *Bull Cancer* 2007;94:469-475.

[18] Borgquist S, Anagnostaki L, Jirstrom K, Landberg G, Manjer J. Breast tumours following combined hormone replacement therapy express favourable prognostic factors. *Int J Cancer* 2007;120:2202-2207.