



Le point de vue du pathologiste : caractéristiques histopathologiques des cancers du sein développés sous THS

The pathologist's point of view: histopathological characteristics of breast cancers developed during HRT

Mots clés : Pronostic pathologique et biologique, Cancer du sein, THS.

Keywords : Pathologic and biological prognostic, Breast cancer, HRT.

J. Jacquemier ⁽¹⁾, B. Séradour ⁽¹⁾

Le traitement hormonal substitutif entraîne chez certaines patientes une augmentation de la densité mammaire radiologique pouvant expliquer une moins bonne détection mammographique. Pour cette raison, certains cancers du sein sous THS pourraient être plus fréquemment détectés au stade palpable et, par conséquent, à un stade plus avancé.

Une des façons d'évaluer l'influence du THS sur les cancers du sein est de regarder s'ils présentent un profil histopronostic différent.

Les résultats des enquêtes d'observation disponibles jusqu'en 1997 [1] concluaient, en effet, que les cancers diagnostiqués sous THS étaient moins souvent métastatiques d'emblée et avec un plus faible envahissement ganglionnaire axillaire.

Les traitements utilisés comportaient, dans près de 80 % des cas, des estrogènes seuls. Les nombreux biais portant sur la sélection des utilisatrices pouvaient entraîner des résultats contestables.

Depuis ces vingt dernières années, le traitement combiné estroprogestatif a progressivement remplacé le traitement par estrogènes seuls, en l'absence d'antécédents d'hystérectomie.

Les résultats de l'analyse des caractéristiques des cancers du sein diagnostiqués lors de l'essai

1. Institut Paoli et Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, 13273 Marseille.

randomisé américain WHI, ont été publiés en 2003 [2]. L'essai comparait un placebo à un traitement estroprogestatif (estrogène équin et acétate de médroxyprogestérone en continu).

Les cancers du sein survenus sous THS ont un pronostic plus défavorable que ceux du groupe témoin alors que dans cet essai randomisé les biais potentiels dus à la surveillance ont été éliminés. Ces résultats peuvent paraître contradictoires par rapport à ceux de la méta-analyse d'Oxford publiée en 1997.

Il faut cependant préciser que l'âge des patientes incluses dans cette étude est de 63 ans.

Nous allons examiner les résultats de l'essai WHI et ceux des enquêtes récentes rapportant les effets du THS sur les caractéristiques des cancers du sein diagnostiqués.

Les facteurs histopronostiques classiques : taille, grade et envahissement ganglionnaire, ainsi que le type histologique des tumeurs ont été étudiés. Les enquêtes rapportent le type de traitement et le plus souvent ses effets en fonction de la durée. Les modalités de prescription (continue ou séquentielle) sont parfois identifiées. Les modalités du diagnostic sont précisées : programme de dépistage, surveillance radiologique, rythme des mammographies.

Les résultats relevés concernent la littérature internationale et française, mais les traitements prescrits sont différents pour les États-Unis, l'Europe du Nord et la France.

La taille tumorale

Parmi les différentes études publiées, celle de Chlebowski, en 2003 (WHI), est la seule ayant méthodiquement les moyens de comparer les cancers du sein avec et sans THS [2]. En effet, 16 608 patientes ménopausées ont été randomisées entre un traitement estroprogestatif et du placebo. Le rythme des mammographies est identique dans les deux bras et annuel. L'étude porte sur 349 cas de cancers invasifs. Les résultats montrent en plus d'une augmentation d'incidence, une taille plus volumineuse des cancers invasifs sous THS. Pour cet essai américain, le diamètre moyen des cancers invasifs sous THS est de 1,7 cm contre 1,5 cm pour le groupe placebo ($p = 0,04$). En revanche, aucune différence entre les sous types histologiques n'a pu être notée. Toutes les autres études retrouvent une taille soit équivalente, soit inférieure sous THS par rapport aux cancers des femmes non traitées.

Parmi les études les plus récentes publiées en 2003 :

- Celle de Kerlikowske [3] sur 374 465 femmes de plus de 50 ans rapporte les résultats d'un dépistage mammographique annuel (2 505 cancers) à partir de six registres de campagne de dépistage mammographique. Les cancers sous estroprogestatifs sont plus petits que ceux survenus sans traitement : 19,4 % de tumeurs de plus de 20 mm contre 23,5 %.

- Celle de Gertig [4] rapporte les résultats du programme de dépistage australien entre 55 et 69 ans sur 2 200 cancers incidents (mammographie tous les deux ans). Les cancers sous THS ne sont pas différents des cancers sans THS pour la taille, quelle que soit la durée du traitement, mais si l'on considère à part les cancers d'intervalle et les traitements d'une durée de 5 ans ou moins, la taille des cancers d'intervalle est significativement plus petite.

En France, dans le cadre du programme de dépistage des Bouches du Rhône, l'étude d'Estève, en 2002 [5], sur 1 260 cas retrouve aussi une taille des cancers détectés sous THS identique

à celle des tumeurs sans THS, mais des cancers d'intervalle sous THS plus petits. Le type de traitement et la durée n'ont pas été relevés, mais l'étude de *Bonnier* [6] dans la même région retrouve 80 % de traitements combinés.

Le grade histopronostique

- Il n'y a pas de différence significative pour l'essai *WHI* entre les cas de cancers avec ou sans THS.
- Douze autres études montrent une diminution des grades 3 (tumeurs non différenciées) et une plus grande fréquence des tumeurs bien différenciées (grade 1) sous THS. Cet effet favorable du THS apparaît pour les traitements par estrogènes seuls ou combinés. Il est indépendant de la durée du traitement dans l'étude de *Gertig*. De même les cancers d'intervalle sous THS sont plus souvent mieux différenciés et donc de meilleur pronostic. Deux études seulement les ont identifiés [4, 5].
- Pour *Sacchini* [7], parmi 1105 cas de cancers du sein 211 patientes (19 %) ont reçu un THS (80 % de traitements combinés) dont la durée est prise en compte. Cependant, on observe une proportion significativement plus importante de lésions de petite taille (pT1). La fréquence des grades 3 sous THS diminue avec la durée du traitement : 23,6% de grades 3 pour les traitements inférieurs à 5 ans contre 8,6% pour les traitements de plus longue durée.

L'envahissement ganglionnaire

- L'essai *WHI* rapporte un taux d'envahissement ganglionnaire (pN+) plus important pour les cancers sous THS : 26,9 % versus 15,8 % ($p = 0,03$) pour le groupe témoin.
- Les autres études ne retrouvent pas une augmentation significative de l'envahissement ganglionnaire sous THS. L'étude de *Gertig* met en évidence une diminution du taux de N+ seulement pour les cancers diagnostiqués après un THS de moins de 5 ans (OR : 0,57 ; IC 95% : 0,28-0,82).
- La diminution du nombre de ganglions envahis sous THS est plus nette dans le sous-groupe "plus de 4 ganglions envahis" dans l'étude de *Sacchini* [7] (95 % versus 16,8 %).

L'étude des stades

Dans l'essai *WHI*, plus de stades avancés (extension régionale ou métastatique) parmi les cas sous THS que dans le groupe témoin : 25,4 versus 16% ($p = 0,04$). Ce résultat n'est pas retrouvé par les autres enquêtes. En particulier *Cheek*, en 2002 [8], a retrouvé une augmentation significative des stades 1 sous THS (56 versus 40%), et *Pappo*, en 2004 [9], a constaté une nette diminution des stades avancés sous THS (3,6 % versus 13,4%).

Le type histologique des cancers

- On note une augmentation du nombre de cancers canaux in situ dans l'étude de *Cheek*, (16 versus 9 %), dans l'étude de *Pappo* (20 versus 17 %) et dans l'étude de *Ross* sous estro-

gènes seuls (OR : 1,41 ; IC 95 %) [8, 9] .

- Pour les cancers invasifs, l'étude de *Gapstur*, en 1999 [10], retrouvait une augmentation sous traitement par estrogènes des cancers de bon pronostic tubuleux, papillaire, mucineux et médullaire.

- Les résultats récents de *Pappo, Li, Chen et Daling* [9, 11-13] confirment que l'augmentation de risque de cancer invasif pour les cancers lobulaires est plus marquée que pour les cancers canaux avec le traitement combiné estrogène-progestatif. Le risque est d'autant plus élevé que la durée du traitement augmente. Par exemple, pour Chen, au-delà de 57 mois le risque de cancer lobulaire est multiplié par 4.

- Pour *Daling*, le risque de cancers lobulaire est plus élevé avec les traitements continus qu'avec les traitements séquentiels (moins de 25 jours par mois de progestatifs). Les cancers lobulaires sont plus souvent hormonodépendants et seraient donc plus sensibles à la stimulation du THS. Ils sont généralement de meilleur pronostic en termes de survie [11].

Les récepteurs hormonaux

Les études sur les récepteurs hormonaux aux estrogènes et à la progestérone n'apportent pas de résultats concordants. La majorité des enquêtes ne trouve pas de différence significative entre les cancers sous THS et les cancers sans THS, mais l'étude récente de *Kerlikowske* [3] confirme un taux plus élevé de récepteurs aux estrogènes chez les femmes utilisant un traitement combiné que chez les non-utilisatrices. *Li* retrouve aussi, en 2003, une augmentation des cancers ayant des récepteurs positifs aux estrogènes et à la progestérone avec les traitements combinés.

En conclusion

L'étude anglaise "*Million Women Study*" (août 2003) [14] et l'essai randomisé *WHI* [2] mettent en évidence une augmentation modérée du risque de cancer du sein avec les traitements combinés estroprogestatifs. Des études complémentaires sont nécessaires pour préciser l'impact des différents types d'hormones sur les facteurs pronostiques des cancers en fonction des produits utilisés, des doses, des modalités de prescription (traitement séquentiel ou continu) et des voies d'administration (percutanée, orale).

Hormis l'essai *WHI*, les résultats des quelques études réalisées en France avec des traitements combinés séquentiels ou continus sont concordants avec les autres enquêtes sur les facteurs pronostiques des cancers sous THS, même si les produits et les doses utilisés sont différents.

Le THS paraît agir comme un promoteur des cancers latents, hormonodépendants, de bon pronostic, mais par ailleurs, il diminue la sensibilité de la mammographie et peut retarder le diagnostic des cancers dans les seins denses qui sont plus fréquents avec le traitement combiné. Cela pourrait expliquer en partie la présence de tumeurs de mauvais pronostic par défaut de détection. Les traitements combinés étudiés paraissent avoir un effet plus délétère sur les facteurs pronostiques des cancers que les estrogènes seuls.

Références bibliographiques

- [1] Harding C, Knowlton WF, Faragher EB et al. Hormone replacement therapy and tumour grade in breast cancer: prospective study in screening unit. *Br Med J* 1996;312:1646-7.
- [2] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
- [3] Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003;21:4314-21.
- [4] Gertig DM, Erbas B, Fletcher A et al. Duration of hormone replacement therapy, breast tumour size and grade in a screening programme. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80:267-73.
- [5] Estève J, Séradour B, Jacquemier J et al. Does a better grade of tumour occurring in women under hormone replacement therapy compensate for their lower probability of detection by screening mammography. *J Med Screen* 2002;9:70-3.
- [6] Bonnier P, Sakr R, Bessenay F et al. Effects of hormone replacement therapy for menopause on prognostic factors of breast cancers. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:745-53.
- [7] Sacchini V, Zurrada S, Andreoni G et al. Pathologic and biological prognostic factors of breast cancers in short- and long-term hormone replacement therapy users. *Ann Surg Oncol* 2002;9:266-71.
- [8] Cheek J, Lacy J, Toth-Fejel S et al. The impact of hormone replacement therapy on the detection and stage of breast cancer. *Arch Surg* 2002;137:1015-9, discussion 1019-21.
- [9] Pappo I, Meirshon I, Karni T et al. The characteristics of malignant breast tumors in hormone replacement therapy users versus nonusers. *Ann Surg Oncol* 2004;11:52-8.
- [10] Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999;281:2091-7.
- [11] Li CI, Malone KE, Porter PL et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2003;289:3254-63.
- [12] Chen CL, Weiss NS, Newcomb Pet al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287:734-41.
- [13] Daling JR, Malone KE, Doody DR et al. Relation of regimens of combined hormone replacement therapy to lobular, ductal and other histologic types of breast carcinoma. *Cancer* 2002;95:2455-64.
- [14] Beral Vand the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. 2003, *Lancet* 362:419-427.