

Caractéristiques cliniques et histologiques des cancers du sein chez des patientes avec et sans traitement hormonal substitutif (THS). Résultats d'un observatoire national et revue de la littérature

Clinical and histological characteristics of breast cancer in women with and without hormone replacement therapy (HRT). Results of a national Observatory

Mots clés : Cancer du sein, Traitement hormonal substitutif, Facteurs pronostiques, Envahissement ganglionnaire.

Keywords : Breast cancer, Hormonal replacement therapy, Prognostic factors, Axillary lymphnode involvement.

B. Cutuli ⁽¹⁾, Ph. Cottu ⁽²⁾, J.P. Guastalla ⁽⁵⁾, H. Mechin ⁽³⁾, A. Costa ⁽³⁾, R. Defrance ⁽⁴⁾

Plusieurs études épidémiologiques ont confirmé que le THS augmente légèrement le risque de survenue d'un cancer du sein (CS), surtout quand celui-ci est poursuivi au-delà de 10 ans [1, 3]. Le "sur-risque" reste cependant limité avec un risque relatif (RR) de 1,1 à 1,7 en moyenne selon les études. Cet élément est donc à pondérer par rapport aux autres facteurs de risque de cancer du sein bien connus et dont l'importance relative est souvent plus marquée. D'autres études ont montré que les CS développés au décours d'un THS ont des caractéristiques cliniques et/ou anatomopathologiques plus favorables ou très similaires à ceux survenus chez les patientes jamais traitées [4-17]. Certaines études ont également confirmé un pronostic plus favorable, avec moins de rechutes locales et surtout une réduction des évolutions métastatiques [4, 5, 8, 10, 16]. Ces résultats sont toutefois inhomogènes, car les séries ne sont pas facilement comparables, leur méthodologie d'analyse est parfois critiquable et les modalités de surveillance non

1. Polyclinique de Courlancy, Reims. 2. Hôpital des Diaconesses, Paris. 3. Naxis, Paris. 4. AstraZeneca, Rueil-Malmaison. 5. Centre Lyon-Bérard, Lyon.

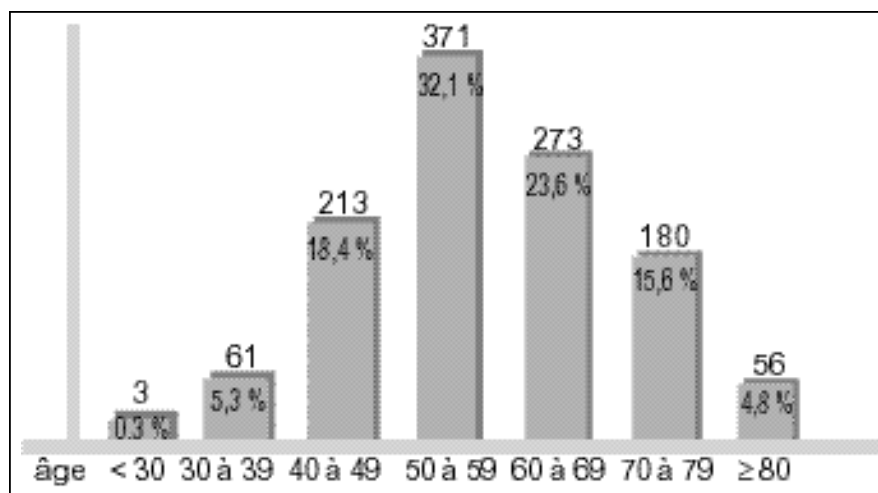
précisées, introduisant donc des biais difficiles à détecter. Plus récemment, les résultats de l'essai randomisé américain WHI (*Women's Health Initiative randomized trial*) ont confirmé que l'association estroprogestative augmente légèrement le risque de présenter un cancer du sein invasif dans le sous-groupe de patientes ayant déjà reçu un THS et que les caractéristiques histologiques de ces lésions, survenues sous THS, étaient plus défavorables par rapport au groupe témoin, avec une taille globale plus élevée et un taux d'envahissement ganglionnaire plus important [18]. La méthodologie de cette étude est toutefois critiquable à plusieurs points de vue, et nous y reviendrons dans la discussion. Nous avons donc voulu préciser, à partir des données d'une enquête nationale prospective, les caractéristiques des CS survenus chez des patientes ménopausées avec et sans THS en les comparant aux principales données de la littérature.

Matériel et méthodes

De septembre 2001 à avril 2002, un observatoire national regroupant 124 centres français (CHU, CHG, CLCC, cliniques privées) a permis de colliger de façon prospective et sans sélection particulière 1295 cancers du sein infiltrants. Le support logistique de cette étude a été fourni par le laboratoire AstraZeneca. Le comité scientifique qui a régulièrement assuré le suivi de l'étude et l'analyse des données était composé de Cottu (oncologue médical), Cutuli (oncologue radiothérapeute) et Guastalla (oncologue médical). Le recueil des données et l'analyse statistique ont été réalisées par la société NAXIS (Paris). Les objectifs principaux étaient l'évaluation des paramètres cliniques, histologiques (notamment le taux de positivité des récepteurs hormonaux) ainsi que l'analyse des attitudes thérapeutiques. Toute nouvelle patiente présentant un cancer infiltrant, quels que soient le stade ou l'âge, était incluible. Chaque observation comprenait des données épidémiologiques (âge, antécédents familiaux, nombre de grossesses, statut ménopausique, THS éventuel), cliniques (classification TNM, topographie lésionnelle), histologiques (pT, pN, dosages des récepteurs hormonaux et éventuellement de l'oncogène Her2) et thérapeutiques (types de chirurgie réalisée sur la tumeur et les ganglions, modalités de la radiothérapie et du traitement adjuvant). Toutes les observations comportaient une photocopie anonyme de l'intégralité du compte-rendu anatomopathologique. Au total, 1159 patientes ont pu être analysées.

Les résultats préliminaires de cette étude avaient été présentés au *Breast Cancer Symposium* de San Antonio en décembre 2002 [22].

Figure 1. Distribution de la population en fonction de l'âge.



Résultats

L'âge médian était de 57 ans (**figure 1**) ; 762 patientes (66,2 %) étaient ménopausées au moment du diagnostic ; 287 (38 %) avaient eu un THS, dont 12 % par estrogènes seuls et 88 % avec une combinaison d'estrogènes et de progestatifs. La durée médiane du traitement a été de 6 ans (plus de 10 ans pour 20 % des femmes). Les âges médians du diagnostic de CS étaient de 60 et 67 ans respectivement avec et sans THS ($p < 0,0001$).

Nous avons analysé de façon comparative les principaux paramètres cliniques et histologiques des 287 CS survenus chez les femmes ayant reçu un THS par rapport aux 475 autres survenus chez des femmes n'ayant jamais reçu de THS. Tout d'abord, on constate que la taille clinique est globalement inférieure chez les patientes ayant reçu un THS (**figure 2**). Si le pourcentage de lésions infracliniques découvertes par le dépistage mammographique (organisé ou non) est identique dans les deux groupes (8,4 versus 8,2%), la proportion de T1 ($T \leq 2$ cm) est beaucoup plus importante chez les patientes ayant reçu un THS (52,3 versus 39,7 %), alors que les lésions plus volumineuses, T2 et surtout T3T4, prédominent parmi les patientes n'ayant pas reçu de THS ($p = 0,0004$). Le même phénomène s'observe si l'on considère la taille histologique (pT) avec un taux global de 68,1 et 56% de pT1 respectivement dans les groupes avec et sans THS ($p = 0,022$).

En ce qui concerne les sous-types histologiques, on retrouve dans le groupe ayant reçu un THS une proportion plus importante de carcinomes lobulaires (14,3 versus 10,7%, $p < 0,02$), de même que des formes mixtes (canalaires et lobulaires associées) avec respectivement 4,9 et 1,9% dans les deux groupes (**figure 3**). Il y a également une distribution significativement différente des tumeurs dans les deux groupes en fonction du grade histopronostic de Scarff-Bloom Richardson (SBR). Le pourcentage de lésion de grade SBR3, c'est-à-dire des formes de plus mauvais pronostic, est significativement inférieur (19,7 versus 29,5%, $p < 0,001$) dans le groupe ayant reçu un THS (**figure 4**).

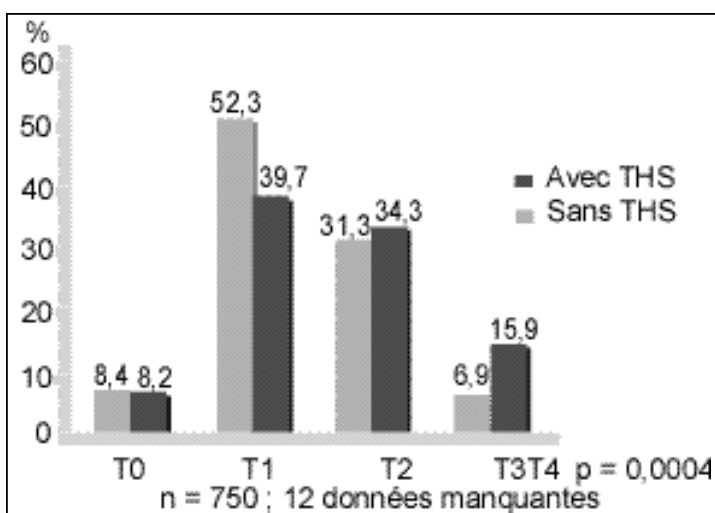


Figure 2. Influence du THS sur la taille clinique.

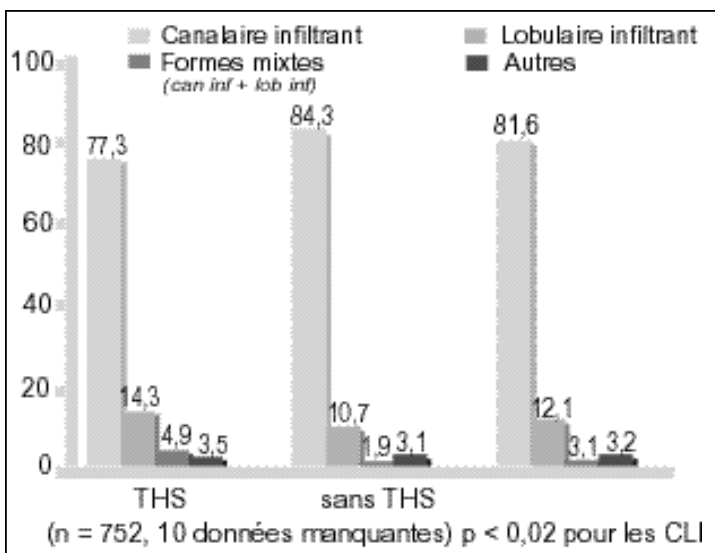


Figure 3. Influence du THS : histologie du cancer du sein.

L'élément le plus important en termes d'impact sur le pronostic reste cependant l'envahissement ganglionnaire. Nous l'avons stratifié selon les données habituelles de la littérature [23] en fonction du nombre de ganglions envahis (pN1-3 et pN > 3, ce dernier groupe étant celui de plus mauvais pronostic). On note que l'envahissement ganglionnaire global passe de 48,1 à 36,9% respectivement dans les groupes sans et avec THS ($p = 0,0027$) et que surtout la proportion de formes pN > 3 décroît de 20 à 11,2 % (figure 5). En revanche, il n'y a aucune différence dans les deux groupes concernant le taux global de positivité des RH : celui-ci est identique de 83,2 %. Nous avons également analysé l'influence de la durée de prescription du THS (stratifiée en moins de 5 ans, de 5 à 10 ans et au-delà) sur les différents facteurs clinico-histologiques précités.

S'il n'y a pas de différence pour les tailles cliniques, les tailles histologiques et le grade SBR, on note une tendance à la réduction de l'envahissement ganglionnaire en fonction de la durée du traitement : celui-ci décroît en effet pour les trois "périodes" étudiées passant de 41 à 37 % et enfin à 30,8 % ($p = 0,8$).

Discussion

Dans la littérature, plusieurs études rétrospectives, prospectives ou cas-contrôles ont confirmé la plus grande fréquence de caractéristiques histologiques favorables ($T \leq 2$ cm, taux de pN0, taux de lésions SBR I-II) chez les patientes ayant reçu un THS (tableau I) [4-17].

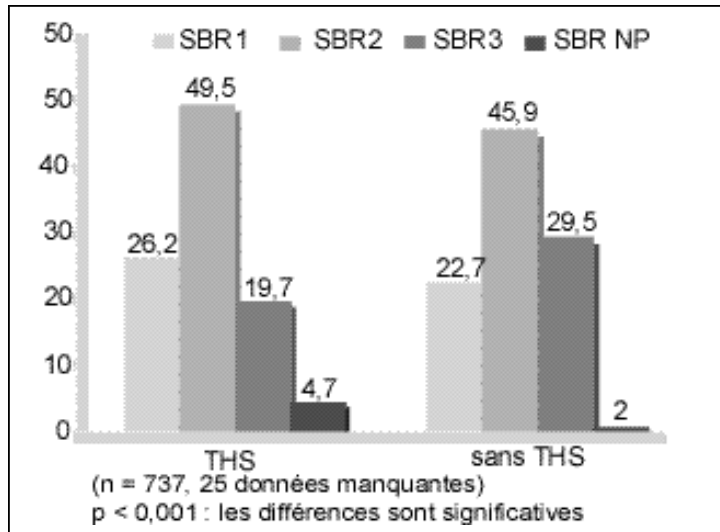


Figure 4. Influence du THS : grade SBR.

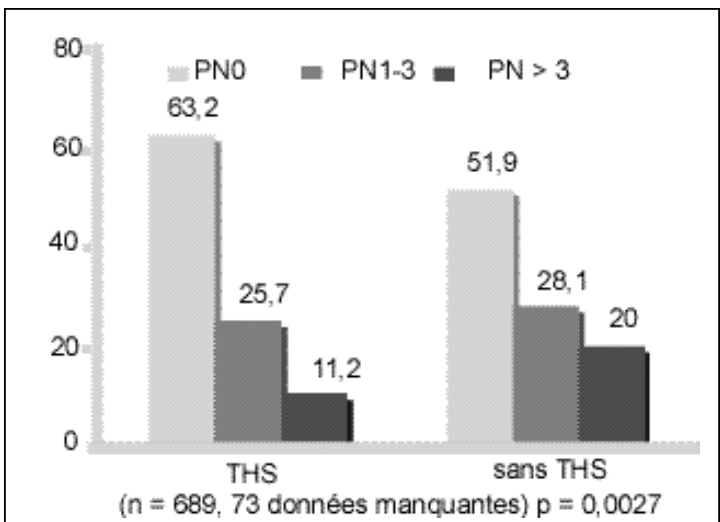


Figure 5. Influence du THS : envahissement ganglionnaire.

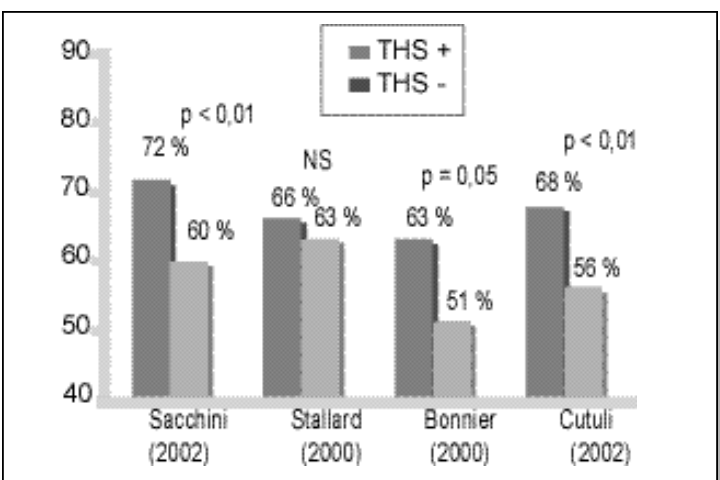


Figure 6. Taille tumorale histologique (% de pT1 ≤ 2 cm) dans les différentes études.

Tableau I. Résultats des confrontations anatomo-historadiologiques [13].

Auteurs	Type d'étude	Nombre de cas		Âge médian		% T SBR 3		% T ≤ 2 cm		% pN+	
		THS +	THS -	THS +	THS -	THS +	THS -	THS +	THS -	THS +	THS -
Fowble [4] (1999)	Rétrospectif (Tt conservateur)	141	344	60	64	31	29	77	66	23	25
Holli [5] (1998)	Rétrospectif (cohorte de 1992-94)	174	303	59	65	6	13	76	60	20	25
Cobleigh [6] (1999)	Prospectif (cohorte de 1989-96)	180	165	57	62	NP	NP	62	58	33	36
Sacchini [7] (2002)	Rétrospectif	211	894	56	60	23	31	72	60	43	47
Harding [8] (1996)	Rétrospectif (dépistage)	108	325	NP	NP	10	16	NP	NP	26	28
Stallard [9] (2000)	Rétrospectif (dépistage)	166	947	NP	NP	12	12	63	66	23	33
Bilimoria [17] (1999)	Rétrospectif (1994-97)	140	202	61	66	26	37	NP	NP	30	31
Bonnier [10] (2000)	Étude cas-contrôle (1990-98)	245	245	57	58	12	19	63	51	32	42
Cheek [11] (2002)	Rétrospectif (1994-2002)	144	148	66	66	NP	NP	69	54	26	39
Stolier [12] (1998)	Rétrospectif (1987-96)	98	131	60	68	NP	NP	NP	NP	26	34
Gajdos [13] (2000)	Rétrospectif (1982-2000)	47	455	59	62	27	35	NP	NP	19	29
Étude actuelle (2003)	Prospectif (2002)	287	475	60	67	18	29	68	56	37	48

Nous avons recensé trois études européennes [7, 9, 10] pour lesquelles les données sont tout à fait comparables à la nôtre. Les **figures 6 et 7** montrent l'influence du THS sur la taille tumorale histologique (pT). On observe que pour trois des quatre études, il existe un pourcentage significativement plus élevé de "petites tumeurs" (pT1 ≤ 2 cm) chez les patientes ayant reçu un THS. De même, on note une réduction significative dans trois études sur quatre du pourcentage de tumeurs de grade histopronostic SBR3, qui sont considérées les plus agressives. Enfin, et c'est l'élément le plus important, les quatre études confirment une réduction du pourcentage de tumeurs avec envahissement ganglionnaire chez les patientes ayant reçu un THS. Cela est particulièrement vrai pour le sous-groupe des pN > 3, correspondant aux lésions de plus mauvais pronostic (**figure 8**). Toutes

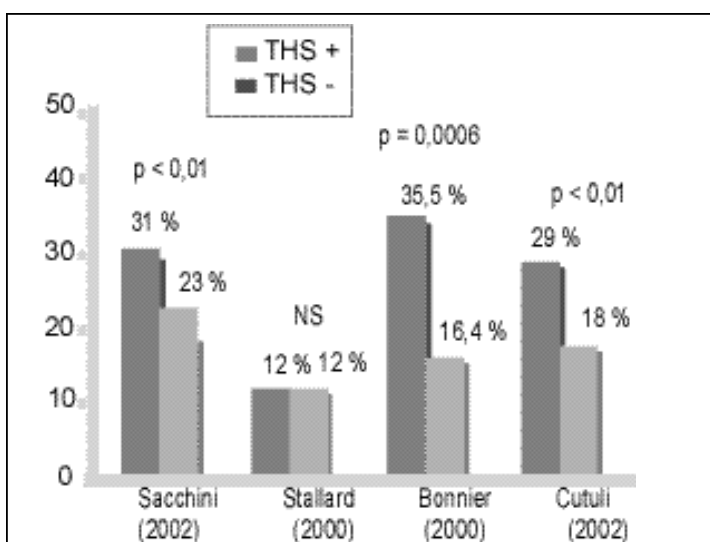


Figure 7. Grade histopronostic SBR3.

ces données vont à l'encontre des résultats de l'étude randomisée WHI récemment publiée [18], qui montrait un pourcentage inférieur de lésions de petite taille (pT1) parmi les patientes traitées (77 versus 84 %) de même qu'un envahissement ganglionnaire plus fréquent (26 versus 21 %). Cette étude est toutefois très critiquable dans sa méthodologie [19, 20]: tout d'abord, il s'agit d'une population âgée (63 ans en moyenne avec 21% de plus de 70 ans), dont 28 % des patientes avaient déjà reçu au préalable un THS pour une durée variable ; les produits utilisés (estrogènes conjugués équinés et acétate de médroxyprogestérone) ne

correspondent pas à ceux utilisés en Europe et spécifiquement en France. Enfin, 42% des patientes sous THS dans l'étude ont abandonné leur traitement et les modalités de leur suivie ultérieure sont inconnues. Il faut également préciser que dans cette étude, quand on exclut les patientes ayant déjà reçu un THS (dont 11% pour plus de 10 ans), le RR de survenue d'un cancer du sein n'est que de 1,09, donc tout à fait comparable au groupe placebo.

Ces résultats ne semblent donc pas pouvoir être transposés à la population française, car les taux d'incidence de CS dans cette population américaine âgée sont plus élevés que ceux de la population française généralement traitée (tranche d'âge de 50-60 ans), et que la "réintroduction" tardive d'un traitement hormonal agit très vraisemblablement de façon différente (effet promoteur ?) par rapport à un traitement prescrit dans le "continuum" de l'activité ovarienne physiologique.

Notre étude confirme que les CS apparus au décours d'un THS surviennent chez des femmes plus jeunes et ont des caractéristiques clinico-pathologiques plus favorables [24, 30]. Il est également possible que certains CS développés dans ces conditions soient plus agressifs (formes lobulaires, avec d'autres facteurs de risque associés ?) et parfois plus difficiles à diagnostiquer de par la surdensité mammaire induite dans 15 à 20% des patientes sous THS [31]. Il semble donc important, dans le contexte passionnel et parfois mal documenté qui entoure cette question, "d'adapter" la prescription d'un THS à chaque patiente qui en nécessite, en établissant des "profils de risque" qui puissent permettre une réelle estimation du rapport coût-bénéfice. Des adaptations de la surveillance mammographique pourraient également être proposées chez certaines patientes. Une étude observationnelle nationale européenne prospective et rigoureuse semble également très souhaitable.

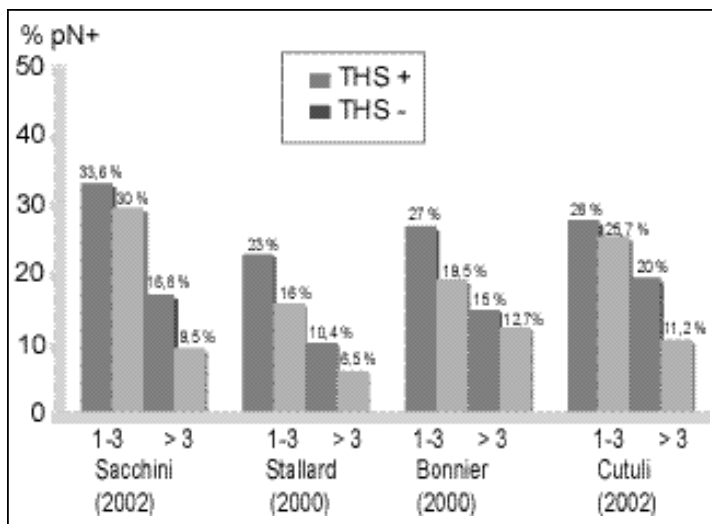


Figure 8. Envahissement ganglionnaire histologique stratifié ($pN \leq 3/pN > 3$).

Références bibliographiques

- [1] 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 108, 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;35:1047-59.
- [2] Writing group for the women's health initiative investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women-principal results from the WHI randomized controlled trial. *Jama* 2002;288:321-33.
- [3] Million women study collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study *Lancet* 2003;362:419-27.

- [4] Fowble B, Handlon A, Freedman G et al. Post-menopausal hormone replacement therapy: effect on diagnosis and outcome in early-stage invasive breast cancer treated with conservative surgery and radiation. *J Clin Oncol* 1999;17: 1680-8.
- [5] Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:3115-20.
- [6] Cobleigh MA, Norlock FE, Olesse DM, Starr A. Hormone replacement therapy and high phase in breast cancer *Jama* 1999;281:1528-30.
- [7] Sacchini V, Zurrada S, Andreoni G et al. Pathological and biological prognostic factors of breast cancers in short and long-term hormone replacement therapy users. *Ann Surg Oncol* 2002;9:266-71.
- [8] Harding C, Know WF, Faragher EB, Baillam A, Bundred NJ. Hormone replacement therapy and tumor grade in breast cancer: prospective study in screening unit. *Brit Med J* 1996;312:1646-7.
- [9] Stallard S, Litherland JC, Cordiner C et al. Effect of hormone replacement therapy on the pathological stage of breast cancer population based, cross sectional study. *Brit Med J* 2000;320:348-9.
- [10] Bonnier P, Sakr R, Bessenay F et al. Effets des traitements hormonaux substitutifs de la ménopause sur les facteurs pronostiques des cancers du sein. *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:745-53.
- [11] Cheek J, Lacy J, Toth-Fejel S, Morris K, Calhoun K, Pommier RF. The impact of hormone replacement therapy on the detection and stage of breast cancer. *Arch Surg* 2002;137:1015-21.
- [12] Stolier AJ, Mera R, Shapira D. The impact of current use of hormone replacement therapy on prognostic factors and surgical treatment of new breast cancers. *Oncology Reports* 1998;5:61-4.
- [13] Gajdos C, Tartert PI, Babinszki A. Breast cancer diagnosed during hormone replacement therapy. *Obstetrics and Gynecol* 2000;95:513-8.
- [14] Salmon RJ, Ansquier Y, Asselain B, Languille O, Lescq G, Remvikos Y. Clinical and biological characteristics of breast cancer in post menopausal women receiving hormone replacement therapy for menopause. *Oncology Reports* 1999;6:699-73.
- [15] Esteve J, Seradour B, Jacquemier J, Remontet L. Does a better grade of tumor occurring in women under replacement therapy compensate for their lower probability of detection by screening mammography. *J Med Screening* 2002;9:70-3.
- [16] Manjer J, Malina J, Berglund G, Bondeson L, Garne JP, Janson L. Increased incidence of small and well-differentiated following hormone in post-menopausal women following hormone-replacement therapy. *Int J Cancer* 2001; 92:919-22.
- [17] Bilimoria MM, Winchester DJ, Sener SF, Motykie G, Sehgal UL, Winchester DP. Estrogen replacement therapy and breast cancer : analysis of age of onset and tumor characteristics. *Ann Surg Oncol* 1999;6:200-7.
- [18] Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD et al. 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.
- [2] Le MG, Plu-Bureau G. THS et cancer du sein: le verdict est-il définitif? *Ref Gynecol Obst* 2003;10:3-7.
- [20] Lesur A. De la difficulté d'une "information éclairée" sur le traitement hormonal de la ménopause... *La Lettre du Sénologue* 2004;23:3-5.
- [21] Cutuli B, Cottu PH, Mechin H, Costa A, Tresca P, Guastalla JP. Analyse des caractéristiques des cancers du sein chez les patientes ménopausées avec et sans THS: résultats d'un observatoire national. *La Lettre du Sénologue* 2003; 21:28-30.
- [22] Cottu PH, Cutuli B, Guastalla JP, Mechin H, Tresca P. A french national representative survey of early breast cancer management. First results on hormone receptors. *Breast Cancer Res Treat* 2002;suppl 1,583:308.
- [23] Mauriac L, Luporsi E, Cutuli B et al. Standards Options et recommandations, cancers du sein infiltrants non métastatiques. Montrouge: 2^e ed John Libbey, 2001.
- [24] Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Bergstrom R, Krusemo UB. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progestogen replacement therapy. *Ann J Epidemiol* 1989;130:221-8.
- [25] Willis DB, Calle EE, Miracle MC, Mahill HL, Heath CW. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996;7:449-57.
- [26] Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA et al. Post menopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75.
- [27] Gertig DM, Erbas B, Fletcher A, Amos A, Kavanagh AM. Duration of hormone replacement therapy breast tumor size and grade in a screening programme. *Breast Cancer Res Treat* 2003;80:267-73.
- [28] Daling JR, Malone KE, Doody DR et al. Association of regimens of hormone replacement therapy to prognostic factors among women diagnosed with breast cancer aged 50-64 years. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 2003;12: 1175-81.
- [29] Magnusson C, Baron JA, Bregstrom R, Adami HO et al. Breast cancer risk following long-term oestrogen and oestrogen-progestin replacement therapy. *Int J Cancer* 1999;81:339-44.
- [30] De Lignieres B, De Vathaire F, Fournier S, Urbinelle R et al. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002;5:332-40.
- [31] Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballars-Barbash R et al. Prognostic characteristics of breast cancer among post-menopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003;21:4314-21.