

# Caractéristiques pronostiques et évolution des cancers du sein diagnostiqués en cours de traitement hormonal : étude prospective et comparative de 954 cas

Prognostic characteristics and evolution of breast cancer diagnosed during HRT of the menopause: a prospective comparative study of 954 cases

**Mots clés :** Cancer du sein, Traitement hormonal de la ménopause, Facteurs pronostiques, Étude prospective.

**Keywords :** Breast cancer, Hormonal replacement therapy, Prognostic factors.

P. Bonnier <sup>(1)</sup>, O. Haddad <sup>(1)</sup>, C. Mazouni <sup>(1)</sup>, G. Porcu-Buisson <sup>(1)</sup>, B. Séradour <sup>(1)</sup>, C. Taranger-Charpin <sup>(3)</sup>, P.M. Martin <sup>(2)</sup>, L. Piana <sup>(1)</sup>

L'utilisation des traitements hormonaux de la ménopause (THM) s'est développée de façon importante entre 1980 et 2000. Bien que ces traitements augmentent peu l'incidence des cancers du sein, de plus en plus de cas ont été diagnostiqués pendant la prise de THM. L'objectif de cette étude est l'évaluation de l'impact des THM sur les caractéristiques pronostiques des cancers et l'évolution des patientes. Les effets des THM peuvent résulter d'un effet direct sur la sélection et l'évolution des tumeurs et/ou être en rapport avec une médicalisation plus importante des patientes. Nous avons comparé les caractéristiques cliniques, morphologiques et biologiques ainsi que les probabilités de survies de 477 patientes sous THM lors du diagnostic de cancer avec les caractéristiques de 477 patientes appariées n'ayant jamais utilisé de THM. Toutes les patientes ont été prises en charge par une seule équipe. Une étude complémentaire des caractéristiques de médicalisation a été effectuée.

1. Arcades, CHU Timone, bd Jean-Moulin, 13385 Marseille Cedex 05.

2. Laboratoire de transfert en oncologie biologique, APHM, faculté de médecine Nord, 13916 Marseille Cedex.

3. Service d'anatomie pathologique, faculté Nord, bd Pierre-Dramard, Marseille.

## Patientes et méthodes

Les caractéristiques des patientes traitées depuis 1980 ont été systématiquement et prospectivement saisies dans une banque informatique de données. La saisie concerne les informations obtenues lors du diagnostic, du traitement, puis de l'évolution. De 1980 à 2003, 2456 patientes ménopausées sans antécédent de cancer ont été traitées pour cancer du sein dans notre service. Ont été considérées comme ménopausées les patientes ayant subi une ovariectomie bilatérale et celles ayant une période d'aménorrhée de plus d'un an. Le statut hormonal des patientes ayant eu une hystérectomie avec conservation des ovaires a été évalué par le dosage sérique de la FSH et de la LH. Nous avons exclu 92 patientes : celles ayant pris un THM interrompu plus de 6 mois avant le diagnostic, et celles ayant pris un THM d'une durée inférieure à 6 mois. Nous avons comparé deux groupes de patientes : les utilisatrices (THM [+]) et les non-utilisatrices (THM [-]). Le diagnostic de cancer des patientes THM (+) a été réalisé alors qu'elles étaient en cours de THM ; les patientes THM (-) n'ont jamais pris de THM. Chaque patiente THM (-) a été appariée à une patiente THM (+) par l'âge  $\pm 1$  an et la date de traitement  $\pm 1$  an.

Les données cliniques suivantes ont été analysées : poids, taille, indice de masse corporelle, type de ménopause, type de THM, modalités diagnostiques, caractéristiques cliniques et radiologiques des cancers, modalités thérapeutiques. La médicalisation des patientes a été étudiée en prenant en compte la fréquence des visites chez le médecin généraliste, le gynécologue, la réalisation d'un examen clinique mammaire et la prescription d'une mammographie de dépistage. Les données histologiques et biologiques sont : le degré d'infiltration, la taille anatomique, le type histologique, le grade histopronostique (Scarff, Bloom et Richardson) et l'envahissement ganglionnaire. Le dosage des récepteurs hormonaux à l'estradiol et à la progestérone a été réalisé dans deux laboratoires : un laboratoire (PMM) a effectué les dosages par des techniques biochimiques (seuil de positivité de 15 fmol/mg/protéine pour les techniques immuno-enzymatiques et 10 fmol/mg/protéine pour les techniques de type radio-ligand) ; l'autre laboratoire (CTC) a utilisé des techniques immunohistochimiques (seuil de positivité : 10% des cellules marquées). L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel Medlog (Information Analyse, Moutain View, CA). Les données qualitatives ont été comparées en utilisant le test de Chi-2 et les médianes grâce au test de Wilcoxon. Les courbes de survie ont été calculées selon la méthode de Kaplan-Meier et ont été comparées en utilisant le test log-rank.

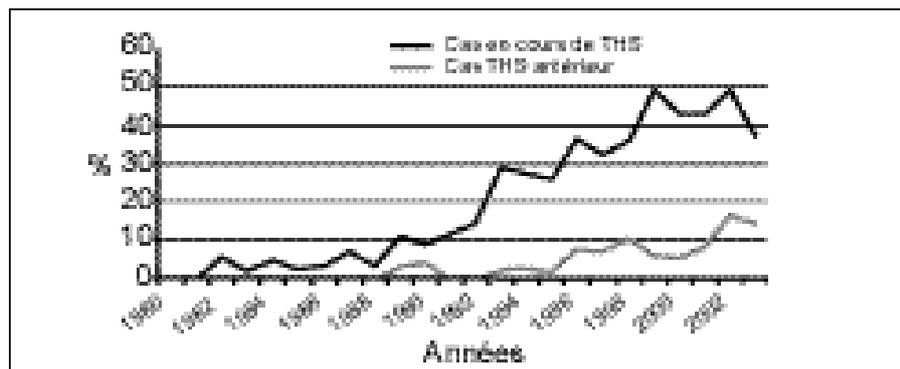
La surveillance a consisté, pour la majorité des patientes, en un examen clinique triannuel et une mammographie annuelle. Le dosage des marqueurs tumoraux et la réalisation d'explorations thoracique, hépatique ou osseuse n'ont été réalisés qu'en cas de symptôme. Les probabilités de survie sans récurrence, sans métastases et les probabilités de survie globale ont été calculées à partir du début du traitement. Les récurrences concernées sont mammaires et pariétales homolatérales. Seuls les décès liés au cancer du sein ont été pris en compte pour le calcul de la survie globale.

## Résultats

### *Le groupe THM (+)*

Il comprend 477 patientes. L'âge moyen est 58,1 ans (extrêmes : 39,5 à 77,8). Parmi les

patientes ménopausées de moins de 70 ans prises en charge dans notre service pour cancer du sein, la proportion de femmes sous THM n'a cessé d'augmenter, passant de 1,7 % en 1985 à 50,1 % en 2000 ( $p < 0,0001$ ) (figure 1). Cette proportion est restée stable entre 2000 et 2003. De 2000 à 2003, la probabilité pour qu'une patiente atteinte d'un cancer soit ou ait été sous THM varie de 55 à 66 %.



**Figure 1.** Proportion de patientes ménopausées de moins de 70 ans :  
 – en cours de THM lors du diagnostic de cancer du sein ;  
 – et antérieurement traitées par THM.

La durée moyenne des THM était de 82,1 mois et la médiane de 63,4 mois (extrêmes : 6-450 mois). Les THM ont été débutés en préménopause chez 10,8 % des patientes, et après l'installation de la ménopause chez 89,2 %. Un seul type de molécule d'estrogène a été utilisé dans 89,1 % des cas et plusieurs types dans 8,9 %. Un total de 525 traitements a été analysé. Un traitement combiné par estrogène et progestérone a été utilisé dans 92,5 % des cas et par estrogènes seuls dans 6,2 %. Les estrogènes suivants ont été utilisés : le 17 $\beta$  estradiol, utilisé dans 84% des traitements ; le valérate d'estradiol : 10,3% ; les estrogènes synthétiques : 2,2 % ; les estrogènes équins : 1,32 % ; l'estriol semi-naturel : 0,88 %. La voie d'administration cutanée a été utilisée dans 63,7 % des cas et la voie orale dans 37,3 %. Les doses recommandées pour la prévention de l'ostéoporose ont été utilisées dans 74,3 % des cas (soit à titre d'exemple : 1,5 mg par jour de 17 $\beta$  estradiol pour les voies transdermiques ; 2 mg par jour de 17 $\beta$  estradiol pour la voie orale ; 2 mg par jour pour le valérate d'estradiol par voie orale). Ainsi, 23,8 % des patientes ont utilisé une demi-dose ou moins, et 1,8 % des patientes des doses doubles. Les progestatifs utilisés ont été la progestérone naturelle dans 24,8 % des cas, la rétroprogestérone dans 16,8 %, les prégnanes dans 19,5 %, les norprégnanes dans 30,7 % et les estranes dans 8,5 %. La prise des THM était de type discontinu (mono-, bi- ou triphasique) dans 81,1 % des cas et continu dans 18,9 %.

### **Le groupe THM (-)**

Il comprend 477 patientes. L'âge moyen est de 58,1 ans (extrêmes : 41,2-77,3 ans).

### **Comparaison des groupes THM (+) et THM (-)**

Les principes thérapeutiques des cancers du sein ont été les mêmes dans les deux groupes. Un traitement conservateur a été réalisé respectivement chez 78,7 et 76,6 % des patientes des groupes THM (+) et THM (-) présentant un cancer infiltrant. En cas de cancer in situ ou micro-infiltrant, un traitement conservateur a été effectué respectivement dans 58,8 et 52,5 %. Une exploration ganglionnaire axillaire a été réalisée en cas de cancers infiltrants et de can-

cers in situ et micro-infiltrants étendus et/ou de grade histopronostique élevé ; elle a consisté le plus souvent en une lymphadénectomie. À partir de 2000, une détection exclusive des ganglions sentinelles a été effectuée pour les tumeurs de moins de 20 mm avec ganglions sentinelles sains. Ainsi, 97 % des patientes du groupe THM (+) et 96 % des patientes du groupe THM (-) présentant un cancer infiltrant ont bénéficiés d'une exploration axillaire. Seules les patientes atteintes d'un cancer infiltrant ont reçu une chimiothérapie et/ou une hormonothérapie. Une chimiothérapie adjuvante, dans la plupart des cas, a été délivrée à 37,4 % des patientes du groupe THM (+) et 47,9 % des patientes du groupe THM (-) (p = 0,002) ; 46,5 % des patientes du groupe THM (+) et 51,1 % des patientes du groupe THM (-) ont bénéficié d'une hormonothérapie (p = 0,18).

**Tableau I. Caractéristiques cliniques des patientes.**

	THM (+)	THM (-)	p
<b>Poids (kg)</b>			
Moyenne	59,9	65,3	< 0,001
Médiane	59,2	63,3	< 0,001
Extrêmes	41,5-77,3	35,2-120,3	
<b>Indice de masse corporelle en kg/m<sup>2</sup> (IMC)</b>			
Moyenne	23,0	25,2	< 0,001
Médiane	22,4	24,1	< 0,001
<b>Type de ménopause (%)</b>			
Naturelle	90,0	91,1	0,66
Chirurgicale	10,0	8,9	
<b>Âge à la ménopause (ans)</b>			
Moyenne	49,5	49,7	0,82

**Tableau II. Caractéristiques des circonstances du diagnostic.**

	THM (+) n = 470	THM (-) n = 468	p
<b>Mammographie</b>	48,3 % (227)	38,2 % (179)	< 0,002
<b>Clinique</b>	51,7 % (243)	61,8 % (289)	
<b>En cas de dépistage radiologique</b>			< 0,00001
Dépistage organisé	11,0 % (25)	29,1 % (52)	
Dépistage individuel	89,0 % (202)	70,9 % (127)	
<b>En cas de dépistage clinique</b>			< 0,00001
Détection par le médecin	27,6 % (67)	10,0 % (29)	
Détection par la patiente	72,4 % (176)	90,0 % (260)	

Le **tableau I** compare les caractéristiques cliniques des patientes des groupes THM (+) et THM (-). Le poids moyen et l'indice moyen de masse corporelle dans le groupe THM (+) sont inférieurs respectivement de 5,4 kg et 2,2 kg/m<sup>2</sup> (p < 0,001). Cette différence de poids pourrait avoir une influence sur les caractéristiques pronostiques des cancers. Nous avons évalué à partir de notre base informatique de données l'impact de l'indice de masse corporelle (IMC) sur la taille anatomique des tumeurs, le grade histopronostique, l'envahissement ganglionnaire et les probabilités de survie de 4 389 patientes traitées pour cancer du sein (don-

Le **tableau I** compare les caractéristiques cliniques des patientes des groupes THM (+) et THM (-). Le poids moyen et l'indice moyen de masse corporelle dans le groupe THM (+) sont inférieurs respectivement de 5,4 kg et 2,2 kg/m<sup>2</sup> (p < 0,001). Cette différence de poids pourrait avoir une influence sur les caractéristiques pronostiques des cancers. Nous avons évalué à partir de notre base informatique de données l'impact de l'indice de masse corporelle (IMC) sur la taille anatomique des tumeurs, le grade histopronostique, l'envahissement ganglionnaire et les probabilités de survie de 4 389 patientes traitées pour cancer du sein (don-

nées non montrées). Aucune influence de l'IMC n'a été retrouvée parmi ces quatre paramètres. La différence de poids des patientes des groupes THM (+) et THM (-) n'a ainsi probablement pas ou peu d'influence sur les résultats des comparaisons faites ci-après.

Le **tableau II** compare les modalités des circonstances du diagnostic. Le dépistage radiologique, et particulièrement le dépistage individuel, ainsi que la détection clinique par un médecin, ont été significativement plus souvent réalisés dans le groupe THM (+) que dans le groupe THM (-). Ainsi, 48,3 % des tumeurs des patientes du groupe THM (+)

et 38,2% des tumeurs des patientes du groupe THM (-) ont été découvertes par un dépistage organisé ou individuel.

Le **tableau III** compare les images mammographiques des deux groupes. Les proportions d'opacités et de microcalcifications ne sont pas significativement différentes. Les seins denses radiologiquement et les mammographies négatives sont plus fréquentes dans le groupe THM (+).

Le **tableau IV** compare les caractéristiques cliniques des tumeurs. Dans le groupe THM (+), les tumeurs T0 et T1 sont significativement plus fréquentes, et les tumeurs T3 et T4 moins fréquentes. Il existe significativement moins de cancers inflammatoires et moins de patientes métastatiques au diagnostic dans le groupe THM (+).

**Tableau III. Caractéristiques des images mammographiques.**

	THM (+) n = 468	THM (-) n = 457	p
<b>Densité glandulaire</b>			
Grisseux	2,6 %	8,7 %	0,03
Mixte	83,6 %	81,3 %	
Dense	13,8 %	10,0 %	
<b>Opacités glandulaires</b>	60,2 %	65,0%	0,15
<b>Microcalcifications</b>	21,4 %	17,5 %	0,16
<b>Opacités associés à des microcalcifications</b>	8,4 %	12,7 %	0,04
<b>Absence d'image</b>	10,0 %	4,8 %	0,003

**Tableau IV. Caractéristiques cliniques des tumeurs.**

Classification TNM	THM (+) n = 477	THM (-) n = 477	p
<b>T</b>			
T0	37,3 % (178)	29,1 % (37)	< 0,000001
T1	24,8 % (118)	18,5 % (87)	
T2	33,3 % (159)	37,4 % (176)	
T3	2,7 % (13)	7,5 % (35)	
T4	1,9 % (9)	7,5 % (35)	
<b>Cancers inflammatoires</b>	1,0 % (5)	5,5 % (26)	0,00004
<b>N</b>			
N0	87,4 % (416)	79,3 % (375)	0,0008
N1	12,6 % (60)	20,7% (98)	
<b>M</b>			
M+	2,9 % (14)	8,2% (39)	0,0004

Les **tableaux Va et Vb** rapportent les caractéristiques morphologiques des cancers in situ et infiltrants. La proportion de cancers in situ n'est pas significativement différente entre les deux groupes. Dans le groupe THM (+), la taille tumorale anatomique moyenne est inférieure de 4,2 mm ( $p < 0,001$ ) par rapport

**Tableau Va. Caractéristiques morphologiques des cancers in situ et micro-infiltrants.**

	THM (+) n = 67	THM (-) n = 53	p
<b>Type histologique</b>			
in situ	71,7 %	74,6 %	0,97
micro-infiltrants	28,3 %	25,4 %	
<b>Taille histologique (mm)</b>			
Moyenne	20,7	21,5	0,83
Médiane	10,0	15,5	0,63
<b>Sous type histologique</b>			
Comédocarcinome	21,0 %	25,5 %	0,95
Non comédocarcinome	79,0 %	74,5 %	

au groupe THM (-) ; la proportion de patientes avec envahissement ganglionnaire axillaire est inférieure de 6,5 % (37,2 versus 43,7 %,  $p = 0,06$  %) ; le grade histopronostique 1 est plus fréquent et le grade 3 moins fréquent (18,1 versus 37,8 %,  $p < 0,00001$ ).

Nous n'avons pas observé de différence des proportions de tumeurs ayant une réceptivité hormonale à l'estradiol ou à la progestérone entre les deux groupes, par les techniques biochimiques ou immunohistochimiques (**tableau VI**). En revanche, en cas de réceptivité hormonale à l'estradiol ou à la progestérone, les taux calculés par les méthodes biochimiques sont significativement plus élevés (moyenne, médiane, taux élevé  $> 50$  fmol/mg/protéines) dans le groupe THM (+).

La moyenne de surveillance des patientes est de 60 mois (extrêmes : 6 à 239 mois). Il n'existe pas de différence de la durée moyenne de surveillance entre les deux groupes. Ont été observés : 99 décès, 139 évolutions métastatiques, 51 récurrences locales, 38 cancers controlatéraux et 20 cancers d'autres organes. Les probabilités de survie à 10 ans sont rapportées dans le **tableau VII**. Les probabilités de survie sans métastase et globale sont significativement supérieures dans le groupe THM (+) par rapport au groupe THM (-) : la différence à 10 ans est de 10,7 % pour la survie sans métastase et de 13,6 % pour la survie globale en cas de cancers infiltrants (respectivement  $p = 0,002$  et  $0,0002$ ). Il n'existe pas de différence des probabilités de survie sans récurrence locale, sans cancer controlatéral et sans autre cancer.

### ***Influence des différentes caractéristiques des THM sur les caractéristiques pronostiques des cancers et l'évolution***

Les effets bénéfiques sur les facteurs pronostiques des cancers du sein et l'évolution des patientes pourraient être en rapport avec certaines caractéristiques des THM. Nous avons étudié l'influence de la durée des THM, de l'association d'un progestatif à l'estrogène, et du caractère séquentiel ou continu de la prise parmi les 477 patientes du groupe THM (+).

Le **tableau VIII** compare les principales caractéristiques des cancers infiltrants d'un sous-groupe de 184 patientes dont la durée du THM a été inférieure à 5 ans (durée moyenne : 31 mois)

à celles d'une sous-groupe de 212 patientes dont la durée du THM a été supérieure à 5 ans (durée moyenne : 129 mois) ; ces deux sous-groupes sont issus du groupe THM (+). Les proportions de cancers lobulaires et de cancers présentant une réceptivité hormonale à l'estradiol sont légèrement supérieures en cas de THM de plus de 5 ans ; la proportion de tumeurs de grade 3 est significativement inférieure ( $p = 0,0004$ ).

Le **tableau IX** évalue l'influence de l'association d'un progestatif à l'estrogène sur les cancers infiltrants. Nous avons comparé un sous-groupe de 366 patientes ayant pris un traitement combiné

estroprogestatif et un sous-groupe de 29 patientes ayant pris un traitement estrogénique isolé ; ces deux sous-groupes sont issus du groupe THM (+). Il n'existe pas de différence des facteurs pronostiques ; la probabilité de survie sans métastase est significativement meilleure en cas d'association estroprogestative.

L'influence des modalités de prise des THM sur les cancers infiltrants est présentée dans le **tableau X**. Un sous-groupe de 72 patientes ayant pris les THM de manière continue est comparé à un sous-groupe de 299 patientes ayant pris les THM de manière séquentielle (mono-, bi- ou triphasique). Il n'a pas été observé d'effets sur les facteurs pronostiques et sur l'évolution des patientes.

### Rôle de la médicalisation

Les effets bénéfiques de la prise des THM sur les caractéristiques des cancers et l'évolu-

**Tableau Vb. Caractéristiques morphologiques des cancers infiltrants.**

	THM (+) n = 409	THM (-) n = 415	p
<b>Type histologique</b>			
Canalaire	67,7 %	72,5 %	0,23
Lobulaire	22,3 %	19,3 %	
Autres	10,0 %	8,2 %	
<b>Taille histologique (mm)</b>			
Moyenne	17,9	22,0	< 0,001
Médiane	13,0	16,0	< 0,001
0-9 mm	34,4 %	20,1 %	< 0,0001
10-19 mm	36,8 %	38,5 %	
20-29 mm	13,0 %	18,3 %	
30-39 mm	6,9 %	9,6 %	
40-49 mm	5,0 %	6,4 %	
> 50 mm	3,9 %	7,1 %	
<b>pN (-)</b>	62,8 %	56,3 %	0,227
<b>pN (+)</b>			
pN [1 à 3]	25,7 %	26,6 %	
pN [4 à 7]	5,6 %	8,44 %	
pN > 7	5,9 %	8,69 %	
<b>Grade histopronostique</b>			
1	30,3 %	18,6 %	< 0,000001
2	51,6 %	46,6 %	
3	18,1 %	34,8 %	
<b>Emboles vasculaires</b>			
Non	66,6 %	52,9 %	0,0015
Oui	33,4 %	47,1 %	

tion pourraient être secondaires à une médicalisation plus importante des patientes. Afin d'évaluer ce paramètre, nous avons d'une part étudié de manière prospective des facteurs épidémiologiques, sociologiques et les modalités de médicalisation des patientes des groupes THM (+) et THM (-) traitées entre 2001 et 2003 ; et, d'autre part, comparé les caractéristiques des tumeurs des patientes issues du dépistage radiologique, minimisant ainsi les autres facteurs de médicalisation.

### Études épidémiologique et sociologique

Nous avons recueilli, de manière prospective, de 2001 à 2003, les données suivantes chez 91 patientes du groupe THM (+) et 75 patientes du groupe THM (-) : localisation de l'habitat : milieu urbain, semi-urbain ou rural ; taille de l'agglomération ; activité professionnelle lors du diagnostic. Les patientes du groupe THM (+) sont plus souvent issues du milieu urbain que les patientes du groupe THM (-) (78,0 versus 62,7%,  $p = 0,03$ ) ; elles habitent plus fréquemment dans des villes de plus de 50000 habitants (52,74 versus 37,3%,  $p = 0,05$ ). Il n'existe pas de différence quant au fait de travailler, d'être en cessation d'activité ou de ne jamais avoir travaillé. Les professions ont été réparties en trois types socio-économiques. Respectivement 41,4 et 29,8% des patientes des groupes THM (+) et THM (-) avaient une profession à revenus moyens (enseignants, cadres, etc.) ; 42,9 et 50,9% avaient une profession à revenus faibles (ouvriers, etc.) et 15,7 et 19,3% à revenus élevés (médecin, directeur d'entreprise, etc.) (non significatif).

### Médicalisation des patientes

Les facteurs suivants, représentatifs du degré de médicalisation, ont été étudiés : fréquence

**Tableau VI. Réceptivité hormonale à l'estradiol et à la progestérone.**

	THM (+)	THM (-)	p
<b>RE en biochimie</b>			
Nombre de cas étudiés	247	314	
Taille tumorale moyenne	21,4	25,0	0,11
RE (-)	23,5 %	25,8 %	
RE (+)	76,5 %	74,2 %	0,52
RE > 50 fmol/mg/protéines	62,3 %	65,9 %	0,007
Médiane	73,0	111,5	0,042
<b>RP en biochimie</b>			
Nombre de cas étudiés	248	314	
Taille tumorale moyenne	21,4	25,0	0,011
RP (-)	42,7 %	41,4 %	
RP (+)	57,3 %	58,6 %	0,75
RP > 50 fmol/mg/protéines	36,8 %	41,2 %	0,00025
Médiane	25,5	30,0	0,61
<b>RE en IHC (congélation)</b>			
Nombre de cas étudiés	108	149	
Taille tumorale moyenne	14,7	16,2	0,01
RE (-)	56,5 %	58,5 %	
RE (+)	43,5 %	41,5 %	0,76
<b>RP en IHC (congélation)</b>			
Nombre de cas étudiés	105	120	
Taille tumorale moyenne	14,7	16,2	0,01
RP (-)	71,4 %	68,3 %	
RP (+)	28,6 %	31,7 %	0,61

des consultations avec un médecin généraliste et un médecin gynécologue ; fréquence des examens mammaires cliniques et des examens radiologiques. La fréquence des consultations chez un médecin généraliste est indépendante de la prise d'un THM. En revanche, la fréquence des consultations chez un gynécologue est plus importante dans le groupe THM (+) (consultations tous les 6 ou 12 mois : 79,1 % des patientes du groupe THM (+) et 35,6 % des patientes issues du groupe THM (-),  $p < 0,00001$ ). La palpation des seins par un médecin est plus fréquente chez les patientes sous THM dans la mesure où les médecins généralistes n'examinent les seins que de 13 % des patientes, qu'elles prennent ou non un THM. Au total, 84 % des patientes du groupe THM (+) et 48 % des patientes du groupe THM (-) ont un examen clinique

**Tableau VII. Probabilités de survie à 10 ans.**

	THM (+) (%)	THM (-) (%)	p
<b>Groupe global (cancers in situ et infiltrants)</b>			
Survie sans récurrence	88,5	83,9	0,28
Survie sans métastases	88,5	72,6	0,001
Survie globale	89,5	72,1	0,0001
Cancers controlatéraux	10,2	11,5	0,81
Autres cancers	8,6	5,9	0,62
<b>Cancers infiltrants</b>			
Survie sans récurrence	90,5	85,2	0,19
Survie sans métastases	81,3	70,6	0,002
Survie globale	90,6	77,0	0,0002
Cancers controlatéraux	9,1	11,8	0,85
Autres cancers	8,6	5,9	0,59

**Tableau VIII. Influence de la durée du THM.**

	< 5 ans n = 184	> 5 ans n = 212	p
<b>Durée moyenne du THM (mois)</b>	31	129	< 0,001
<b>Âge médian (années)</b>	54,8	60,7	< 0,001
<b>Type histologique</b>			
Canalaire	80 %	73 %	0,04
Lobulaire	17 %	26 %	
<b>Taille anatomique moyenne (mm)</b>	19	17	0,21
<b>pN (-)</b>	61 %	64 %	0,96
<b>Grade histopronostique</b>			
1	28 %	39 %	0,0004
2	45 %	57 %	
3	27 %	11 %	
<b>Emboles vasculaires positifs</b>	31 %	35 %	0,99
<b>RE positifs</b> (technique biochimique)	72 %	79 %	0,24
<b>RP positifs</b> (technique biochimique)	55 %	58 %	0,72
<b>Survie sans métastases à 7 ans</b>	86,5 %	86,1 %	0,46
<b>Survie globale à 7 ans</b>	92,1 %	88,3 %	0,7

mammaire au moins annuel par le gynécologue ou le médecin traitant ( $p = 0,0004$ ). La médicalisation spécialisée plus importante des patientes sous THM a aussi un impact sur les modalités des dépistages radiologiques. Les tumeurs du groupe THM (+) sont plus fréquemment dépistées par mammographie que celles du groupe THM (-) (*tableau II*). Par ailleurs, 8 % seulement des patientes du groupe THM (+) n'avaient jamais bénéficié de mammographie antérieure à la mammographie diagnostique, alors que 26 %

**Tableau IX. Influence de l'association d'un progestatif à l'estrogène.**

	Association estroprogestative n = 366	Estrogène seul n = 29	p
<b>Durée moyenne du THM (mois)</b>	81	112	<b>0,02</b>
<b>Âge médian (années)</b>	57	59	0,13
<b>Type histologique</b>			
Canalaire	76 %	76 %	
Lobulaire	22 %	21 %	0,87
<b>Taille anatomique (mm)</b>	18	17	0,83
<b>pN (-)</b>	63 %	66 %	0,99
<b>Grade histopronostique</b>			
1	30 %	27 %	
2	50 %	61 %	0,55
3	19 %	11 %	
<b>Emboles vasculaires positifs</b>	33 %	29 %	0,89
<b>RE positifs</b>	77 %	66 %	0,75
<b>RP positifs</b>	57 %	47 %	0,56
<b>Survie sans métastases à 5 ans</b>	90,3 %	80,7 %	<b>0,008</b>
<b>Survie sans métastases à 7 ans</b>	87,9 %	71,7%	
<b>Survie globale à 7 ans</b>	91,1%	85,2%	0,33

des patientes issues du groupe THM (-) n'avait jamais eu de dépistage radiologique.

La médicalisation spécialisée plus importante des patientes sous THM explique en partie ou en totalité, l'amélioration des facteurs pronostiques des cancers et des survies sans métastases et globale. Afin d'évaluer plus précisément l'impact de la médicalisation, nous avons comparé les caractéristiques des cancers et l'évolution des patientes issues des deux groupes et dont les tumeurs ont été dépistées par mammographie. Le rôle des consultations itératives et des facteurs sociaux sont ainsi minimisés.

### Facteurs pronostiques et évolution des patientes issues du dépistage radiologique

Nous avons sélectionné deux sous-groupes de patientes issues du dépistage radiologique : 235 patientes sont issues du groupe THM (+) et 185 patientes du groupe THM (-). Il s'agissait d'un dépistage individuel pour 88,9 % des patientes du groupe THM (+) et pour 73,0 % des patientes du groupe THM (-) ; il s'agissait du dépistage organisé pour 11,1 % des patientes du groupe THM (+) et 27,0 % du groupe THM (-) ( $p = 0,00002$ ). La mammographie diagnostique correspondait à la première mammographie pour 5,8 % des patientes du groupe THM (+) et 15,9 % des patientes du groupe THM (-) ( $p = 0,04$ ). Les proportions d'opacités glandulaires (52 %), de microcalcifications (37 %) et d'association des deux images (11 %)

sont identiques dans les deux groupes. Les principales caractéristiques pronostiques sont présentées dans le *tableau XI*. Les tailles tumorales cliniques et histologiques sont légèrement plus petites dans le groupe THM (+). Seules les médianes sont significativement différentes, de 2 à 3 mm. Il n'existe pas de différence de l'atteinte ganglionnaire axillaire ; une meilleure différenciation des tumeurs du groupe THM (+) est notée. Les survies sans mé-

**Tableau X. Influence du mode de prise "continu" ou "séquentiel".**

	Continu n = 72	Séquentiel n = 299	p
<b>Âge médian (années)</b>	58	57	0,48
<b>Type histologique</b>			
Canalaire	71 %	77 %	0,16
Lobulaire	29 %	21 %	
<b>Taille anatomique (mm)</b>	17	17	0,94
<b>pN (-)</b>	57 %	65 %	0,21
<b>Grade histopronostique</b>			
1	27 %	31 %	0,54
2	56 %	49 %	
3	16 %	19 %	
<b>Emboles vasculaires positifs</b>	43 %	31 %	0,38
<b>RE positifs</b>	86 %	74 %	0,11
<b>RP positifs</b>	54 %	57 %	0,72
<b>Survie sans métastases à 5 ans</b>	82,8 %	90,3 %	0,97
<b>Survie globale à 5 ans</b>	89,9 %	94,8 %	0,77

tastase et globales sont significativement meilleures dans le groupe THM (+).

Ainsi, la meilleure surveillance médicale des patientes sous THM, en assurant une meilleure diffusion et observance du dépistage radiologique, et en permettant parfois la détection clinique d'anomalies, explique, en partie seulement, une amélioration du pronostic. La persistance de différences entre les patientes issues du dépistage mammographique suggère des effets directs des hormones sur les tumeurs.

### Difficultés du dépistage et du diagnostic sous THM

Les caractéristiques globalement plus favorables des cancers diagnostiqués sous THM ne doivent pas masquer une proportion non négligeable de tumeurs évoluées et/ou d'évolution défavorable. À titre d'exemple, parmi les cancers infiltrants du groupe THM (+), 21,8 % des tumeurs mesurent plus de 25 mm ; plus de 4 adénopathies axillaires sont présentes dans 11,5 % des cas. Des retards diagnostiques et de prises en charge thérapeutiques sont souvent décrits, en rapport avec une plus grande densité glandulaire à l'origine d'échecs du dépistage mammographique, et de symptômes cliniques attribués à tort à la persistance de lésions mastosiques. Nous avons recueilli des données concernant les difficultés du dépistage et du diagnostic lors de l'enquête prospective complémentaire réalisée de 2001 à 2003. En ce qui concerne le diagnostic clinique : dans le groupe THM (+), les tumeurs surveillées dans un premier temps (faux négatifs cliniques) représentent 24 % des cancers palpables ; ils ne représentent que 7 % des cancers du groupe THM (-) ( $p = 0,001$ ). Dans les cas de faux négatifs du groupe THM (+), le retard de prise en charge est de 1 à 4 ans dans 50% des cas ; toutes les tumeurs

étaient de type infiltrant. Les difficultés du dépistage et du diagnostic radiologique ont été évaluées par une relecture rétrospective et “aveugle” des mammographies diagnostiques et antérieures par un collège d’experts (\*). Les proportions de mammographies antérieures “normales” sont respectivement de 58 et 54 % dans les groupes THM (+) et THM (-). Une anomalie était visible près d’une fois sur deux. Il s’agissait d’une anomalie d’allure bénigne dans 13 et 15 % des cas ; d’une “anomalie visible à posteriori” dans 10 et 10 % des cas ; et d’une “anomalie suspecte” (faux négatif) dans 18 et 21 % des cas.

## Conclusion

Les caractéristiques pronostiques et l’évolution des cancers diagnostiqués en cours de THM sont plus favorables. L’amélioration est essentiellement

**Tableau XI.** Principales caractéristiques pronostiques et évolutives des cancers infiltrants dépistés par mammographie.

	THM (+) (n = 235)	THM (-) (n = 185)	p
<b>T</b>			
T0	63,8 % (150)	64,7 % (119)	0,09
T1	18,7 % (44)	12,0 % (22)	
T2	16,2 % (38)	21,2 % (39)	
T3	1,3 % (3)	1,6 % (3)	
T4	-	0,5 % (1)	
<b>N</b>			
N0	94,4 % (221)	94,0 % (172)	0,8
N1	5,6 % (13)	6,0 % (11)	
<b>M</b>			
M+	2,1 % (5)	3,8 % (7)	0,3
<b>Cancer infiltrant</b>	77,4 % (182)	78,4 % (145)	0,8
<b>Type histologique</b>			
Canalaire	80,8 % (147)	77,4 % (113)	0,74
Lobulaire	17,6 % (32)	18,5 % (27)	
Autres	1,6 % (3)	4,1 % (6)	
<b>Taille anatomique (mm)</b>			
Moyenne	12,6	14,5	0,1
Médiane	12	15	0,023
<b>pN (-)</b>	78,1 % (153)	71,6 % (116)	
<b>pN (+)</b>	21,9 % (43)	28,4 % (46)	0,159
<b>Grade histopronostique</b>			
1	36,9 % (65)	29,2 % (42)	0,09
2	50,0 % (88)	50,7 % (73)	
3	13,1 % (23)	20,1 % (29)	
<b>Emboles vasculaires positifs</b>	24,12 % (48)	32,68 % (50)	0,075
<b>RE positifs</b>	77,5 %	83,1 %	0,108
<b>RP positifs</b>	42,7 %	41,4 %	0,749
<b>Survie sans métastases à 7 ans</b>	98,2 %	85,1 %	0,007
<b>Survie globale à 7 ans</b>	98,3 %	89,4 %	0,04

est essentiellement

(\* Radiologues experts issus d’Arcades (association assurant la campagne de dépistage des cancers du sein dans les Bouches-du-Rhône). Ayant participé à la relecture des mammographies : Drs B. Séradour, A. Colavolpe, V. Juhan-Dughet.

en rapport avec une médicalisation plus importante des femmes, et plus particulièrement l'utilisation du dépistage radiologique. L'étude des cas issus du dépistage radiologique et la comparaison des cas diagnostiqués lors de THM longs et de THM courts montrent que l'amélioration pronostique est aussi secondaire à un effet direct des hormones.

L'amélioration pourrait être encore plus importante en diminuant le nombre conséquent de faux négatifs des détections cliniques et radiologiques sous THM. Les THM ne devraient être prescrits qu'en cas de symptômes climatiques gênants, à la plus petite dose utile. En l'absence de THM, les médecins, et plus particulièrement les médecins généralistes, devraient s'assurer de la réalisation d'un dépistage radiologique régulier. Le diagnostic clinique reste essentiel, plus particulièrement sous THM : l'absence d'anomalie radiologique en cas de placard palpable ambigu ne doit pas rassurer à tort, et le bilan doit être poursuivi. Un avis spécialisé est parfois demandé devant une anomalie radiologique : la démarche devrait être la même devant une anomalie clinique isolée. Une réhabilitation de l'examen clinique et du bon sens clinique est nécessaire : elle justifie un développement de l'enseignement de la technique d'examen et de la séméiologie, trop peu diffusées.

Enfin, les contrôles de qualité et les doubles lectures mammographiques devraient être généralisés dans le cadre du dépistage organisé ; ils pourraient aussi l'être dans le cadre du dépistage individuel. La recherche dans le cadre du dépistage doit être poursuivie : études des dépistages avant 50 ans et après 75 ans, amélioration des outils radiologiques, protéomiques.

