



Caractéristiques pronostiques des cancers du sein apparaissant sous traitement hormonal substitutif (THS)

Prognostic characteristics of breast cancer occurring during hormone replacement therapy (HRT)

Mots clés : THS, Cancer du sein, Pronostic.

Keywords : HRT, Breast cancer, Prognostic.

H. Sancho-Garnier ⁽¹⁾

Plus d'une trentaine d'études ont comparé les caractéristiques des cancers du sein apparaissant sous THS à celles des cancers du sein des femmes ne prenant pas de THS. Les résultats sont hétérogènes et souvent même contradictoires d'une étude à l'autre [1]. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par divers facteurs.

Tout d'abord les types d'études qui se sont intéressées à ce problème sont très divers depuis des études rétrospectives d'observation jusqu'aux essais randomisés et entraînent donc des difficultés d'interprétation variant selon la méthode utilisée.

Ensuite les critères pronostiques étudiés sont multiples : taille tumorale, envahissement ganglionnaire, grade histologique, récepteurs hormonaux, marqueurs de prolifération, mortalité, et chaque étude utilise ses propres standards de mesure pour ces facteurs.

Une troisième source de variabilité est liée à la précocité du diagnostic qui dépend d'une part de la régularité de la surveillance, d'autre part de la sensibilité de la mammographie.

Si l'on ne considère que les études présentant une certaine garantie d'interprétation (puissance suffisante, absence de biais majeur, standards de mesure internationaux) deux phénomènes opposés peuvent expliquer la divergence des résultats.

- D'une part la prise de THS peut favoriser la sélection de clones tumoraux hormonodépendants, de potentiels malins plus faibles, déjà présents dans le sein, mais qui n'auraient pas

1. *Épidaure, CRLC Val-d'Aurelle, parc Euromédecine, rue des Apothicaires, 34298 Montpellier Cedex 5.*

Tableau I. Effets du THS sur la sensibilité de la mammographie de dépistage.

1 ^{er} auteur, année	Intervalle/dépistage	Sensibilité mammographie	
		Sans THS % (IC 95 %)	Avec THS % (IC 95 %)
Cohen, 1997	2	82 (79-86)	71 (60-81)
Kavanagh, 2000	1	93 (91-96)	84 (77-90)
	2	80 (76-84)	64 (57-72)
Laya, 1995	1	94 (80-99)	69 (38-91)
Litherland, 1999	1	96 (95-97)	90 (86-94)
	3	76 (73-78)	60 (53-68)
Rosenberg, 1998	1	83 (76-90)	68 (58-77)
Séradour, 1999	3	93 (90-95)	71 (60-82)

Tableau II. Étude de la relation entre taille tumorale, envahissement ganglionnaire et THS.

1 ^{er} auteur, année	Taille		Envahissement Ganglion : % N+	
	Sans THS	Avec THS	Sans THS	Avec THS
Jones, 1994 (diamètre en mm)	1,98	1,76	44	23
Magnusson, 1996 (% T > 20 mm)	43	35	32	26
Holli, 1998 (% T ≥ 20 mm)	40	25	25	20
Cheek, 2002 (% T1)	72	84	39	26
Kerlikowske, 2003 (% T > 20 mm)	23,5	19,4	-	-

émergé sans ce stimulus ou seraient apparus plus tard. Cette hypothèse est confirmée par les études montrant sous THS une fréquence plus grande de tumeurs récepteurs positifs, de grade histologique 1, et de types canaux in situ ou lobulaires invasifs [1, 2].

• D'autre part la prise de THS peut augmenter la densité mammaire, ce qui diminue la sensibilité de la mammographie, comme le montre le *tableau I* [3]. Cette diminution de sensibilité augmente le seuil de la taille de détection, retardant de ce fait le diagnostic. Ainsi un certain nombre d'études, et en particulier celles faites dans le cadre d'un programme de dépistage [2, 4] ou comprenant une surveillance systématisée, comme dans l'essai américain "WHI" [5], montrent effectivement que les cancers diagnostiqués chez les femmes sous THS

sont en moyenne de taille plus élevée et ont plus souvent des ganglions envahis. Ces caractéristiques pourraient entraîner alors un pronostic plus sombre.

Cependant d'autres études, dont la méta-analyse d'Oxford [6], trouvent des résultats opposés comme le montre le **tableau II** [2, 7-10], avec une fréquence plus élevée de stade I dans le groupe des femmes sous THS. Ces observations peuvent s'expliquer par un meilleur suivi des femmes sous THS, ce qui est généralement observé, en particulier hors programme de dépistage.

Différents marqueurs de prolifération (ploïdie, phase-S, protéine Neu, gène Bcl2, p53, cadhérine E, cathepsine D) ont aussi fait l'objet de travaux. Cependant le nombre limité de ces études et leur hétérogénéité ne permettent pas d'apporter d'éléments complémentaires à la discussion susjacente.

Enfin, en ce qui concerne le taux de mortalité dû au cancer du sein, la majorité des études rapporte un risque plutôt diminué pour les femmes sous THS [11]. Seule l'étude MWS [4] signale un risque augmenté de décès par cancer du sein pour les femmes encore sous THS au diagnostic (RR = 1,22 [1,05-1,41]). Ce résultat est cependant ininterprétable car la surmortalité dans ce groupe peut être simplement dû au nombre important de cancers du sein.

En conclusion

Les cancers du sein qui apparaissent sous THS ont probablement un potentiel de gravité moindre, mais qui peut être anihilé par le retard au diagnostic, si la surveillance mammographique est défaillante. Il faut probablement proposer un rythme plus rapproché (18 mois) et une double lecture systématique des mammographies, aux femmes sous THS, si leurs seins sont denses. 

Références bibliographiques

- [1] Antoine C, Liebens F, Carly B, Pastijn A, Rozenberg S. Influence of HRT on prognostic factors for breast cancer: a systematic review after the Women's Health Initiative Trial. *Human Reproduction* 2004;19(3):741-56.
- [2] Kerlikowske K, Miglioretti D, Ballard-Barbash R et al. Prognostic characteristics of breast cancer among post-menopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003;21(23):4314-21.
- [3] Kavanagh AM, Mitchell H, Giles GG. Hormone replacement therapy and accuracy of mammographie screening. *Lancet* 2000;335(9200):270-4.
- [4] Beral V. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362(9382):419-27.
- [5] Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy post menopausal women. *Jama* 2002;288:321-33.
- [6] Beral V, Bull D, Doll R et al. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative re-analysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- [7] Jones C, Ingram D, Mattes E and Hahnel R. The effect of hormone replacement therapy on prognostic indices in women with breast cancer. *Med J Aust* 1994;161:106-10.
- [8] Magnusson C, Holmberg L, Norden T, Lindgren A, Persson I. Prognostic characteristics in breast cancers after hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38:325-34.
- [9] Holli K, Isola J, Cuzick J. Hormone replacement therapy and biological aggressiveness of breast cancer. *Lancet* 1997;350:1704-5.
- [10] 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;137:1015-9.
- [11] 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(2):325-34.