

CO, inducteurs de l'ovulation, THS et risque de cancer du sein

M. Espié

Centre des maladies du sein –oncologie
médicale Hôpital St Louis APHP

CO et cancer du sein: Métaanalyse (1)

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- 54 études reprises; 53 297 cancers versus 100 239 témoins : **RR = 1,07 (+/- 0,017)**
 - **RR = 1,24** (IC: 1,15- 1,33) si CO en cours et pour les dix ans qui suivent
 - **RR = 1,01** (IC: 0,95- 1,05) après dix ans d'arrêt

Lancet 1996; 347: 1713-1727

CO: Métaanalyse (2)

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- Pas de réponse claire sur le risque lié à la durée, la dose ou le type de CO
- Risque plus important en cas de début de prise avant 20 ans **RR= 1,22** (+/- 0,04)
- Sous CO d'avantage de tumeurs localisées **RR= 0,88** (0,81-0,95) , M-: **RR = 0,70**

Lancet 1996; 347: 1713-1727

CO et cancer du sein: Métaanalyse

Collaborative group on hormonal factors in breast cancer

- Promotion de tumeurs déjà initiées ? (idem grossesse)
- Avance au diagnostic ? (cf stade précoce)
- Promotion de tumeurs moins agressives ?
- Rôle particulier des hormones exogènes pendant l'adolescence?
- Rôle particulier en cas de mutation chromosomique (BRCA1/2 ...) ?

CO et cancers du sein

Auteurs	Cas/témoins	RR	IC
Newcomb 1996 (avant 45 ans)	6751/9311	1,1 2,0	1,0-1,2 1,1-3,9
Marchbanks 2002	4575/4682	1	0,8-1,3
Hankinson 1997 (avant 45 ans)	3383 cancers apparus	1,1 1,07	0,94-1,32 0,7-1,65
Kumle 2002 (après arrêt)	1008 cancers apparus	1,6 1,2	1,2-2,1 1,1-1,4
Dumeaux 2003 NOWAC	851 cancers apparus	1,25	1,07-1,46
Vessey 2006	844 cancers apparus	1,0	0,8-1,1

CO et cancer du sein avant la ménopause métaanalyse 2006

- Métaanalyse des études cas/témoins publiées après 1980
- OR = 1,19 (1,09-1,29)
- OR nullipare = 1,24 (0,92-1,67)
- OR nullipare \geq 4 ans = 1,29 (0,85-1,96)
- CO avant première grossesse à terme OR = 1,44 (1,28-1,62)
- CO > 4 ans avant première grossesse à terme OR = 1,52 (1,26-1,82)
- CO après grossesse à terme OR = 1,52 (1,26-1,82)

CO et cancer du sein avant la ménopause métaanalyse 2006

- 60 études cas/témoins recensées, 26 études exclues
- Exclusion des études prospectives (17)
- Choix des OR non ajustés
- Résultats hétérogènes entre les études
- Pas de données en fonction du type de CO et des doses utilisées
- « Les pilules prescrites après 1980 seraient plus à risque car leur puissance progestative est plus forte »

CO et cancer du sein avant la ménopause métaanalyse 2006

- 60 études cas/témoins recensées, 26 études exclues
- Exclusion des études prospectives (17)
- Choix des OR non ajustés
- Résultats hétérogènes entre les études
- Pas de données en fonction du type de CO et des doses utilisées
- « Les pilules prescrites après 1980 seraient plus à risque car leur puissance progestative est plus forte »

CO et cancer du sein chez les femmes jeunes

- Étude des infirmières américaines: 1344 cas de cancers du sein observés chez 116 413 femmes âgées de 25 à 42 ans et recrutées en 1989 et suivies jusqu'en 2001
- Utilisation antérieure: RR = 1,12 (0,95-1,33)
- Utilisation en cours lors du diagnostic: RR = 1,33 (1,03-1,73) risque attribuable de 1,8% cela représente 98 femmes

CO et cancer du sein chez les femmes jeunes

- Risque majoré retrouvé pour les pilules triphasiques contenant du levonorgestrel:
 - RR = 2,79 (1,69-4,59) pour moins de 8 ans de prise
 - RR = 5,21 (2,13-12,73) pour 8 ans et plus
- En retirant ce type de pilule
 - RR = 1,12 (0,85-1,49)
- Le sur risque disparaît après 4 ans d'arrêt

CO et cancer du sein

- Effets identiques à ceux observés avec la grossesse?
 - Effet promoteur à court terme , effet protecteur à long terme ?
 - Diminution du risque de cancer de l'ovaire et de l'endomètre
- avant 45 ans : 11 cas de plus / 100 000 / an
- après 45 ans : 17,8 cas de moins / 100 000 / an

Wingo Cancer 1993; 71: 1506-17

CO et Cancer du sein

- Avant 35 ans RR = 2,03 (1,3-3,1)
- Entre 35 et 44 ans : RR = 1,13
- Entre 45 et 54 ans: RR = 0,73
- Le risque chez les femmes jeunes est plus associé à la survenue de cancers RE – (RR = 3,06) que RE + (RR = 1,61)
- Cancers particuliers chez les femmes jeunes (surexpression de CerbB2, Gammon 1999)?

CO, ATCD familiaux et cancer du sein

- Étude prospective de cohorte canadienne portant sur 27 318 femmes ayant des ATCD familiaux de cancer du sein
- 16 ans de suivi, 1707 cancers du sein apparus dont 795 avec des ATCD au premier degré
- **HR = 0,88 (0,73-1,07)** effet durée significatif pour la réduction du risque (**p = 0,03**)
- **HR = 1,03 (0,78-1,38)** si ATCD au premier degré

CO et antécédents familiaux

- Revue de 10 études et d'une méta-analyse publiées entre 1996 et 2008
- Globalement, pas d'augmentation du risque ni dans les études de cohorte ni dans les études cas-témoins
- Doute persistant pour les pilules d'avant 1975
- Pour l'OMS: pas de restriction à l'usage de la CO en cas d'antécédent familial (2008)

CO et BRCA

Études	Patientes	RR	IC
Ursin 1997	14/36	7,3	1-54,9
Heimdall 2002	98/1423	2,0	0,36-10,9
Narod 2002	1311/1311	1,20 BRCA1 0,94 BRCA2	1,02-1,40 0,72-1,24
Milne 2005	83/1156	0,22 BRCA1 1,02 BRCA2	0,10-0,49 0,34-3,09
Haile 2006	195/497 128/307	0,77 BRCA1 1,62 BRCA2	0,53-1,12 0,90-2,92
Gronwald 2006	591/1482	0,8 BRCA1	0,5-1,2
Brohet 2007	846/1593	1,47 BRCA1/2	1,16-1,87
Lee 2008	94/1469	0,68 BRCA1/2	0,33-1,38

CO, BRCA et cancer du sein une méta-analyse

- 18 études inclues, regroupant 2855 femmes avec un cancer du sein et 1503 avec un cancer de l'ovaire
- Pas d'augmentation significative du risque:
- $SRR = 1,13 (0,88-1,45)$
- Pas d'effet durée
- Risque majoré pour les pilules prescrites avant 1975 :
 $SRR = 1,47 (1,06-2,04)$
- $BRCA1 SRR = 1,09 (0,77-1,54)$
- $BRCA2 SRR = 1,15 (0,61-2,18)$

CO et BRCA 1/2

- L'utilisation de la contraception orale à visée contraceptive n'est pas contre indiquée à ce jour même en cas de mutation BRCA1 ou 2 authentifiée
- Il semble logique de ne pas la proposer pour traiter l'acné, les dysménorrhées ou pour régulariser les cycles...

CO et mortalité par cancer du sein

Études	RR	IC
Colditz 1994	1,07	0,86-1,34
Trivers 2007	1,00	0,77-1,29
Wingo 2007	0,94	0,83-1,06
Vessey 2010	1,00	0,8-1,2
Hannaford 2010	0,90	0,74-1,08

Conclusions

- Toutes femmes confondues la CO n'augmente pas le risque de cancer du sein
- Il semble exister un sur risque chez certaines femmes jeunes
 - Lors d'un début de prise à l'adolescence et longtemps avant une première grossesse?
 - En cas de mutation BRCA??
 - En cas de polymorphismes génétiques (NADPH quinone oxoréductase NQO1) orientant l'éthynil estradiol vers des dérivés quinones? (Fowke J, 2004)
 - Par un biais de surveillance ?
 - Par un effet promoteur sur des cancers infra-cliniques pré existants

Clomiphène et cancer du sein méta-analyse

- 8 études cas-témoins:
 - RR = 1,06 (0,9-1,23)
- 15 études de cohortes:
 - RR = 1,09 (0,98-1,19)
- Pas d'effet lié aux nombres d'inductions effectuées:
 - Études cas-témoins: RR = 1,08 (0,92-1,26)
 - Études de cohortes: RR = 1,01 (0,75-1,37)
 - Globalement: RR = 1,04 (0,88-1,22)

Autres médicaments: hCG, hMG, gonadotrophines, GnRH...

- Études de cohortes + études cas-témoins:
 - RR = 0,99 (0,89-1,11)
- Clomiphène suivi d'hMG:
 - RR = 1,19 (0,96-1,48)
- Médicaments non précisés:
 - Études cas/témoins: RR = 0,96 (0,87-1,05)
 - Études de cohortes: RR = 1,02 (0,94-1,11)
 - Globalement : RR = 0,99 (0,93-1,06)
- Pas d'effet durée mis en évidence: RR = 1,06 (0,92-1,23)

Inducteurs de l'ovulation et risque de cancer du sein

- Au total: rien de démontré, pas de contre indication
- Faire une mammographie+ échographie avant de les débiter surtout si la femme a plus de 35 ans, voire une IRM en cas de facteurs de risques (ATCD familiaux++)

THM, types
de
traitements et
risque de
cancer du sein



THS et cancer du sein

	RR (tous THS)
WHI E + P	1,26 (1,00 – 1,59)
WHI E seuls	0,77 (0,59 – 1,01)
MWS	1,66 (1,58 – 1,75)
E3N	1,29 (1,02 – 1,65)
E + Progestérone	1,00 (0,83 – 1,22)
E + Dydrogestérone	1,16 (0,94 – 1,43)
MISSION suivi N°2	1,07 (0,64 – 1,79)

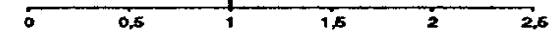
E3N/MGEN

- Étude de cohorte menée entre 1990 et 2002
- 8,1 ans de moyenne de suivi
- 2354 cas de cancers du sein apparus parmi 80377 femmes:
 - Estrogènes seuls RR = 1,29 (1,02-1,65)
 - Estrogènes + progestérone: RR = 1,00 (0,83-1,22)
 - Estrogènes + dydrogestérone: RR = 1,16 (0,94-1,43)
 - Estrogènes + autres progestatifs: RR = 1,69 (1,50-1,91)

ETUDE E 3 N

Résultats en fonction du type et de la durée du traitement

Type de THM et durée (années)	cas / a.f.	RR (I.C. à 95 %) (1)
Pas de THM	766/244,632	1 (ref)
Estrogènes seuls	76/20,347	1.29 (1.02-1.65)
<2	24/6,747	1.26 (0.83-1.89)
2-4	18/5,705	1.13 (0.70-1.81)
4-6	14/3,172	1.50 (0.88-2.56)
6+	13/3,301	1.31 (0.76-2.28)
<i>p pour la tendance</i>		0.73
Estrogènes + progestérone	129/40,537	1.00 (0.83-1.22)
<2	18/8,697	0.71 (0.44-1.14)
2-4	33/11,647	0.95 (0.67-1.36)
4-6	30/7,619	1.26 (0.87-1.82)
6+	43/10,111	1.22 (0.89-1.67)
<i>p pour la tendance</i>		0.04
Estrogènes + dydrogestérone	108/31,045	1.16 (0.94-1.43)
<2	16/6,923	0.84 (0.51-1.38)
2-4	28/8,697	1.16 (0.79-1.71)
4-6	21/5,590	1.28 (0.83-1.99)
6+	35/7,876	1.32 (0.93-1.86)
<i>p pour la tendance</i>		0.16
Estrogènes + autres progestatifs	527/104,243	1.69 (1.50-1.91)
<2	86/22,792	1.36 (1.07-1.72)
2-4	134/30,189	1.59 (1.30-1.94)
4-6	106/19,942	1.79 (1.44-2.23)
6+	156/23,817	1.95 (1.62-2.35)
<i>p pour la tendance</i>		0.01
Estrogènes faibles	56/17,091	0.90 (0.68-1.18)
Autres, THM inconnu	82/21,071	1.27 (1.01-1.60)
Changement de THM	538/130,594	1.25 (1.11-1.41)



THS, étude française (1)

- 3175 femmes ayant consulté à Necker entre 1975 et 1987 dont 1739 ayant pris un THS
- Suivi: 8,9 ans en moyenne (1-24)
- 105 cancers du sein apparus, 43 chez les non utilisatrices, 62 chez les utilisatrices contre respectivement 28,5 et 37,1 attendus : $SIR = 1,11 (0,75-1,66)$
- $RR = 1,12 (0,73-1,75)$ et après ajustements (période, âge à la ménopause, date de naissance) $RR = 0,98 (0,65-1,5)$

THS, étude française (2)

- Pour les 1545 femmes utilisatrices d'estro-progestatifs: **RR = 1,10 (0,73-1,66)**
- Estrogènes majoritairement sous forme de gel transcutané (83%) et progestérone micronisée orale (58%), moins de 3% d'AMP. Progestérone prescrite au minimum 10 j. par mois
- Pas d'effet durée observé, RR par année d'utilisation = 1,005 (0,97-1,05) p = 0,8

Étude Mission: FNCGM

- 6600 femmes ménopausées
- Étude Prospective : Exposées/ Non exposées (au THM)
- Tirage au sort des cas recrutés
- 800 gynécologues répartis sur toute la France métropolitaine
- Exclusion des traitements à base d'AMP ou de dérivés nor-testostérone
- Exposition moyenne au THM : 8,82 (+/- 5,40) années
- Exposition au THM supérieure à 10 ans : 33,97 % des patientes traitées

Mission: INCIDENCE CUMULEE DU CANCER DU SEIN

Depuis l'inclusion :

	Exposées		Non exposées		RR [IC95%]
	n/N	%	n/N	%	
Cancer du sein	35/2796	1,25	26/2238	1,16	1,07 [0,64 -1,79]

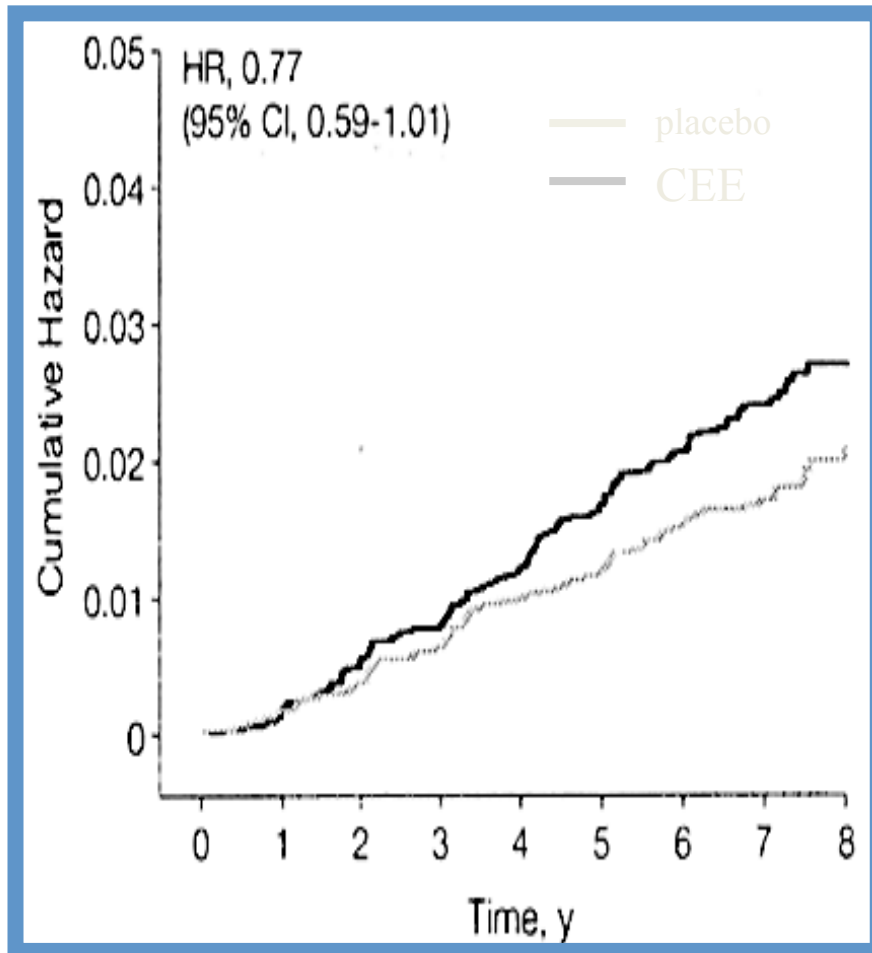
Disparition du sur diagnostic de cancer du sein à l'arrêt du THS

- Méta analyse 1997: 4 à 5 ans
- WHI: sur risque disparaissant après 2 ans d'arrêt
- MWS: 1 an
- Nurses Health Study: 2 ans
- La diminution rapide du risque après l'arrêt du THS exclut un rôle du THS dans l'initiation du cancer du sein
- Un rôle d'accélération de cancers infracliniques RE+ pré existants est probable
- À l'arrêt l'incidence revient à l'état antérieur

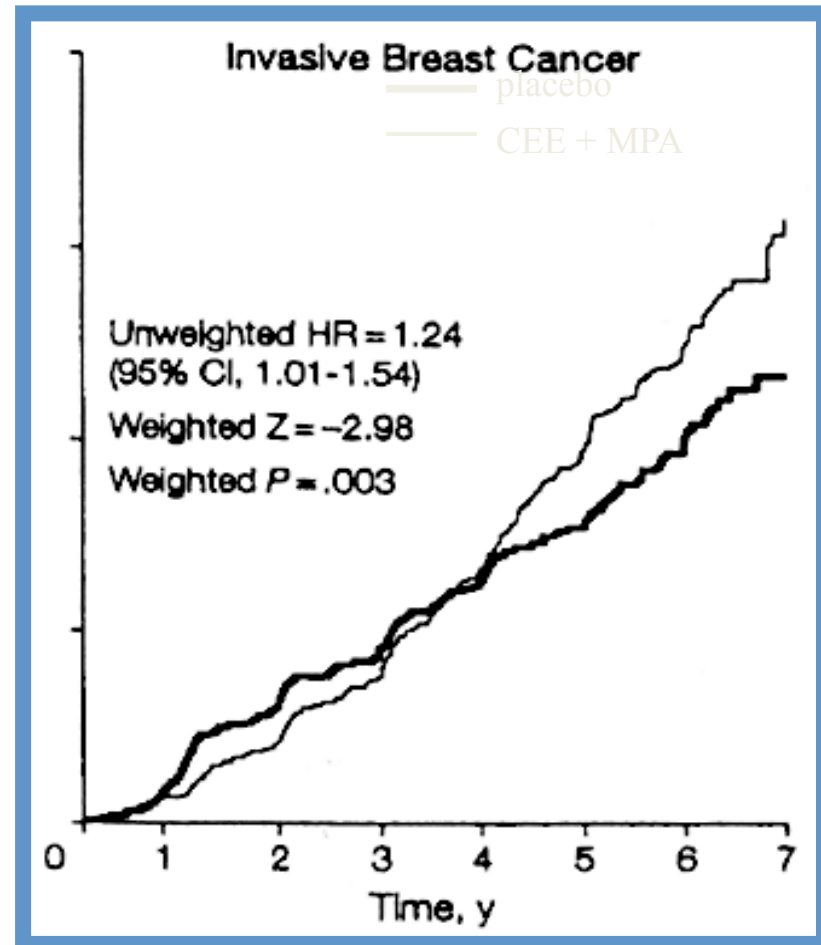
Comparaison
Estrogènes
versus
Estrogènes +
Progestatifs



Women's Health Initiative

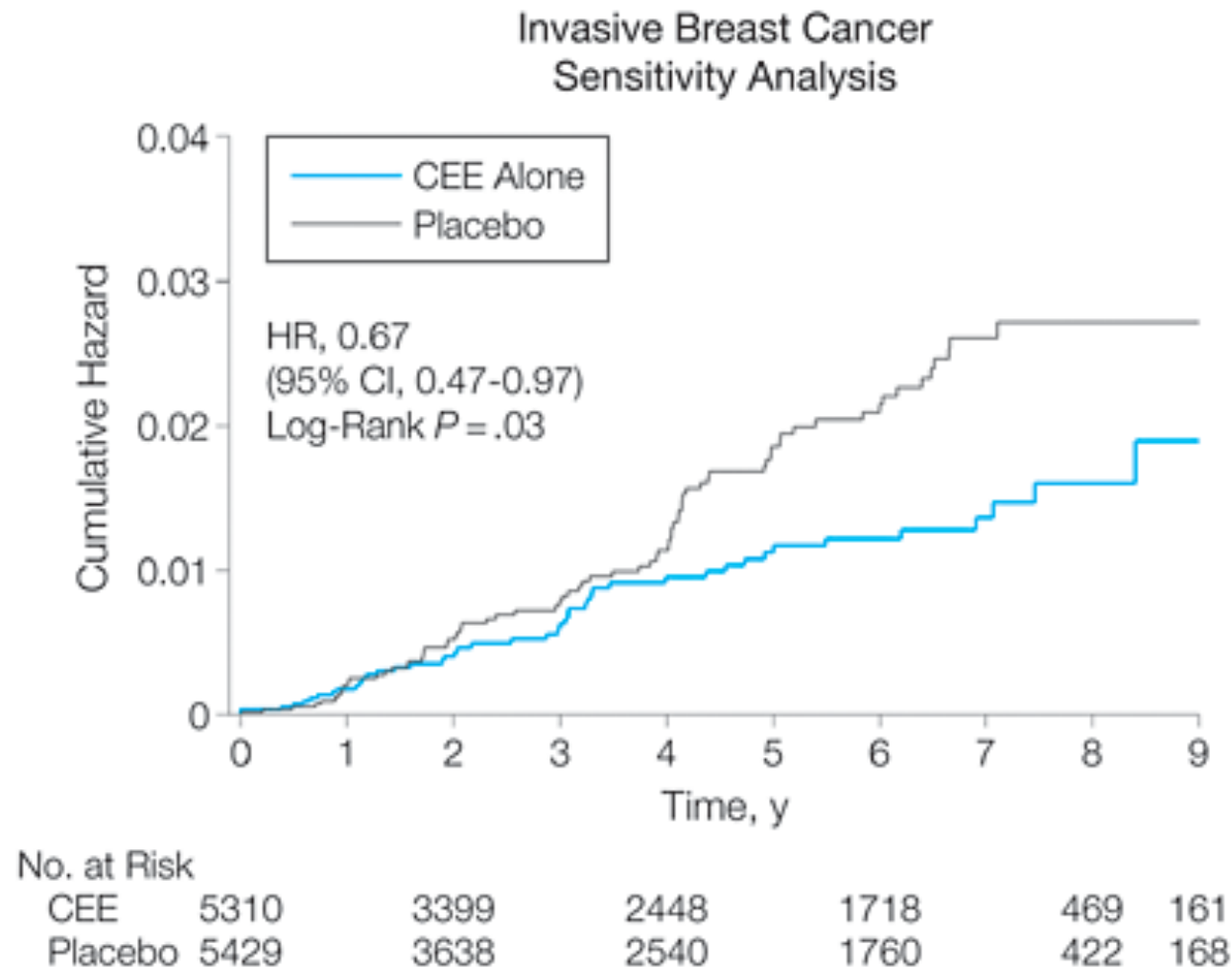


The WHI Steering Committee, *JAMA*
2004, 291 (14), 1701-1712



Chlebowski, *JAMA*, 289 (24), 3243 – 3253.

Cumulative Hazard for Invasive Breast Cancer: Sensitivity Analysis



Stefanick, M. L. et al. JAMA 2006;295:1647-1657.

Comparaison E / E+P et risque de cancer du sein

Etudes	Nombre de cas	OR ERT	OR CHRT
Schairer (JAMA 2000)	2082	1,2	1,4*
Ross (JNCI 2000)	1637	1,06	1,24*
Weiss (Ob Gyn 2002)	1870	0,8	1,3*
Newcomb (CEBP 2002)	5296	1,2*	1,4*
Porch (CCC, 2002)	411	1,0	1,8*
Chen (JAMA 2002)	1995	1,2	1,5*
Olsson (Cancer 2003)	556	0,6	3,1*
Li (JAMA 2003)	975	1,0	1,8*
MWS (Lancet 2003)	9364	1,3*	2,2*
E3N (Int J Cancer 2005)	676	1,1	1,3

*p < 0,05

Comparaison E / E+P et risque de cancer du sein

Études	Cas	Estrogènes	E+P
Moorman (AJPH 2000)	397	0,8	0,7
Kerlikowske (JCO 2003)	374 465	0,9	1,4
Magnusson (IJC 1999)	2563	1,9	1,6
>10 ans		2,7	2,9
Olsson (Cancer 2003)	28 378	0,7	1,2
Stahlberg (IJC 2004)	10 874	1,9	2,7
Bakken (IJC 2004)	31 451	1,8	2,5

Traitements séquentiels ou continus?

études	séquentiel	continu
Porch 2002	1,04 (0,74-1,46)	1,82 (1,34-2,48)
Weiss 2002	0,98 (0,74-1,30)	1,45 (1,09-1,91)
Olsson 2003	1,44 (0,67-3,08)	3,13 (1,70-5,75)
Ross 2000	1,38 (1,13-1,68)	1,09 (0,88-1,35)
Magnusson 1999	1,03 (0,94-1,13)	1,19 (1,09-1,31)
Newcomb 2002	1,57 (0,95-2,60)	1,54 (1,15-2,07)
EPIC 2010	RR = 1,43 (1,19-1,72)	

THS, sensibilité et spécificité de la mammographie (1)

- 122 355 femmes de la MWS âgées de 50 à 64 ans suivies pendant un an
- 726 cancers du sein diagnostiqués (0,6%)
- 629 par le dépistage, 97 hors dépistage
- 3885 faux positifs (3,2%)
- Sensibilité: 86,6%
- Spécificité: 96,8%

THS, sensibilité et spécificité de la mammographie (2)

	Sensibilité	Spécificité
THS en cours	83% (77,4-87,6)	96,8% (96,6-97)
THS auparavant	84,7% (73,9-91,6)	97,8% (97,5-98)
Pas de THS	92,1% (87,6-95)	98,1% (98-98,2)

WHI: densité mammaire

- Augmentation de densité de 6% à un an sous ECE + AMP et diminution de densité de 0,9% sous placebo (différentiel de 6,9% $p < 0,001$)
- Ce différentiel se réduit légèrement à 2 ans: 5,7% $p < 0,001$
- Le différentiel le plus important a été observé chez les femmes âgées de 70 à 79 ans: 11,7%

THS: Cas particuliers



THS, BRCA1 et Cancer du sein

- Étude cas-témoins: 472 femmes ménopausées avec une mutation BRCA1
- HR = 0,58 (0,35-0,96) p = 0,03 en cas d'utilisation d'un THS
- Estrogènes seuls: OR = 0,51 (0,27-0,98) p = 0,04
- Estrogènes + progestatifs: OR = 0,66 (0,34-1,27) p = 0,21
- Pas de modification des résultats en fonction de la durée d'utilisation du THS ni en fonction du délai éventuel depuis l'arrêt

THS, BRCA1 et Cancer du sein

- Pas de différence en fonction des RE
- Résultats identiques que la ménopause soit naturelle ou chirurgicale
- Les estrogènes pourraient induire la différenciation de cellules pré-cancéreuses ou leur apoptose et avoir un effet préventif, ils pourraient accroître l'expression de BRCA (non muté) et favoriser la stabilité génétique
- Le tamoxifène ou l'ovariectomie agissent à un stade plus tardif de la carcinogenèse sur des cellules cancéreuses

THS (ECE) ,hyperplasie atypique et risque de cancer du sein

Études	HA pas de THS	HA + THS
Dupont W 1989	4,5 (2,5-8,1)	3 (1,5-5,5)
Dupont W 1999	2,53 (1,0-6,3)	2,87 (1,3-6,3)
Byrne C 2000	4 (1,7-9,5)	2,6 (0,8-8)

THS, cancer
du sein et
mortalité



THS, Cancer du sein et mortalité

Études	Année	RR	IC
Grodstein	1997	0,76	0,56-1,02
Willis	1996	0,84	0,75-0,94
Sellers	1997	1,07	0,69-1,65
Paganini	1994	0,86	0,58-1,30
Sourander	1998	1,77	0,6-5,21
Sturgeon	1995	0,7	0,5-1

THS, Cancer du sein et mortalité

Études	Année	RR	IC
Ettinger	1996	1,89	0,43-8,36
Persson	1996	0,5	0,4-0,6
Hunt	1990	0,5	0,4-0,6
Vakil	1983	0,48	0,13-1,22
Schairer	1999	0,5	0,3-0,8
Jernström	1999	0,73	0,62-0,87

THS cancer du sein, mortalité

Études	Année	RR	IC
Czernichow C	2007	0,73	0,72-0,75
Fletcher AS	2005	0,64	0,41-1,00
Schuetz F	2007	0,37	0,24-0,57
Rosenberg L	2008	0,57	0,41-0,79
Newcomb PA	2008	0,87	0,78-0,92
Christante D	2008	92% vs 84%	P = 0,02
Sener S	2009	0,43	0,26-0,72
WHI	2010	1,96	1,00-4,04

Effets des THS sur la tumeur

- Promotion de tumeurs d'évolution lente?
 - Moins de cellules en mitose (Squiterri)
 - Davantage de grade I et de lobulaires (Bonnier)
 - Davantage de tumeurs RE+,PR+ (Potter)
 - Davantage de tumeurs moins volumineuses, sans envahissement ganglionnaire et moins aneuploïdes (Magnusson)
 - Tumeur de plus petite taille histologique, moins d'envahissement ganglionnaire, moins de grade III (Veronesi)

Conclusions THS et cancer du sein (1)

- Ces études confirment l'effet promoteur de certains THS sur certains cancers du sein infra cliniques pré-existants
- Le risque relatif observé est faible, le THS gomme l'effet protecteur de la ménopause
- Le THS réduit la sensibilité du dépistage organisé
- Pas d'excès de cancers du sein provoqué par les associations estrogènes+ progestérone ou dydrogestérone (E3N, Mission)

Conclusion THS et cancer du sein (2)

- La majorité des études ne montrent pas d'augmentation du risque liés aux ECE (voire une réduction)
- La majorité des études montrent une réduction de la mortalité par cancer du sein en cas de prise de THS sauf l'étude WHI

Conclusion

- Les traitements hormonaux peuvent probablement avoir un rôle de promotion sur des cancers infra-cliniques pré existants
- La promotion va être « plus importante » à 60 ans qu'à 30 ans eu égard au nombre de cancers du sein se développant dans chaque tranche d'âge
- Après la ménopause le diagnostic est plus difficile sous THS et nécessite un bilan de référence et un suivi adapté