

THS et cancers gynécologiques

M. Espié

Centre des maladies du sein, oncologie
médicale

Hôpital St Louis APHP

Comment présenter des données

- Risque relatif et risque absolu
 - Le risque de cancer du sein est augmenté de 300% chez les femmes qui mangent un croissant tous les matins!
 - Le risque passe-t-il de 1 cancer du sein pour 10 000 femmes à 3 pour 10 000 femmes? ou
 - Le risque passe-t-il de 100 à 300 cancers pour 10 000?
 - Dans des études incluant des dizaines de milliers de personnes il est très facile de trouver une signification statistique liée à la chance sans sens clinique réel

Comment présenter des données

- Les résultats de nombreuses publications sont présentés uniquement sous la forme de risque relatif et non en valeur absolue ce d'autant que les résultats sont peu ou non significatifs car ils sont plus impressionnants!
- Les analyses en sous-groupes à posteriori!: On n'a pas obtenu le résultat espéré et on va chercher des sous groupes potentiels

Étude Bergkvist (N Engl J Med 1989)

- 440% d'augmentation du risque pour les femmes ayant pris une association oestro-progestative pendant plus de six ans
- Mais IC = 0,9-22,4
- Ces résultats sont fondés sur 10 femmes ayant développé un cancer sous THS sur une population de 23 244 femmes traitées pendant 3 ans
- Les auteurs ont pris un échantillon, ont calculé qu'ils s'attendaient à 2,2 cas de cancer et en ont noté 10

Facteurs de risque associés au cancer du sein

Facteurs de risque	RR (IC)	Auteurs
ECE	0,77 (0,59-1,01)	WHI 2004
Poids de naissance	1,09 (2,00-17,00)	Ahlgren 2003
Conso. de poisson	1,14 (1,03-1,26)	Stripp 2003
ECE + AMP	1,24 (1,01-1,54)	Chlebowski 2003
ECE + AMP	1,26 (1,00-1,59)	Rossouw 2002
Frites	1,27 (1,12-1,44)	Michels 2006

Facteurs de risque associés au cancer du sein

Facteurs de risque	RR (IC)	Auteurs
Pamplemousse	1,3 (1,06- 1,58)	Monroe 2007
Travail de nuit	1,51 (1,36-1,68)	Megdal 2005 Schernhammer 2001
Hôtesse de l'air (Finlande)	1,87 (1,15-2,23)	Pukkala 1995 Mawson 1998
Famine en hollande	2,01 (0,92-4,41)	Elias 2004

Facteurs de risque associés au cancer du sein

Facteurs de risque	RR (IC)	Auteurs
Hôtesse de l'air (Islande)	4,1 (1,70-8,50)	Rafnsson 2001
Antibiotiques	2,07 (1,48-2,89)	Velicer 2004
Couverture électrique	4,9 (1,50-15,6)	Kangmin 2003
Tabac et cancer du poumon	26,07 (6,58-103,3)	Sasco 2002

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)

Étude WHI

- Petite élévation du risque : $RR = 1,26$ atteignant presque la signification statistique:
- « The 26% increase in breast cancer incidence among the HRT group compared with the placebo group almost reached nominal statistical significance »
- Pas d'élévation du risque de survenue des cancers in situ
- Pas d'effet durée dans la publication spécifique « sein »
- Pas d'augmentation de la mortalité par cancer du sein

Étude WHI

- Un déferlement médiatique tant dans la presse médicale que grand public
- « breast cancer rates were markedly increased among the women assigned to the estrogen plus progestin group » G Anderson
- Markedly?? Même si les résultats avaient vraiment été statistiquement significatifs il se traduisaient en un risque passant de 5 femmes sur 100 à 6 femmes sur 100

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
- Exposition moyenne au THM : 8,82 (+/- 5,40) années
- Exposition au THM supérieure à 10 ans : 33,97 % des patientes traitées

CARACTÉRISTIQUES des THM

Type du THM	% (n)	Voie d'administration de l'estradiol	% (n)
Estrogène Seul (E)	13,42 (387)	Cutanée	80,28 (2256)
Estrogène (E) + Progestatif (P)	76,52 (2207)		
Association fixe (E et P)	10,06 (290)	Orale	19,72 (554)

CARACTERISTIQUES des THM

Type de Progestatifs	% (n)
Naturel	47,65 (1188)
Synthétique*	52,34 (1305)

* À l'exclusion de MPA et des dérivés 19 nor-testosterone

Mission: INCIDENCE CUMULEE DU CANCER DU SEIN

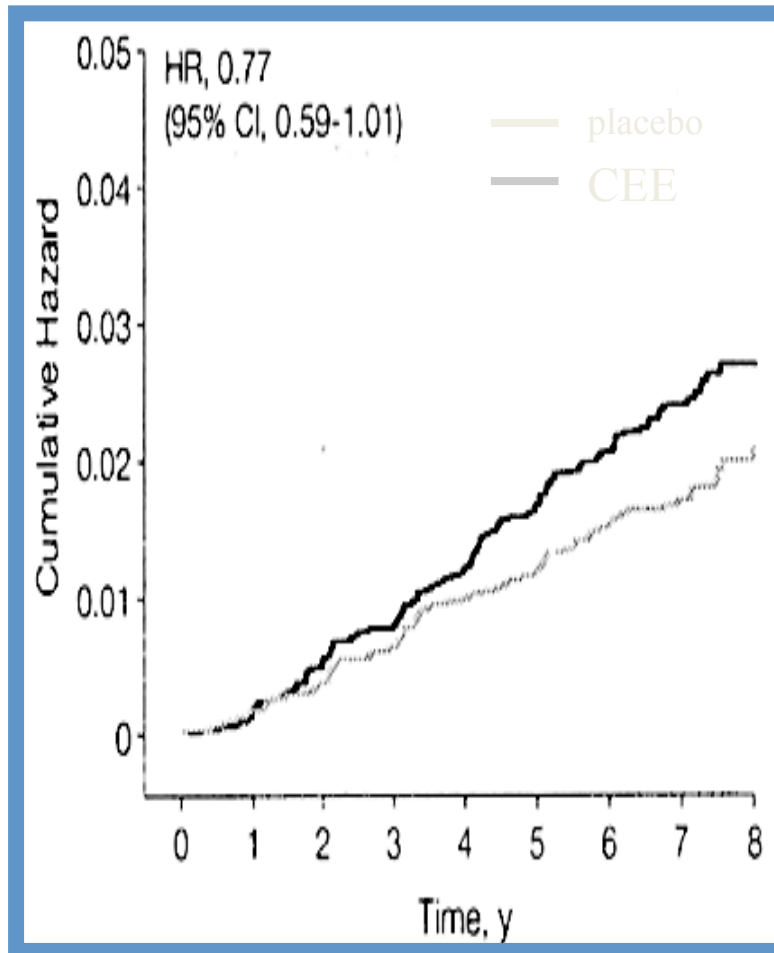
Depuis l'inclusion :

	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]

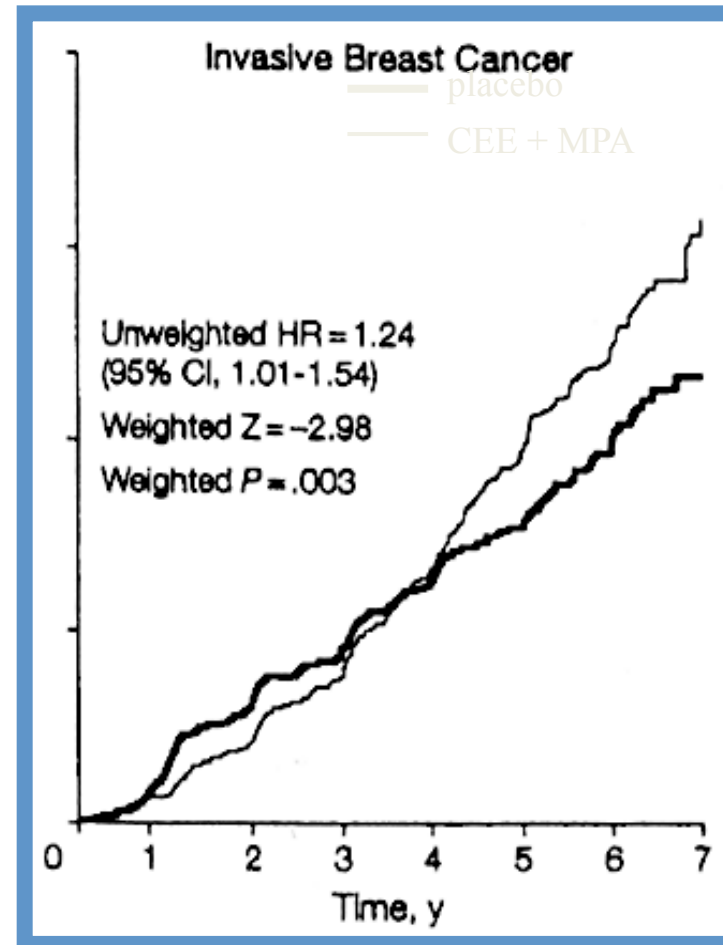
Comparaison
Estrogènes
versus
Estrogènes +
Progestatifs



Women's Health Initiative

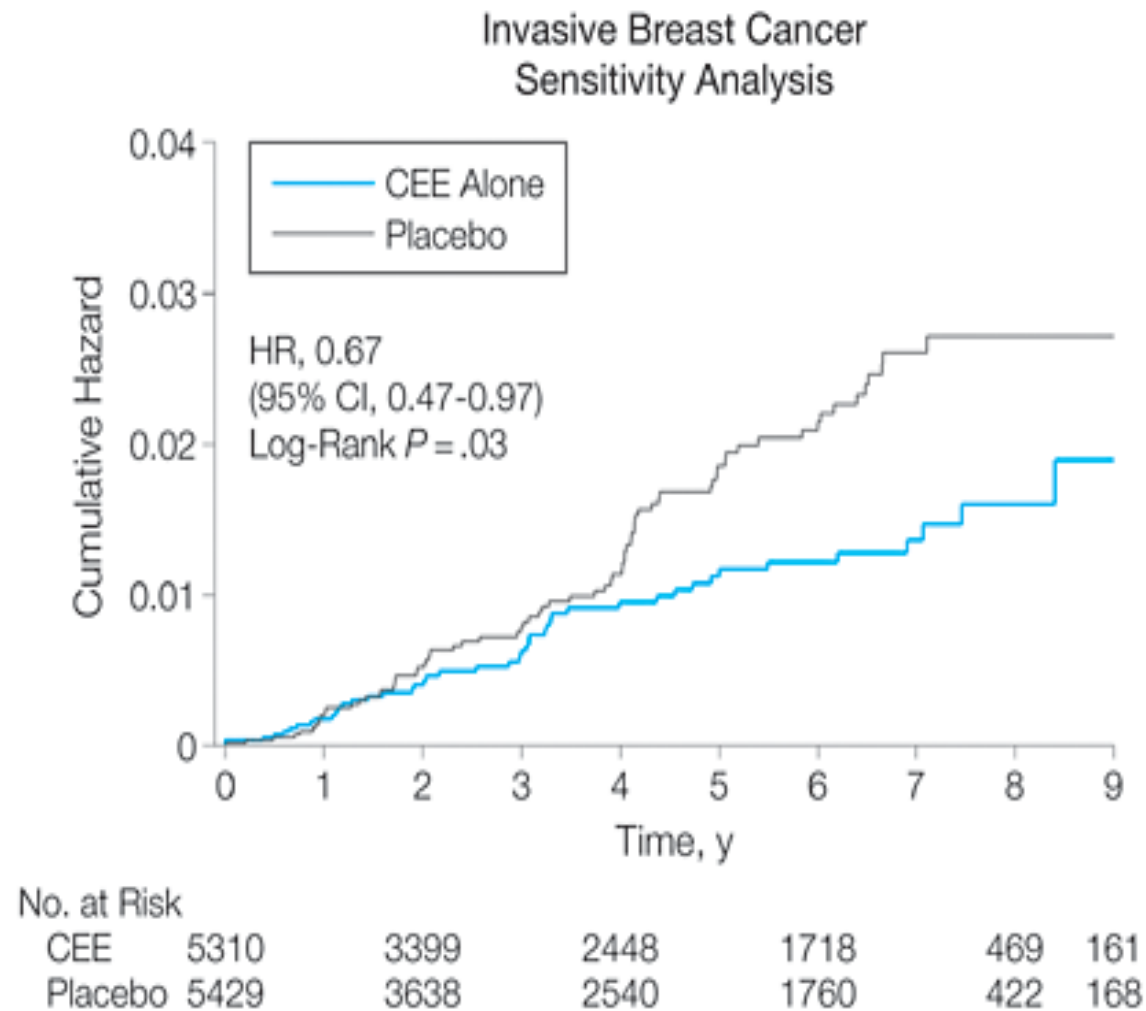


The WHI Steering Committee,
JAMA 2004, 291 (14),
1701-1712



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)

THM, types
de
progestatifs,
d'estrogènes
et risque de
cancer du
sein



THS: différences USA/Europe

USA (MPA)	RR		Europe	RR
Schairer 2000	1,4		Persson 1999	1,7
Ross 2000	1,1		Magnusson 1999	2,4
Chen 2002	1,6		MWS 2003	2,2
Newcomb 2002	1,5		Jernström 2003	2,2
Weiss 2002	1,4		Stahlberg 2004	2,7
Porch 2002	1,8			
Li 2003	2,2		De Lignières 2002	1,1
HERS 2002	1,3		E3N 2005	1,3
WHI 2003	1,2		Mission 2008	1,07

Étude E3N: RR en fonction des progestatifs

Progestatifs	Estrogènes per os, RR	Estrogènes voies cutanées, RR
Progestérone		1,08 (0,89-1,31)
Dydrogestérone	0,77 (0,36-1,62)	1,18 (0,95-1,48)
Médrogestone	2,74 (1,42-5,29)	2,03 (1,39-2,97)
Ac chlormadinone	2,02 (1,00-4,06)	1,48 (1,05-2,09)
Ac cyprotérone	2,57 (1,81-3,65)	
Promégestone	1,62 (0,94-2,82)	1,52 (1,19-1,96)
Ac nomegestrol	1,10 (0,55-2,21)	1,60 (1,28-2,01)
AMP	1,48 (1,02-2,16)	
AC norethistérone	2,11 (1,56-2,86)	

THM et risque de cancer du sein en fonction de la classe progestative

Traitements	Cas	RR (IC)
Estrogènes	16/543	1,95 (1,15-3,32)
E+P cyclique (progestérone)	20/433	3,02 (1,80-5,05)
E+P cyclique (testostérone)	32/1054	1,94 (1,26-3,00)
E+P continu (testostérone)	23/341	4,16 (2,56-6,75)

Étude allemande

- Étude cas témoins: 3464 cas de cancers du sein âgées de 50 à 74 ans comparés à 6657 témoins
- RR = 1,73 (1,55-1,94) en cours d'utilisation
- Si progestatifs administrés en continu:
 - OR= 2,27 (1,98-2,62) pour les pg androgéniques versus
 - OR = 1,47 (1,12-1,03) p =0,003 en cas de progestatifs dérivés de la progestérone

Étude finlandaise (1)

- 221 551 femmes utilisatrices d'estro-progestatifs entre 1994 et 2005
- 6211 cancers du sein apparus
 - 6 mois à 3 ans: SIR = 1,05 (0,97-1,11)
 - 3 à 5 ans: SIR = 1,31 (1,20- 1,42)
 - 5 à 10 ans: SIR = 1,72 (1,58-1,89)
 - ≥ 10 ans: SIR = 2,07 (1,84-2,30)
- L'élévation est plus importante en cas de traitement continu que séquentiel
- Pas de différence en fonction du mode d'administration des estrogènes (mais 92% de voie orale)

Étude finlandaise: risques en fonction des progestatifs (pour ≥ 5 ans)

Progestatifs	N	SIR	IC
Ac norethistérone	24 093	2,03	1,88-2,18
MPA	19 299	1,64	1,49-1,79
Dydrogestérone	1014	1,13	0,49-2,22
Autres	5804	2,07	1,76-2,04
Mixtes	39 727	1,73	1,61-1,84

THS et type de progestatifs

- Dans le cadre du THS, si la progestérone naturelle et la dydrogestérone ne semblent pas augmenter le risque, les dérivés androgéniques semblent le majorer davantage que l'acétate de médroxyprogestérone

THS et types de cancer du sein



THS et CCI ou CLI

Études	CCI	CLI
Li 2003	1,50 (1,10-2,00)	2,70 (1,70-4,30)
Newcomer 2003	1,10 (0,80-1,50)	3,00 (1,60-5,70)
Dailing 2002	1,00 (0,80-1,30)	1,40 (0,90-2,20)
Chen 2002	1,49 (0,93-2,39)	2,64 (1,14-6,08)
Newcomb 2002	1,43 (1,14-1,79)	2,01 (1,25-3,22)
Li 2000	0,70 (0,50-1,10)	2,60 (1,10-5,80)

E3N et cancer du sein: histologie

- Estrogènes + dydrogestérone :
 - Cancers lobulaires: RR = 1,7 (1,1-2,6)
- Estrogènes + progestatifs autres:
 - Cancers lobulaires: RR = 2 (1,5-2,7)
 - Cancers canauxaires: RR = 1,6 (1,3-1,8)
 - Cancers RE+ RP+: RR = 1,8 (1,5-2,1)
 - Cancers RE+ RP-: RR = 2,6 (1,9-3,5)
 - Cancers RE- RP-: RR = 1,4 (0,9-2,0)
 - Cancers RE- RP+: RR = 1,0 (0,5-2,1)

THS et
diagnostic
du cancer
du sein



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)

THS et faux positifs

- 87 967 femmes ménopausées de 50 à 64 ans, 399 cancer du sein détectés (0,5%)
- 2629 femmes (3%) avec un faux positif dont 398 (15%) ont du avoir une biopsie
- Sous THS: RR = 1,64 (1,5-1,8)
- Si THS auparavant: RR = 1,21 (1,06-1,38)
- Le risque de faux positifs persiste jusqu'à 5 ans après l'arrêt du THS

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)

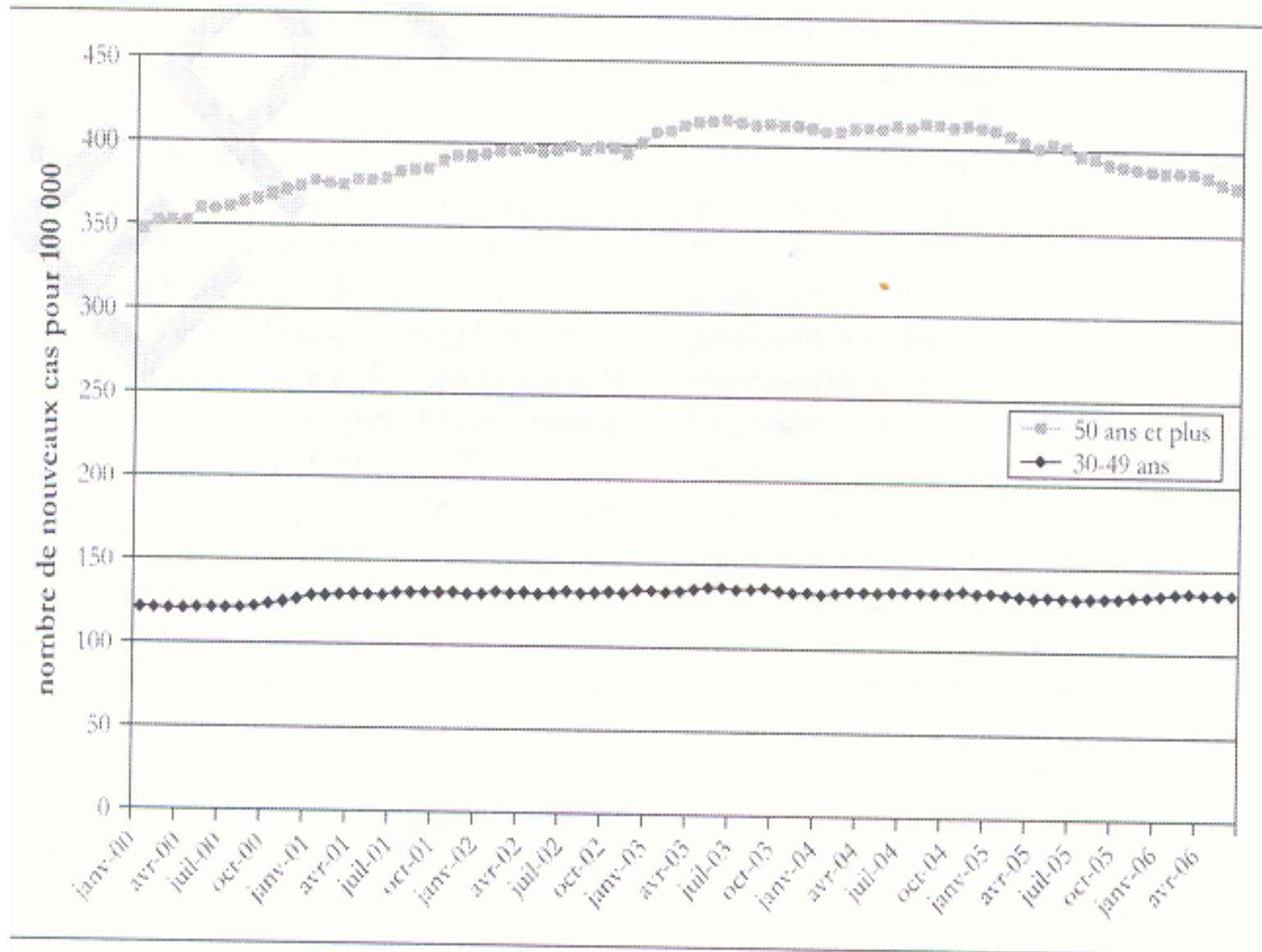
Diminution de l'incidence du cancer du sein et THS



Les chiffres

- Des données différentes (INVS et CNAM)
- Des modifications du recueil des données par la CNAM
- Déclarations des ALD: du cancérologue aux généralistes, quid des cancers in situ
- Une décroissance temporaire a déjà été observée, suivie d'une ré ascension

Évolution des prises en charges à 100% pour cancer du sein en France



Dépistage et incidence

- La mise en place d'un programme de dépistage s'accompagne d'une augmentation rapide de l'incidence dans les premières années puis d'une diminution de l'incidence et d'une stabilisation
- La généralisation du dépistage organisé date de 2004 mais avait débuté avant avec également une assez bonne couverture globale en raison du dépistage sur prescription individuelle
- Le dépistage recrute prioritairement les cancers du sein de bon pronostic d'évolution lente
- Le DO a surtout permis d'élargir la surveillance chez les femmes de plus de 65 ans (chez des femmes non diagnostiquées jusque là) ce qui peut expliquer la hausse transitoire puis la baisse ultérieure

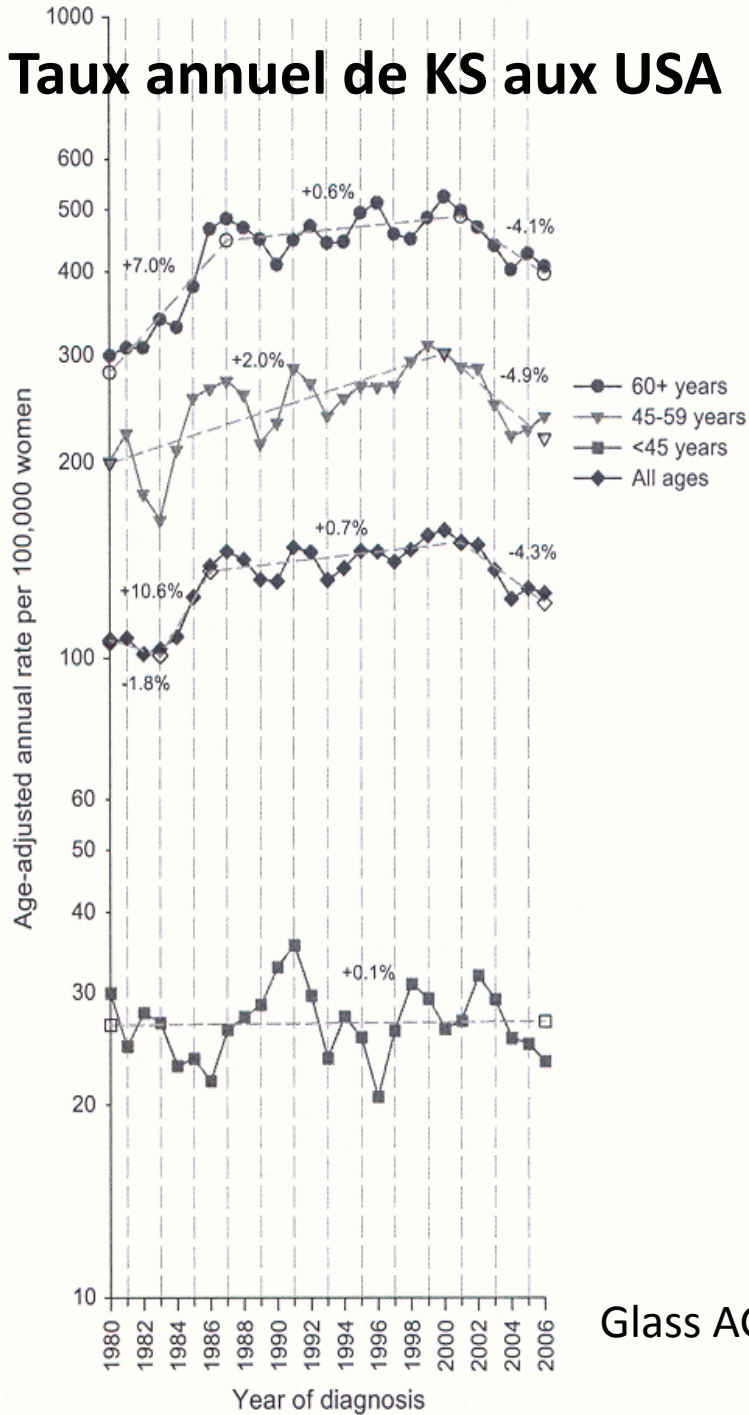
Disparition du sur diagnostic de cancer du sein à l'arrêt du THS

- 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

Décroissance du cancer du sein et THS

- Elle a débuté dès 1999 aux USA avant WHI!!
- Des décroissances avaient déjà été observées en 1983 et en 1986
- La décroissance a été plus forte entre 2002 et 2004
- Elle touche également les femmes de plus de 70 ans
- Il n'y a pas une cause unique
 - Effet dépistage +++
 - Diminution du nombre de mammographies
 - Effet THS

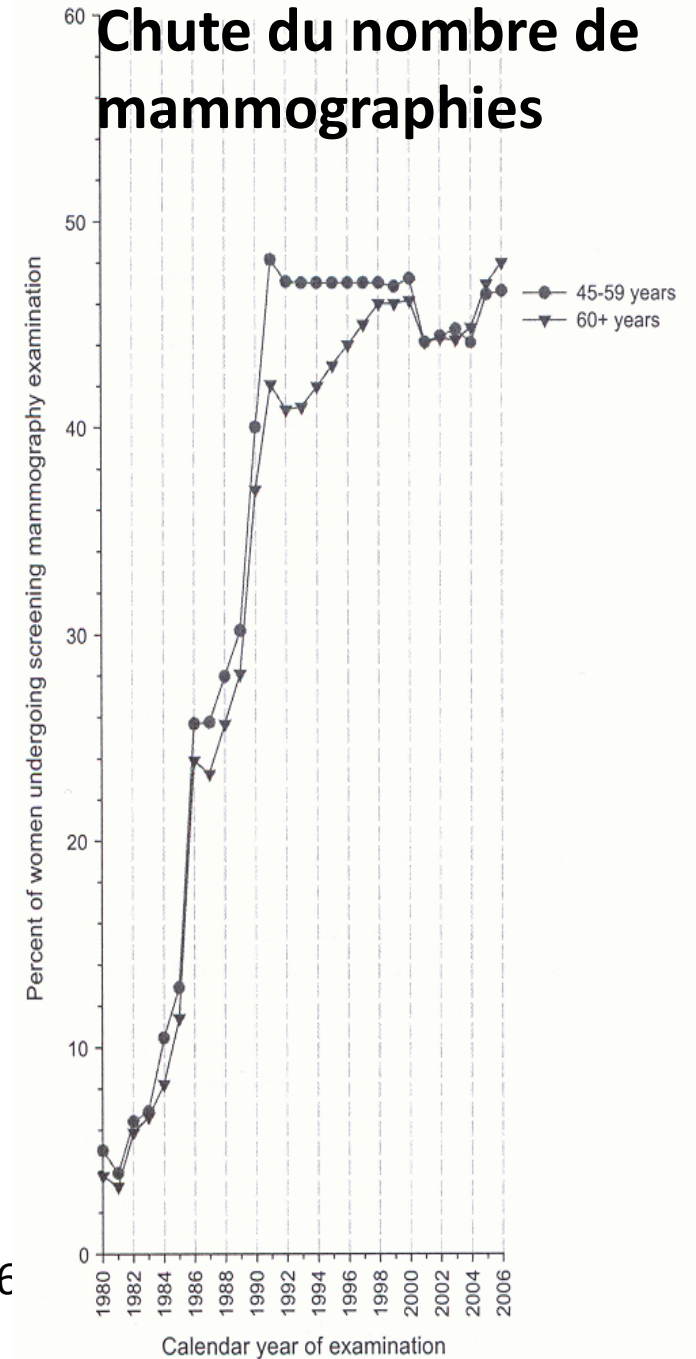
Taux annuel de KS aux USA



Élévation rapide de l'incidence entre 1982 et 1992: mise en place du dépistage légère décroissance puis lente ascension de 1992 jusqu'en 2000: effet THS? Puis chute en 2004 et stabilisation en 2006

Glass AG, JNCI 2007;99:1152-6

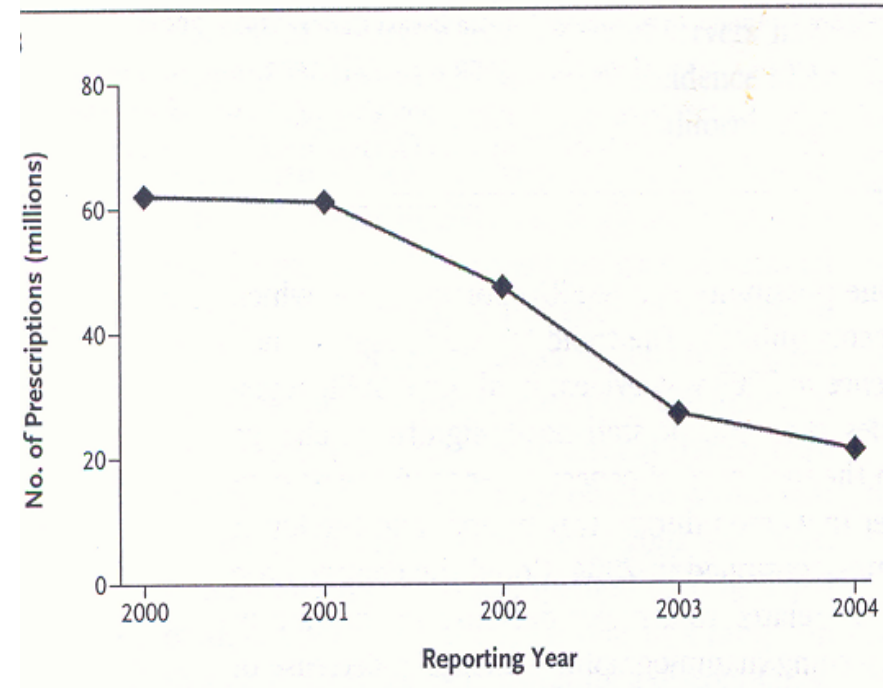
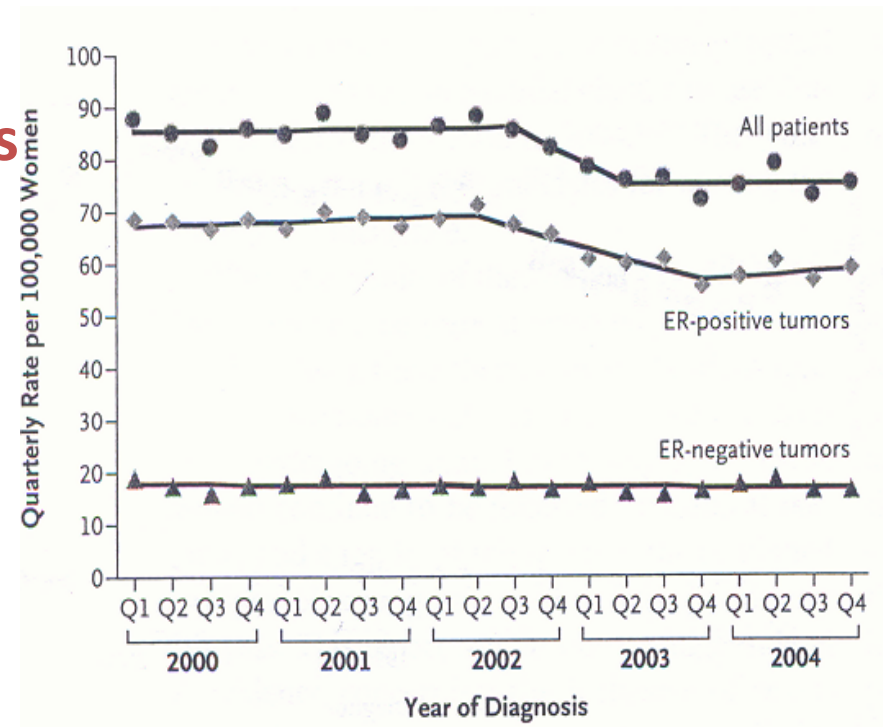
Chute du nombre de mammographies



Modification de la présentation des cancers du sein:

- Diminution des cancers RE +
- Stabilité des cancers RE- (augmentation relative)
- Les cancers RE + d'évolution lente sont ceux diagnostiqués par le dépistage et ceux qui semblent promus par le THS

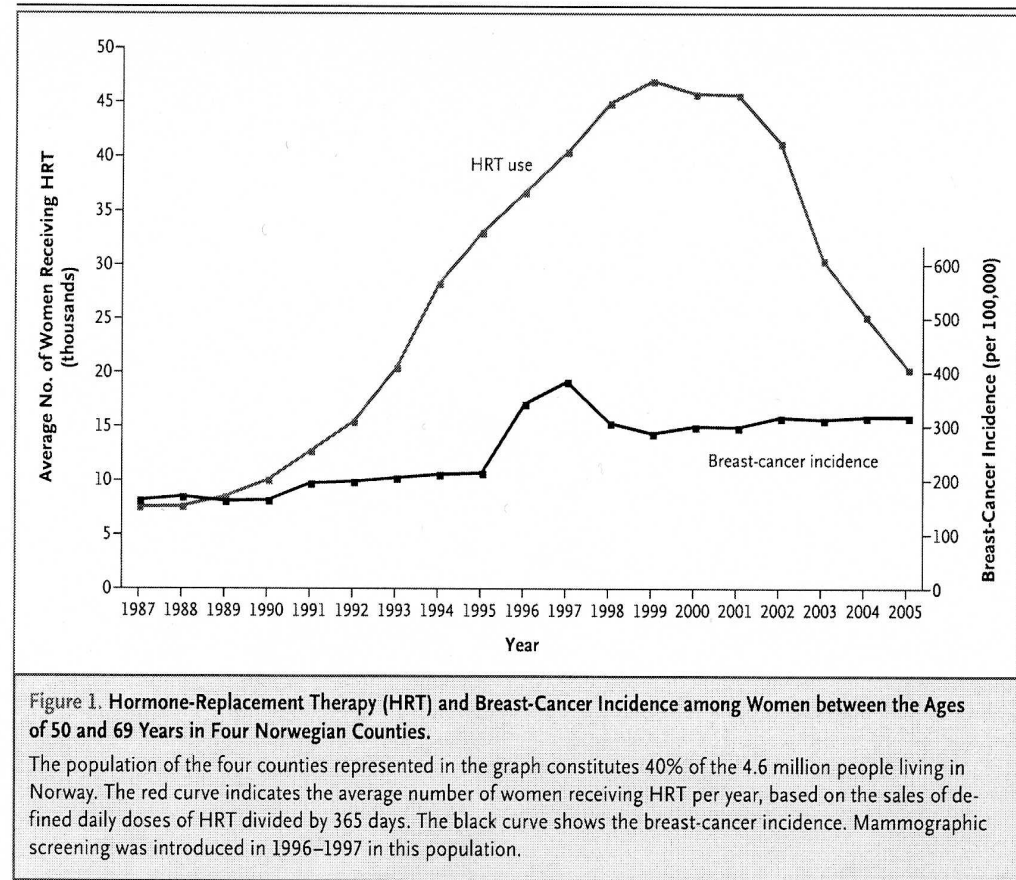
Ravdin NEJM 2007;356:1670-4



Baisse de l'incidence du cancer du sein et THS

- Elle n'est pas observée
 - Aux Pays-Bas (Soerjomataram JCO 2007)
 - En Grande Bretagne (Farmer ICGE 2008)
 - En Suède
 - En Norvège... (Zahl, NEJM 2007)
 - Au Canada

CORRESPONDENCE



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

Cancer du sein, mortalité et THS

- Globalement 20 à 30 % de réduction de mortalité
- Réduction liée
 - Au profil des patientes traitées?
 - À un biais de surveillance?
 - À un effet biologique des estrogènes sur la tumeur?
 - Les estrogènes pourraient être les premiers SERM
 - Effet promoteur mais effet « anti-métastasant »?

THS et cancer du sein : le pronostic est plus favorable chez les femmes ayant reçu un THS

- 6737 patientes Institut Curie dont 22 % ont déclaré avoir pris un THS.

Pour les femmes ayant pris THS / sans THS :

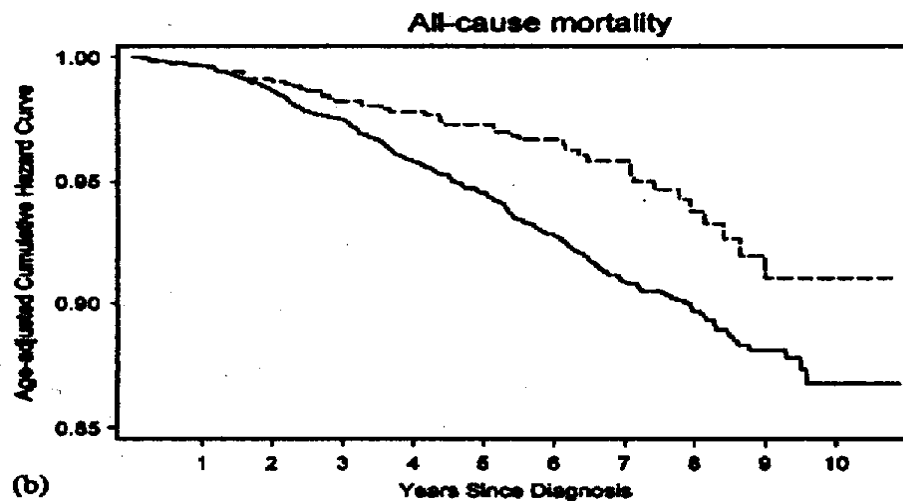
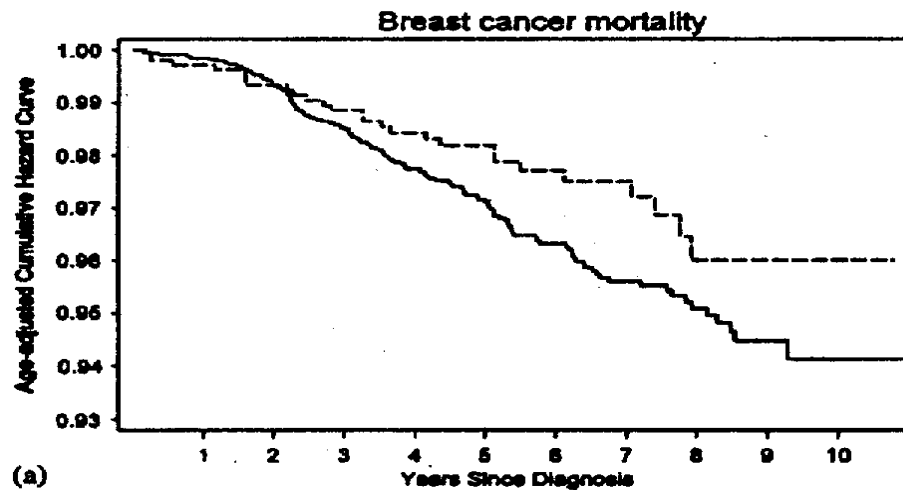
- Découverte mammographique + fréquente
- Âge au diagnostic inférieur
- Cancer du sein de plus petite taille, d'histologie = lobulaire +++
- Traitement conservateur + fréquent
- **Meilleure survie globale**

SURVIE à 5 et 10 ans avec ou sans THS

Survie	Sans THS	Avec THS	Sans THS	Avec THS	p
SG	0,87 (0,86-0,88)	0,94 (0,93-0,95)	0,73 (0,72-0,75)	0,86 (0,84-0,89)	$< 10^{-4}$
SSR LOC	0,92 (0,91-0,93)	0,94 (0,92-0,95)	0,86 (0,85-0,98)	0,86 (0,83-0,89)	$< 10^{-3}$
SSM	0,84 (0,83-0,85)	0,91 (0,90-0,93)	0,76 (0,75-0,78)	0,84 (0,82-0,87)	$< 10^{-4}$

Traitement hormonal substitutif et survie après cancer du sein

Etude de cohorte de Melbourne : 4.402 cas de cancer : femmes > 55 ans
157 décès ← cancers
155 décès ← autres causes



----- THS
—— Pas de THS

Fletcher et coll.
The Breast 2005 ; 14 : 192-200

THS et métastases

- 1072 patientes étudiées dont 793 ménopausées
- 320 avaient été traitées antérieurement par un THS pendant une moyenne de $5,5 \pm 4$ ans et 473 n'avaient pas été traitées
- Moyenne de suivi: 73,2 mois
- Moins de métastases chez les femmes traitées ($p < 0,001$)
- Effet protecteur osseux?

Florian Schuetz

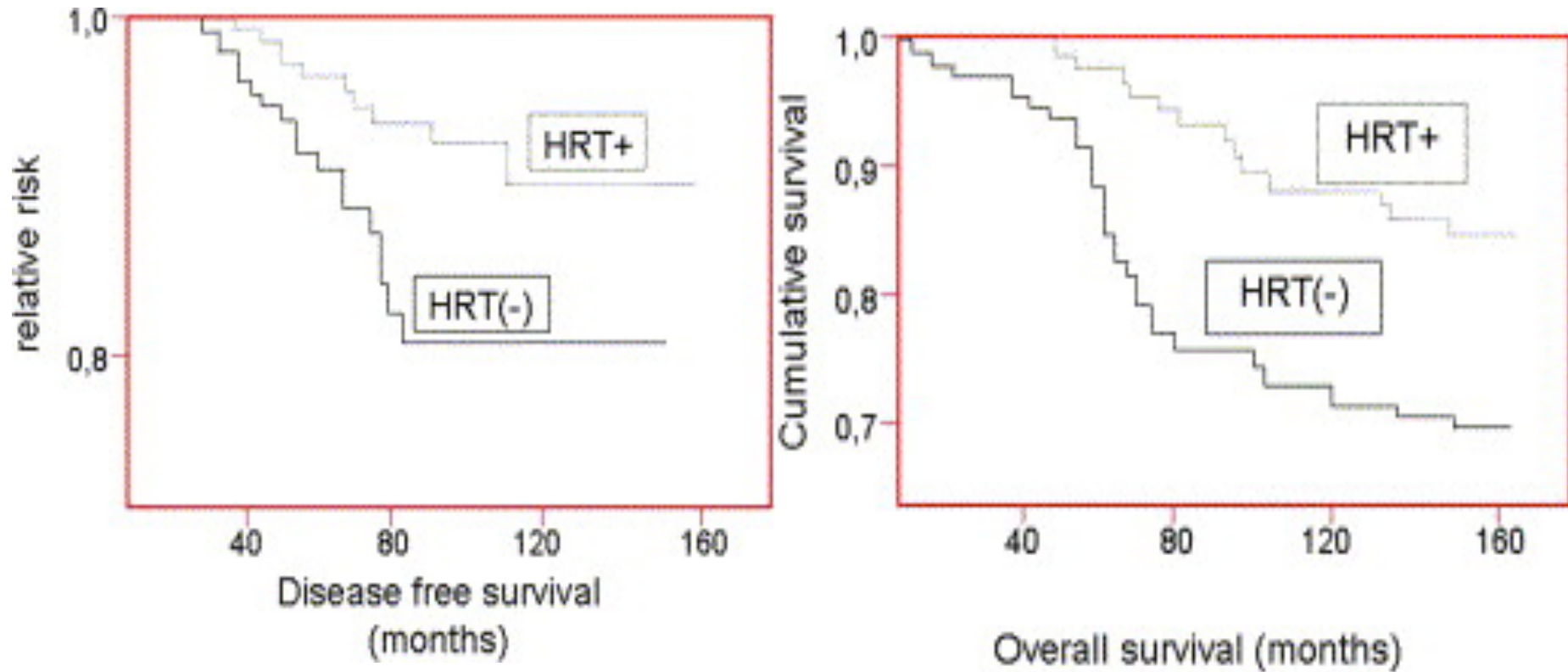
[American Journal of Obstetrics and Gynecology](#) 2007: 196; 4:

342.e1-342.e9

THS et mortalité par cancer du sein

- Étude de cohorte suédoise, 2660 femmes ménopausées avec un cancer infiltrant , 9,3 ans de médiane de suivi
- Si le diagnostic de cancer du sein est effectué sous THS: **HR de décès = 0,57 (0,41-0,79)** par rapport aux non utilisatrices
- Les longues utilisatrices ont le meilleur pronostic:
 - < 5 ans : HR = 0,73 (0,51-1,19)
 - > 5 ans : HR = 0,41 (0,25-0,67)
- Les cancers survenant sous THS sont plus souvent de type lobulaire, de bas grade, RH+

Survie, THS et cancer du sein



F Schuetz,

[American Journal of Obstetrics and Gynecology](#)

2007; 196; 4: 342.e1-342.e9

Mortalité par cancer du sein et THS

- 12 669 femmes \geq 50 ans ayant eu un cancer du sein depuis 1988 aux USA
- Étude prospective de cohorte suivies jusqu'en 2005
- 10,3 ans de moyenne de suivi, 1690 décès par cancer du sein
 - \forall le THS: HR = 0,87 (0,78-0,92)
 - THS auparavant: 0,92 (0,78-1,08)
 - THS en cours: 0,85 (0,73-0,98)

Mortalité par cancer du sein et THS

Estrogènes	0,89 (0,78-1,02)
Estro-progestatifs	0,73 (0,59-0,91)
Estrogènes < 5 ans	0,89 (0,73-1,08)
Estrogènes > 5 ans	0,89 (0,75-1,06)
Estro-progestatifs < 5 ans	0,84 (0,65-1,09)
Estroprogestatifs > 5 ans	0,60 (0,43-0,84)

THS, cancer du sein facteurs pronostiques et survie

- Étude à Chicago
- 1055 patientes traitées entre 1994 et 2002
- 45% d'utilisatrices
- En cas de THS davantage de:
 - T < 1 cm p = 0,007
 - N-, p = 0,033
 - Grade 1, p = 0,016
- Risque de mortalité diminuée:
HR = 0,43 (0,26-0,72) p= 0,002

Effets des THS sur la tumeur

- Promotion de tumeurs d'évolution lente?
 - Moins de cellules en mitose (Squitterri)
 - 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)

Surveillance et survie

- Les femmes qui n'ont pas eu de mammographie dans les six ans avant le diagnostic ont une diminution de la survie à 5 ans de 18% et à 7 ans de plus de 22% ($p < 0,001$)
- Celles qui ont un suivi gynécologiques ont un gain de survie de 25% à 7 ans ($p < 0,001$)
- Celles qui ont une mammographie dans le cadre du dépistage organisé ont un gain de survie de 13,3% à 5 ans et de 18,6% à 7 ans

Suivi gynécologique et mortalité par cancer du sein

- 20 à 30% de réduction de mortalité chez les femmes suivies par un gynécologue
- Les campagnes anti THS ont entraîné une diminution de 30% de la surveillance gynécologique des femmes

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
- L'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge et ce bien après la ménopause, si les estrogènes étaient le facteur de risque principal on devrait plutôt observé une décroissance

Traitement substitutif (ECE) de la ménopause et cancer de l'endomètre

- Incidence du cancer de l'endomètre stable aux USA de 1940 à 1970
- Augmentation importante de l'incidence de 1970 à 1975
- Augmentation parallèle de la prise d'estrogène : 1973 = x 3.8 fois 1963

(Weiss N. *et al.*, N Engl J Med, 1976, 294 : 1259 - 1262)

Traitement substitutif de la ménopause (ECE) et cancer de l'endomètre

Études Rétrospectives

- Smith
 - risque x 4,5 pour les utilisatrices
- Ziel
 - risque x 7,6
 - 5,6 de 1 à 4, 9 ans d'utilisation
 - 13,9 pour 7 ans et plus

(N Engl J Med, 1975, 293 : 1164 - 1167 & 1167 - 1170)

Traitement substitutif de la ménopause (ECE) et cancer de l'endomètre

- Weiss N
 - l'augmentation du risque commence après 2 années de prise
 - après 3 à 7 ans d'utilisation, le risque est x 5
 - après 11 à 14 ans d'utilisation le risque est x 24
 - pas de différence suivant le type d'œstrogène utilisé
 - le risque est d'autant plus augmenté que la dose est élevée (> 0,6 mg)

(JAMA, 1979, 242 : 261-264)

Traitement substitutif de la ménopause (ECE) et cancer de l'endomètre

Etudes Rétrospectives

- Hulka
 - risque x 4 après 3 ans 1/2 de prise
 - risque semblant plus élevé avec les estrogènes conjugués mais de manière non significative
 - risque lié à la durée de la prise en liaison avec la dose (> 0,625 mg/j)
 - L'augmentation du risque disparaît après 2 ans d'arrêt de traitement

(Am J Obstet Gynecol, 1980, 135 : 92)

Traitement substitutif de la ménopause et cancer de l'endomètre

Etudes Rétrospectives

- Kelsey
 - plus l'utilisation est longue, plus le risque est important
 - le risque augmente après 2,5 années de prise

(Am J Epidemiol, 1982, 116 : 333 - 342)

ECE et cancer de l'endomètre

Études	RR	Remarques
Smith 1975	4,5	
Ziel 1975	7,6	x 5,6 de 1 à 5 ans x 13,9 > 7 ans
Weiss 1979	5	Après 11 à 14 ans x 24 Risque plus important si > 0,625 mg
Hulka 1980	4	Risque plus important si > 0,625 mg, effet durée, disparition du risque après 2 ans d'arrêt

Traitement substitutif (ECE) de la ménopause et cancer de l'endomètre

- Austin D

- élévation notable de l'incidence entre 1969 et 1975 puis décroissance spectaculaire entre 1975 et 1979 superposable aux chiffres de vente et au nombre de prescriptions d'oestrogènes
 - donc estrogènes probables promoteurs et non initiateurs
- retour rapide à un risque « standard » dès l'arrêt de l'utilisation

(Am J Public Health, 1982, 72 : 65-68)

Traitement substitutif de la ménopause et cancer de l'endomètre

- Persson I : étude prospective de cohorte, 23244 patientes ; suivi : 5,7 années
 - estrogènes quels qu'ils soient, seuls, pendant plus de 6 ans : RR = 1,8
 - estrogènes conjugués pendant plus de 3 ans : RR = 2,2
 - oestradiol seul pendant plus de 3 ans : RR = 2,7
 - oestrogènes et progestatifs : RR = 0,9 (0,4 - 2,0)

(Br Med J 1989 , 298 : 147 - 151)

Traitement substitutif de la ménopause et cancer de l'endomètre

- Voigt L. : étude de cas témoin, 158 cas, 182 témoins
 - Estrogènes seuls RR = 5,7
 - Estrogène + progestatifs RR = 1,6
 - si progestatifs < 10 j RR = 2,4
 - si progestatifs > 10 j RR = 1,1

(Lancet , 1991, 338 : 274 - 277)

Traitement substitutif de la ménopause et cancer de l'endomètre

	RR	IC
Estrogènes seuls	5,7	2,5-12,8
Estrogènes + progestatifs	1,6	0,6-3,9
E + progestatifs < 10 j	2,4	0,6-9,3
E + progestatifs > 10 j	1,1	0,4-3,6

Voigt L. : étude de cas témoin, 158 cas/182 témoins
Lancet , 1991, 338 : 274 - 277

Traitement substitutif de la ménopause et cancer de l'endomètre

	RR	IC
Estrogènes	2,17	1,91-2,47
E + progestatifs < 10 j	1,87	1,32-2,65
E + progestatifs > 10 j	1,07	0,82-1,41
E + P combiné continu	1,07	0,80-1,43

Étude cas témoins (833/791) aux USA
Pike M, JNCI 1997; 89: 1110-6

THSM et Cancer de l'endomètre méta analyse

- 30 études reprises
- Sous ECE, RR = 2,3 (2,1-2,5) augmentant à 9,5 pour plus de 10 ans de traitement, le risque reste plus élevé jusqu'à 5 ans après l'arrêt
- Sous E+P, RR = 0,8 (0,6-1,2)
 - En cas d'association estro-progestative les études de cohorte montrent une réduction du risque: RR = 0,4
 - Les études cas témoins une élévation RR = 1,8

THS et cancer de l'endomètre

- Étude cas-témoins comparant les THS combinés en continus aux THS séquentiels ou à l'absence de THS (969 patientes/1325 témoins)
- THS continu versus pas de traitement: $RR = 0,6$ (IC: 0,3- 1,3)
- THS continu versus séquentiel: $RR = 0,4$ (IC: 0,2-1,1)
- Le risque semble donc plutôt diminué

THS et Cancer de l'endomètre

- Étude cas-témoins au Canada 512 patientes appariées à 513 témoins
- Si THS combiné en séquentiel > 3 ans OR = 1,49 (IC: 0,9- 2,4)
- Si Estrogènes seuls OR = 4,12 (IC: 2,21- 7,71)

Jain, J Clin Epidemiol 2000, 4: 385-391

THS et cancers gynécologiques: étude WHI

- Étude randomisée ECE + MPA versus placebo, résultats à 5,6 ans de suivi:
- 58 cancers de l'endomètre apparus
 - HR = 0,81 (0,48-1,36)
- 32 cancers de l'ovaire apparus
 - HR = 1,58 (0,77-3,24)

THS et cancer de l'endomètre: étude MWS

- 716 738 femmes, suivi moyen de 3,4 ans, 1320 cancers de l'endomètre diagnostiqués
 - Estrogènes seuls: RR = 1,45 (1,02-2,06)
 - Tibolone: RR = 1,79 (1,43-2,25)
 - E+P combinés continus: RR = 0,71 (0,56-0,90)
 - E+P combinés séquentiels: RR = 1,05 (0,91-1,22)
- Plus le nombre de jours de prise de progestatif est important plus l'effet « protecteur » est net

THS et cancer de l'endomètre

- Étude du NIH: 73 000 femmes âgées de 50 à 71 ans suivies à partir de 1995 jusqu'en 2000
- 433 cancers de l'endomètre apparus
 - E + P 10 à 14 j par cycle, RR = 0,74 (0,39-1,40)
 - E + P > 20 j par cycle, RR = 0,80 (0,55-1,15)
 - E + P > 5ans
 - traitement séquentiel RR = 0,79 (0,38-1,66)
 - traitement continu RR = 0,85 (0,53-1,36)

Progestatifs, cancer de l'endomètre et cancer du sein (Pike et Ross) 1

- Les estrogènes augmentent le risque de cancer de l'endomètre de 120% par 5 ans d'utilisation
- Les estrogènes augmentent le risque de cancer du sein de 10% par 5 ans d'utilisation
- Les progestatifs sont proposés en séquentiels (7 à 10 jours par mois) ou en continu pour réduire le risque endométrial quid au niveau des seins?

Progestatifs, cancer de l'endomètre et cancer du sein (Pike et Ross) 2

- 2 études cas-témoins à Los Angeles
 - Pas d'élévation du cancer de l'endomètre en cas de traitements combinés continus ou séquentiels si le progestatif est administré 10 jours par mois, risque augmenté s'il n'est donné que 7 jours
 - 24 % d'élévation du risque de cancer du sein en cas de traitements combinés (212 fois plus important que sous estrogènes seuls)

Progestatifs, cancer de l'endomètre et cancer du sein (Pike et Ross) 3

- Il faut administrer les progestatifs de façon à ce qu'ils aient le moins d'effet possible sur les seins
- voie vaginale ou administration directe au niveau de l'endomètre
- sinon 10 jours de progestatifs tous les 3 ou 4 mois
- Essais à mener

Étude E3N

- 219 cancers de l'endomètre apparus parmi 66 324 femmes ménopausées
- 8,8 ans de moyenne de suivi
 - Estrogènes seuls: HR = 2,22 (1, 23-4,01)
 - Estrogènes + progestérone: HR = 1,8 (1,22-2,68)
 - Estrogènes + dydrogestérone: HR = 0,77 (0,42-1,40)
 - Estrogènes + (nor)pregnanes: HR = 0,78 (0,50-1,22)
 - Estrogènes + norstéroïdes: HR = 1,16 (0,50-2,68)

THM et cancer de l'endomètre

- Les estrogènes administrés seuls augmentent le risque de développer un cancer de l'endomètre
- Les progestatifs réduisent ce risque
- La durée de prescription du progestatif semble devoir être supérieure à 10 jours
- La progestérone naturelle semble moins « protectrice »

THSM et cancer du col

- Étude cas témoins: 645 femmes avec un cancer du col versus 749 témoins
- RR = 0,5 (0,3-0,8)
- Le risque diminue avec la durée
- L'effet protecteur éventuel est plus marqué si le traitement est débuté avant 50 ans et persiste plus de dix ans

Traitement substitutif de la ménopause et cancer de l'ovaire

Tzonov A.

Eur J Cancer Clin Oncol, 1984, 20 N° 8; 1045-1052.

Pas d'association significative entre traitement par estrogène et cancer de l'ovaire

La Vecchia C.

JNCI, 1982, 69 ; 1207

Pas d'association significative entre traitement par estrogène et cancer de l'ovaire

Weiss N. J

JNCI, 1982, 68, 95-98.

(sauf, peut-être pour les tumeurs endométrioïdes)

Cramer D.

JNCI 1983, 71, 711-716

Risque relatif augmenté 1,56 (0,85 – 2,87) surtout pour cancers endométrioïdes et à cellules claires

Traitement substitutif de la ménopause et cancer de l'ovaire

Hildreth N.

Am J Epidemiol, 1981,
114 : 398 - 407.

Pas d'augmentation du risque

RR : 0,9 (0,5 – 1,6)

Hartage P.

Am J Epidemiol, 1988,
127 : 990 – 998

Risque diminué en cas de prise
d'estrogène RR : 0,6 (0,4 – 0,8)
pas d'élévation significative en
fonction du type histologique

Smith E.

JNCI, 1984, 73 :
371-376

Risque diminué en cas
d'utilisation d'estrogène
RR : 0,44 (0,23 – 0,84)

THSM et cancer de l'ovaire

- Étude cas-témoins 491 cancers de l'ovaire appariés à 741 témoins: pas d'élévation du risque démontrée : **OR = 0,85 (0,62-1,2)**
- cystadénocarcinome séreux : **RR = 1,2 (0,8-1,7)** à cellules claires : **RR = 1,1 (0,4-3,4)**, endométrioides : **RR = 0,4 (0,2-1,2)**
- Pas de risque majoré en fonction de la durée : **< 5 ans : RR = 0,8 ; 5-9 ans : 0,6 ; > 10 ans : 0,6**

Hempling Obstet gynecol 1997, 90: 641-2

THSM et cancer de l'ovaire méta analyse

- Publications de langue anglaise de 1966 à 1997
- 9 études retenues
- Petite augmentation du risque observée :
OR = 1,15 (1,05-1,27) se majorant pour une utilisation de plus de dix ans : OR = 1,27 (1-1,61)
- Études à poursuivre

THSM, durée et cancer de l'ovaire

études	durée	RR	IC
Cramer 1982	> 5 ans	2,83	0,87-9,26
Hartge 1988	≥ 30 m	0,4	0,2-0,7
Kaufman 1989	≥ 10 ans	1,6	0,8-3,2
Whittemore			
1992	≥ 15 ans	1,5	0,77-3,1
1)	≥ 15 ans	0,48	0,17-1,3
2)			
Rodriguez 1995	≥ 11 ans	1,71	1,06-2,77
Hempling 1997	> 10 ans	0,6	0,3-1,4

THSM et cancer de l'ovaire

- Quatre études européennes regroupées :
1470 cancers de l'ovaire et 3271 témoins :
OR = 1,71 (1,30 - 2,25)
- Disparition du risque à l'arrêt : effet promoteur
- Les auteurs soulignent la possibilité d'une constatation pouvant être liée au hasard ou à la sélection de populations à risque

THS et cancer de l'ovaire

- Méta-analyse de 15 études cas témoins
- OR = 1,1 (IC: 0,9- 1,3)
- Pas d'effet dose , ni d'effet durée observés
- Pas de différence retrouvée en fonction des sous groupes analysés

Coughlin SS, J clin epidemiol 2000; 53 (4): 367-375

THS et Cancer de l'ovaire

- 655 femmes atteintes appariées à 3899 témoins
- Estrogènes seuls: **OR = 1,43** (1,02-2)
- Estrogènes + progestatifs en administration séquentielle: **OR = 1,54** (1,15-2,05)
- Estrogènes + progestatifs en administration continue: **OR = 1,02** (0,73-1,43)

THS et cancer de l'ovaire

- Étude cas témoins, 329 cancers de l'ovaire apparus dans une cohorte de 44 241 femmes
- **Estrogènes seuls: RR = 1,6 (1,2-2)**, le risque augmentant avec la durée du traitement (7% par année d'utilisation)
- **Estrogènes + progestatifs: RR = 1,1 (0,64-1,7)**, pas d'effet durée ($p = 0,3$)

THS et cancer de l'ovaire

- Étude cas/témoins (484/926) aux USA
- Pas d'association retrouvée que ce soit avec:
 - Les estrogènes conjugués équins
 - Les estrogènes autres
 - Les associations estro-progestatives
- Le risque semble moindre pour les estrogènes « autres » en cas d'hystérectomie OR = 0,17 (0,04-0,82)

THM et cancer gynécologiques: WHI

- 16 608 femmes ménopausées recrutées entre Septembre 1993 and Octobre 1998 (suivi moyen: 5.6 ans) randomisées entre 0.625 mg d'ECE + 2.5 mg de MPA (n = 8506) ou placebo (n = 8102)
- 32 cas de cancers de l'ovaire et 58 cas cancers de l'endomètre, , 13 cas de cancer du col, et 7 d'autres cancers gynécologiques
- HR cancer de l'ovaire: 1,58 (0,77-3,24)
- HR cancer de l'endomètre: 0,81 (0,48-1,36)

THM et cancer de l'ovaire: une méta-analyse

- 54 études recensées, 24 exclues
- 8 études de cohorte et 19 études cas-témoins prises en compte
 - Études de cohorte: RR = 1,24 (1,15-1,34)
 - Études cas-témoins: RR= 1,19 (1,02-1,40)
- Le risque semble plus important sous estrogènes seuls que sous estro-progestatifs (études cas/témoins OR = 1,19 (1,01-1,40) versus 1,01 (0,83-1,22))
- Pas d'effet durée mis en évidence
- Le risque n'est augmenté qu'en cours d'utilisation

THM et cancer de l'ovaire: méta-analyses

Études	N	OR	IC, p
Whittemore A 1992	12	0,9	p= 0,37
Garg PP 1998	10	1,15	1,05-1,27
Coughlin SS 2000	15	1,1	0,9-1,3
Zhou B 2008	27	1,24 prospectives 1, 19 cas/témoins	1,15-1,34 1,02-1,40

Cancers gynécologiques et THS

- Données de la GPRD (UK General Practice Research Database)
- Comparaison entre les incidences des cancers du sein, de l'ovaire, de l'endomètre et du col entre les utilisatrices d'estradiol/dydrogestérone (ED), THS autres ou pas de THS
- 69 412 femmes , 4568 sous ED, 30 048 THS autre, 34 706 pas de THS
- Médiane de suivi 6 ans et 5,7 ans

Cancers gynécologiques et THS

- 1482 cancers observés (1261 cancers du sein, 86 cancers de l'ovaire, 77 cancers de l'endomètre et 58 cancers du col)
- Cancer du sein:
 - ED/ pas de THS: OR = 0,74 (0,54-1,01)
 - ED/ autres THS: OR = 0,76 (0,5-1,05)
- Cancer de l'ovaire, de l'endomètre et du col:
 - ED / pas de THS, ovaires: OR = 0,76 (0,16-3,63),
endomètre: OR = 0,98 (0,24- 3,96), col: OR =0,25
(0,03-2,17)

Conclusion

- Tous les THM ne sont pas identiques
- La dydrogestérone a un bon profil (sein/ endomètre)
- Les résultats par rapport au cancer de l'ovaire restent hétérogènes