

# RECOURS À L'HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE APRÈS UN TRAITEMENT CONTRE LE CANCER DU SEIN

Cette directive a été revue par le Comité sur les maladies du sein et approuvée par le comité exécutif et le Conseil de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

## AUTEUR PRINCIPAL

Robert Lea, MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

## COMITÉ SUR LES MALADIES DU SEIN

Robert Lea (président), MD, FRCSC, Halifax (N.-É.)

Ellen Bannister, MD, Summerhill (T.-N.)

Allison Case, MD, FRCSC, Saskatoon (Sask.)

Pierre Lévesque, MD, Rimouski (Québec)

Dianne Miller, MD, FRCSC, Vancouver (C.-B.)

Diane Provencher, MD, FRCSC, Montréal (Québec)

Vera Rosolovich, inf. aut., Winnipeg (Man.)

## Résumé

**Objectif :** Examiner la question du recours à l'hormonothérapie substitutive (HTS) après un traitement contre le cancer du sein.

**Options :** L'effet et le rôle des œstrogènes sur le cancer du sein.

**Résultats attendus :** Une amélioration de la santé et de la qualité de vie des femmes atteintes d'un cancer du sein.

**Valeurs :** Les références ont été recueillies à partir de recherches sur MEDLINE jusqu'à l'année 2002.

**Preuves :** Les niveaux de preuve et la qualité des recommandations précisés dans cette directive ont été déterminés à l'aide des critères décrits par le Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique.

**Avantages, préjudices et coûts :** Utilisation de l'information en vue d'évaluer correctement les risques et les avantages de l'HTS pour les femmes atteintes d'un cancer du sein.

## Recommandations :

1. Il n'a pas été démontré qu'une HTS, suivie après avoir reçu un traitement contre le cancer du sein, pouvait avoir un effet défavorable du point de vue de la récurrence du cancer et de la mortalité. (II-2B)
2. L'HTS demeure une option que les femmes ménopausées ayant déjà reçu un traitement contre le cancer du sein peuvent envisager. (II-2B)
3. Il faut attendre les résultats d'essais cliniques prospectifs et randomisés. (III-A)

**Validation :** Ces recommandations ont été examinées et revues par le Comité sur les maladies du sein de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada (SOGC) et approuvées par le comité exécutif et le Conseil de la SOGC.

## Mots clés

Hormone replacement therapy, breast cancer

**Parrainé par** la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

J Obstet Gynaecol Can, vol. 26, n° 1, 2004, p. 55-60.

## INTRODUCTION

Certes, l'incidence du cancer du sein augmente avec l'âge et 75 % des cas se produisent après l'âge de 50 ans<sup>1</sup>. Toutefois, chez un nombre de plus en plus grand de jeunes femmes atteintes d'un cancer du sein, des symptômes post-ménopausiques se manifestent à la suite d'un déficit ovarien imputable à la chimiothérapie<sup>2</sup>. Ces femmes peuvent voir apparaître des symptômes ménopausiques gênants et potentiellement invalidants, notamment des bouffées de chaleur, des troubles de l'humeur et du sommeil, des troubles de mémoire et des dysfonctions sexuelles<sup>3</sup>. Une ménopause précoce fait aussi augmenter le risque d'ostéoporose et de coronaropathie<sup>4</sup>. L'administration d'une hormonothérapie substitutive (HTS) soulage les symptômes ménopausiques et protège contre l'ostéoporose<sup>5</sup>. La réduction du risque de cancer du côlon est la plus forte chez celles qui prennent de l'œstrogène et on observe, chez toutes les utilisatrices, une tendance vers une réduction importante du risque avec l'augmentation du nombre d'années de prise d'œstrogène<sup>6</sup>.

Les niveaux de preuves et la qualité des recommandations précisés dans cette directive ont été déterminés à l'aide des

Les directives cliniques font état des percées récentes et des progrès cliniques et scientifiques à la date de publication de celles-ci et peuvent faire l'objet de modifications. Il ne faut pas interpréter l'information qui y figure comme l'imposition d'une procédure ou d'un mode de traitement exclusifs à suivre. Un établissement hospitalier est libre de dicter des modifications à apporter à ces opinions. En l'occurrence, il faut qu'il y ait documentation à l'appui de cet établissement. Aucune partie ne peut être reproduite sans une permission écrite de la SOGC.

critères décrits par le Groupe de travail canadien sur l'examen de santé périodique (Tableau 1)<sup>7</sup>.

### L'ŒSTROGÈNE ET LE RISQUE DE CANCER DU SEIN

Les études *in vitro* indiquent que les œstrogènes peuvent tenir le rôle d'agents de prolifération cellulaire, en agissant sur les sites promoteurs des gènes régulateurs des cellules<sup>8</sup>. Les œstrogènes peuvent stimuler la croissance des cellules mammaires cancéreuses dans une culture de tissus, mais, à de fortes doses, ils peuvent entraver cette croissance<sup>8</sup>. Cependant, rien ne prouve l'existence d'un effet carcinogène direct dû aux œstrogènes<sup>9</sup>. Un lien a été constaté entre la production endogène des hormones sexuelles féminines et l'apparition du cancer du sein, en raison du fait que le cancer du sein est 180 fois plus fréquent chez la femme que chez l'homme et que la majorité des facteurs de risque associés à une présence accrue du cancer du sein sont liés aux processus de la reproduction, notamment des premières règles précoces, une ménopause tardive, un premier enfant à un âge avancé et le fait d'être nullipare<sup>10</sup>.

Le tamoxifène, molécule non stéroïdienne ayant des effets anti-œstrogéniques sur le sein, réduit le risque de cancer du sein controlatéral chez les femmes présentant des antécédents de cancer du sein; il réduit également le risque de cancer du sein de 50 % chez les femmes qui présentent un risque élevé d'en être atteintes<sup>11</sup>.

Il a été démontré que l'ovariectomie prophylactique réduit le risque de cancer du sein<sup>12</sup>. Une étude prospective ran-

domisée a cependant indiqué que l'usage de l'HTS n'affectait pas la réduction du risque de cancer du sein, après une ovariectomie bilatérale, chez les femmes porteuses de mutations des gènes BRCA1<sup>13</sup>.

Une ré-analyse de 54 études épidémiologiques, portant sur les contraceptifs oraux (CO) et le cancer du sein, a constaté une légère augmentation de la probabilité relative d'un diagnostic de cancer du sein chez les femmes prenant des CO<sup>14</sup>. On a constaté un certain lien entre une probabilité accrue de cancer du sein et l'utilisation d'un CO à un âge précoce, avant la première grossesse<sup>14</sup>. Diagnostiqué chez des femmes prenant ou ayant pris des CO (jusqu'à 20 ans après l'utilisation d'un CO), il était plus probable que le cancer du sein demeurerait localisé dans les seins seulement, présenterait moins de métastases, serait cliniquement moins avancé et s'accompagnerait d'un taux de survie plus élevé que lorsqu'il était diagnostiqué chez des femmes n'ayant jamais utilisé de CO. Une étude récente a constaté une hausse du nombre de cancers du sein chez les utilisatrices de CO qui comptent une parente du premier degré qui en est ou en a été atteinte<sup>15</sup>.

On a aussi indiqué que la grossesse faisait augmenter temporairement la probabilité d'un diagnostic de cancer du sein après l'accouchement, mais que le risque connaissait une baisse par la suite<sup>16</sup>. Les femmes ayant eu une grossesse un ou deux ans avant le diagnostic d'un cancer du sein, ou celles qui sont enceintes au moment de ce diagnostic, ne semblent pas présenter un pronostic moins favorable que les femmes sans grossesse,

TABLEAU 1 ÉVALUATION DE LA QUALITÉ DES RÉSULTATS <sup>7</sup>	CLASSIFICATION DES RECOMMANDATIONS <sup>7</sup>
<p>Les recommandations de ce document ont été pondérées en utilisant les critères d'évaluation des résultats établis par le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.</p> <p>I : Résultats obtenus dans le cadre d'au moins un essai comparatif convenablement randomisé.</p> <p>II-1 : Résultats obtenus dans le cadre d'essais comparatifs non randomisés bien conçus.</p> <p>II-2 : Résultats obtenus dans le cadre d'études de cohortes (prospectives ou rétrospectives) ou d'études analytiques cas-témoins bien conçues, réalisées de préférence dans plus d'un centre ou par plus d'un groupe de recherche.</p> <p>II-3 : Résultats découlant de comparaisons entre différents moments ou différents lieux, ou selon qu'on a ou non recours à une intervention. Des résultats de première importance obtenus dans le cadre d'études non comparatives (par exemple, les résultats du traitement à la pénicilline, dans les années 1940) pourraient en outre figurer dans cette catégorie.</p> <p>III : Opinions exprimées par des sommités dans le domaine, fondées sur l'expérience clinique, études descriptives ou rapports de comités d'experts.</p>	<p>Les recommandations de ce document ont été adaptées de la méthode de classification décrite dans le Rapport du groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique.</p> <p>A. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>B. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation selon laquelle il faudrait s'intéresser expressément à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>C. On dispose de données insuffisantes pour appuyer l'inclusion ou l'exclusion de cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique, mais les recommandations peuvent reposer sur d'autres fondements.</p> <p>D. On dispose de données acceptables pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p> <p>E. On dispose de données suffisantes pour appuyer la recommandation de ne pas s'intéresser à cette affection dans le cadre d'un examen médical périodique.</p>

TABLEAU 2

**LE RISQUE DE CANCER DU SEIN ET L'HTS : RÉSULTATS DE LA RÉ-ANALYSE DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES PAR LE COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER (1997) ET PAR LE CONSENSUS CANADIEN SUR LA MÉNOPAUSE ET L'OSTÉOPOROSE<sup>21,22\*</sup>**

Facteur de risque	Cancers du sein diagnostiqués sur une période de 20 ans, chez des femmes âgées de 50 à 70 ans	Cancers du sein supplémentaires
N'ayant jamais suivi d'HTS	45/1 000	—
>5 ans d'utilisation d'une HTS	47/1 000	2/1 000
>10 ans d'utilisation d'une HTS	51/1 000	6/1 000
>15 ans d'utilisation d'une HTS	57/1 000	12/1 000
Ménopause tardive (60 ans)	59/1 000	14/1 000
Alcool (2 boissons alcooliques/jour)	72/1 000	27/1 000
Absence d'exercice physique quotidien	72/1 000	27/1 000
Gain pondéral (>20 kg)	90/1 000	45/1 000

\*Données tirées de V. Beral et du Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer<sup>21</sup>. Ce tableau est inspiré du tableau I de Béliisle et Derzko, *Hormone Replacement Therapy and Cancer*<sup>22</sup>, et est présenté avec la permission de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

lorsque les sujets sont appariés en fonction du stade du cancer et de l'âge<sup>17</sup>. On a constaté un taux de mortalité accru imputable au cancer du sein, lorsque celui-ci était diagnostiqué pendant la grossesse de femmes jeunes (de 20 à 29 ans)<sup>18</sup>. Les femmes qui ont une grossesse après le traitement d'un cancer du sein présentent un pronostic semblable ou même amélioré par rapport à celles qui y survivent, mais n'ont pas de grossesse par la suite<sup>19</sup>. On peut trouver plus de renseignements sur cette question dans la directive intitulée *Cancer du sein, grossesse et allaitement*, rédigée par le Comité sur les maladies du sein de la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada<sup>20</sup>.

Une ré-analyse des données particulières tirées de 51 études épidémiologiques a démontré que la probabilité d'un diagnostic de cancer du sein augmentait de 2,3 % par année d'utilisation de l'HTS<sup>21</sup>. Pour chaque année de retard de la ménopause, on a constaté une hausse comparable de la probabilité, soit 2,8 %<sup>21</sup>. Le Tableau 2 présente le nombre de cas supplémentaires de cancer du sein liés à des facteurs de risque au-delà du risque de base<sup>21,22</sup>.

Après 5,2 ans, l'essai WHI (*Women's Health Initiative*) a observé une hausse de 26 % (38 cas contre 30 par 10 000 personnes-années) du nombre de cas de cancers du sein envahissants chez les sujets suivant une hormonothérapie œstro-progestative, soit un chiffre atteignant presque un niveau de signification statistique nominale. On n'a observé aucune différence notable quant aux cancers du sein *in situ*. La branche de l'essai WHI où les sujets prennent de l'œstrogène seul se poursuit<sup>23</sup>.

Dans l'étude HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), on n'a observé aucune différence importante entre les traitements utilisés quant aux taux de cancer du sein; toutefois, cette étude manquait de puissance<sup>24</sup>.

Le *Breast Cancer Demonstration Project*<sup>25</sup> a déclaré que le risque relatif (RR) d'apparition d'un cancer du sein lié à l'hormonothérapie œstro-progestative (RR = 1,3) était plus élevé que celui qui est lié à l'œstrogène seul (RR = 1,1). Ce rapport sur le cancer du sein se fondait, de manière rétrospective, sur une base de données des résultats de mammographies de dépistage, mais le seul point statistiquement significatif sur lequel s'appuyait la conclusion de l'article n'était fondé que sur 22 cas. Une étude cas-témoins<sup>26</sup> a constaté des tendances intéressantes, mais non statistiquement significatives, vers un risque relatif moindre lié à l'association continue, plutôt qu'intermittente, d'un progestatif. Toutefois, cette conclusion positive ne se fondait que sur 20 cas.

Dans une analyse des sujets retenus au début de l'essai WHI, on a constaté que les cancers du sein diagnostiqués chez les sujets traités au moyen d'une association œstro-progestative étaient semblables quant à l'histologie et au degré, mais qu'ils étaient plus gros et à un stade plus avancé, par comparaison avec ceux qui ont été diagnostiqués chez les femmes prenant un placebo<sup>27</sup>. Après un an, le pourcentage de femmes présentant des résultats mammographiques anormaux était considérablement plus élevé chez celles suivant une HTS œstro-progestative que dans le groupe placebo; cette différence s'est maintenue pendant toute la durée de l'étude<sup>27</sup>.

Les femmes utilisant une œstrogénothérapie non compensée (OTS), c'est-à-dire exclusivement une OTS, même pendant 25 ans ou plus, ne présentaient aucune augmentation sensible du risque de cancer du sein<sup>28</sup>. Toutefois, la méta-analyse menée par le Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer a constaté que les femmes qui suivaient une OTS depuis 5 ans ou plus, au moment de l'étude, présentaient un risque de cancer du sein 1,34 fois plus élevé<sup>21</sup>. Cependant,

la portée de cette méta-analyse était réduite, en raison du fait que les chercheurs ne disposaient de données sur le type d'HTS utilisé que pour 39 % des participantes à l'étude; de plus cette analyse ne portait pas uniquement sur des femmes utilisant une OTS à l'exclusion de tout autre type d'HTS. Ainsi, il se peut que certains des résultats observés aient été attribuables au fait que certains sujets suivaient une OTS, alors que d'autres prenaient une association œstro-progestative.

De plus en plus de preuves confirment que l'ajout d'un progestatif à l'HTS fait augmenter le risque de cancer du sein. Cet effet défavorable semble se manifester après quelques années d'utilisation d'HTS combinée et son importance paraît semblable, quel que soit le type d'HTS utilisé (continu ou intermittent)<sup>28</sup>.

### L'HTS ET LE CANCER DU SEIN

Une femme qui envisage de suivre une HTS, après avoir été traitée pour un cancer du sein, doit être mise au courant de la probabilité de récurrence avec le temps. Les données obtenues par l'*Eastern Cooperative Oncology Group* ont montré que les femmes présentant des ganglions axillaires positifs avaient un risque très élevé de récurrence de la première à la seconde année, mais que ce risque diminuait progressivement entre la quatrième et la cinquième année. Le risque annuel de récurrence était de 5 %, même jusqu'après neuf ans. Toutefois, le risque annuel a connu une baisse pouvant même atteindre 0 %, après cinq ans, chez les femmes dont les ganglions étaient négatifs<sup>29</sup>.

Canney et Hatton<sup>30</sup> ont mené une enquête dans le cadre

de laquelle ils ont utilisé la *Greene Climacteric Scale*, auprès de 108 femmes traitées avec succès pour un cancer du sein, afin de découvrir l'importance des symptômes ménopausiques chez celles-ci. Au cours de la première année de traitement, 70 % des femmes ont éprouvé des symptômes ménopausiques et, globalement, 60 % des participantes ont été affectées. Le défi auquel les médecins traitant des femmes atteintes d'un cancer du sein font face est de mettre au point des traitements qui réduisent non seulement le risque de récurrence des tumeurs, mais aussi les risques de maladies cardio-vasculaires et d'ostéoporose, tout en préservant la qualité de vie.

Le cancer du sein est courant et, pour un petit nombre de femmes, les symptômes ménopausiques sont si graves qu'elles préfèrent suivre une HTS pour améliorer leur qualité de vie même si, théoriquement, ce traitement comporte des risques. Il est donc important de leur fournir l'information dont nous disposons à l'heure actuelle, afin de permettre aux patientes qui survivent à un cancer du sein de faire un choix éclairé sur le recours à l'HTS. Toutes les études menées jusqu'ici ont été soit des études ouvertes, soit des études cas-témoins ou de cohortes; il nous faut maintenant un vaste essai clinique randomisé et à double insu. En Europe, on mène en ce moment l'essai HABITS (*Hormonal Replacement Study after Breast Cancer: Is It Safe?*), étude randomisée comprenant 1 300 femmes; des études pilotes sont également menées en Grande-Bretagne et aux États-Unis. En dépit des limites inhérentes aux données rétrospectives, les résultats de la majorité des études indiquent que l'HTS, suivie après un traitement contre le cancer du sein,

TABLEAU 3			
UTILISATION DE L'HTS PAR LES FEMMES ATTEINTES D'UN CANCER DU SEIN*			
Référence	Femmes par traitement	Femmes ayant une récurrence : RR (%)	N <sup>bre</sup> de décès (%)
Eden <sup>32</sup>	90 avec HTS 180 sans HTS	6/90 (7) 31/180 (19)	0/90 11/180 (6)
Vassilopoulou-Sellin <sup>33</sup>	38 avec HTS 280 sans HTS	1/38 (2,4) 20/280 (7)	0 0
Ursic-Vrscaj <sup>34</sup>	21 avec HTS 42 sans HTS	4/21 (19) 5/42 (12)	0 1/42 (2,4)
Brewster <sup>35</sup>	145 avec HTS	13 (9)	3 (2)
DiSaia <sup>31</sup>	155 avec HTS 446 sans HTS		7† 18†
Col <sup>36</sup>	214 avec HTS 623 sans HTS	17/214 (7,9) 66/623 (10,6)	
O'Meara <sup>37</sup>	916 avec HTS 3 356 sans HTS	16/916 (1,7) 101/3356 (3)	5/1050 59/3855
Beckmann <sup>38</sup>	64 avec HTS 121 sans HTS	6/64 (9) 17/121 (14)	4/64 (6) 15/121 (13)
*RR : risque relatif †après 10 ans			

n'influence pas défavorablement la récurrence du cancer et la mortalité.

Le Tableau 3 présente un survol de quelques-unes des dernières études cliniques<sup>31-38</sup> portant sur le pronostic du cancer du sein chez des survivantes de ce type de cancer, à qui l'on a prescrit une HTS. Aussi rudimentaires et sujettes à des biais de traitement que soient ces données, elles ne révèlent aucun lien entre l'HTS et un accroissement de la récurrence du cancer du sein. Une présentation de quatre cas isolés<sup>39</sup> de femmes atteintes d'un cancer du sein a indiqué que l'interruption de l'HTS avait mis fin à la progression d'une récurrence du cancer du sein. Un examen des études des deux dernières années révèle que l'HTS ne semble pas avoir un effet appréciable sur la récurrence du cancer du sein.

Au moyen de l'analyse de survie de Kaplan-Meier en ce qui a trait aux taux de survie prédits après 5 et 10 ans, DiSaia et ses collaborateurs<sup>31</sup> n'ont constaté aucun effet défavorable lié à l'utilisation de l'HTS consécutive à un cancer du sein. Col et ses collaborateurs<sup>36</sup> ont mené un examen systématique de la littérature médicale publiée avant le mois de mai 1999; ils ont ainsi calculé le risque relatif de récurrence du cancer du sein dans chaque étude. Leur analyse indique que l'HTS n'a aucun effet notable sur la récurrence du cancer du sein, mais ces résultats sont fondés sur des données d'observation sujettes à un certain nombre de biais. Une étude menée par le *Group Health Cooperative of Puget Sound*<sup>37</sup> a démontré que le taux de récurrence du cancer du sein était, chez celles qui avaient utilisé une HTS après leur diagnostic, de 17 par 1 000 femmes-années et, chez celles qui ne l'avaient pas fait, de 30 par 1 000 femmes-années. Les taux de mortalité imputables au cancer du sein étaient de 5 par 1 000 femmes-années chez les utilisatrices d'une HTS et de 15 par 1 000 femmes-années chez les non-utilisatrices. Les taux globaux de mortalité étaient de 16 par 1 000 femmes-années chez les utilisatrices d'une HTS et de 30 par 1 000 femmes-années chez les non-utilisatrices. Ces résultats semblent indiquer que l'HTS, suivie après un cancer du sein, n'a pas d'effet défavorable sur la récurrence et la mortalité. Dans une étude rétrospective, Beckmann et ses collaborateurs<sup>38</sup> ont observé une baisse des symptômes post-ménopausiques (surtout chez les femmes de moins de 50 ans) et un effet favorable sur la densité minérale osseuse chez les femmes qui ont eu recours à une HTS après un diagnostic de cancer du sein. Ils n'ont observé aucun effet appréciable sur la morbidité et la mortalité. Une analyse des études n'a révélé aucune différence entre les femmes ayant suivi une HTS et les autres patientes, pour ce qui était du stade des tumeurs, de l'implication des ganglions lymphatiques, de la métastase, du degré des tumeurs et du statut de réceptrice de stéroïdes. L'intervalle moyen entre le diagnostic de cancer du sein et le début de l'HTS était de 48 mois (écart : de 0 à 114 mois). Les taux relativement bas de récurrence et de décès observés n'étaient pas liés à un type d'HTS particulier, et une augmentation de

la dose ne s'accompagnait pas d'une hausse du risque relatif<sup>37</sup>.

Une question importante est de savoir si les œstrogènes entravent l'efficacité de la chimiothérapie cytotoxique chez les femmes atteintes d'un cancer du sein, et donc, s'ils affectent le pronostic de ce dernier. Le tamoxifène peut précipiter ou aggraver les symptômes vasomoteurs et vaginaux<sup>40</sup>. Dans l'essai *British Breast Cancer Prevention*, où l'on a utilisé le tamoxifène comme agent de prévention, on a administré une HTS aux femmes qui présentaient des bouffées de chaleur<sup>41</sup>. En traitement concomitant, l'HTS et le tamoxifène n'ont eu aucun effet défavorable<sup>42</sup>. Dans un essai randomisé<sup>43</sup> portant sur des femmes au stade avancé du cancer du sein, les œstrogènes d'appoint n'ont pas contrecarré les effets bénéfiques de la chimiothérapie. L'efficacité de la prise en charge du cancer du sein n'est pas affectée négativement par la présence d'œstrogènes à des concentrations considérablement plus élevées que celles que produisent les préparations d'HTS actuellement utilisées.

## CONCLUSIONS

Il faut repenser l'opinion selon laquelle les œstrogènes et l'œstrogénothérapie ont des effets nocifs sur le cancer du sein. À en juger par les connaissances actuelles, il faudra présenter une évaluation adéquate des risques et des avantages de l'HTS chez les femmes qui présentent des facteurs de risque de cancer du sein ou qui ont reçu un diagnostic de cancer du sein. Pour tirer une conclusion probante, il nous faudra attendre les résultats des essais cliniques prospectifs et randomisés actuellement en cours.

## RECOMMANDATIONS

- 1. Il n'a pas été démontré qu'une HTS, suivie après avoir reçu un traitement contre le cancer du sein, pouvait avoir un effet défavorable du point de vue de la récurrence du cancer et de la mortalité. (II-2B)**
- 2. L'HTS demeure une option que les femmes ménopausées ayant déjà reçu un traitement contre le cancer du sein peuvent envisager. (II-2B)**
- 3. Il faut attendre les résultats d'essais cliniques prospectifs et randomisés. (III-A)**

## RÉFÉRENCES

1. Kenemans P, Scheele F, Burger CW. « Hormone replacement therapy and breast cancer morbidity, mortality and recurrence », *Eur J Obs Gyn Reprod Biol*, vol. 71, n° 2, 1997, p. 199-203.
2. Bines J, Oleske DM, Cobleigh MA. « Ovarian function in premenopausal women treated with adjuvant chemotherapy for breast cancer », *J Clin Oncol*, vol. 14, 1996, p. 1718-29.
3. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH. « Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes towards estrogen replacement therapy », *J Clin Oncol*, vol. 13, 1995, p. 2737-44.
4. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. « Menopause and the risk of coronary heart disease in women », *N Engl J Med*, vol. 316, 1987, p. 1105-10.

5. Morrissey DR, Kirchner JT. « Management of the climacteric », *PostGrad Med*, vol. 108, 2000, p. 85–100.
6. Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. « Estrogen replacement therapy and the risk of fatal colo-rectal cancer in a prospective cohort of postmenopausal women », *J Natl Cancer Inst*, vol. 87, 1995, p. 517–23.
7. Woolf SH, Battista RN, Anderson GM, Logan AG, Eel W. *Groupe de travail canadien sur l'examen médical périodique*, Groupe Communication Canada, Ottawa, 1994, p.xlii.
8. Lippman M, Bolan G, Huff K. « The effects of estrogens and antiestrogens on hormone-responsive human breast cancer in long-term tissue culture », *Cancer Res*, vol. 36, 1976, p. 4595–601.
9. Beckmann MW, Niederacher D, Schnurch HG, Gusterson BA, Bender HG. « Multistep carcinogenesis of breast cancer and tumor heterogeneity », *J Mol Med*, vol. 75, 1997, p. 429–39.
10. Talamini R, Franceschi S, La Vecchia C, Negri E, Borsari L, Montella M et coll. « The role of reproductive and menstrual factors in cancer of the breast before and after menopause », *Eur J Cancer*, vol. 32, 1996, p. 303–10.
11. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. « Tamoxifen for early breast cancer. An overview of randomized trials », *Lancet*, vol. 351, 1998, p. 1451–67.
12. Parazzini F, Braga C, La Vecchia C, Negri E, Acerboni S, Franceschi S. « Hysterectomy oophorectomy in premenopause, and risk of breast cancer », *Obstet Gynecol*, vol. 90, 1997, p. 453–6.
13. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P, Cannon-Albright L et coll. « Breast cancer risk after bilateral oophorectomy in BRCA1 mutation carriers », *J Natl Cancer Inst*, vol. 91, 1999, p. 1475–9.
14. Beral V, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. « Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies », *Lancet*, vol. 347, 1996, p. 1713–27.
15. Grabrick DM, Hartmann LC, Cerhan JR, Vierkant RA, Therneau TM, Vachon CM et coll. « Risk of breast cancer with oral contraceptive use in women with a family history of breast cancer », *J Am Med Assoc*, vol. 284, 2000, p. 1791–8.
16. Lambe M, Hsieh C, Trichopoulos D, Ekboom A, Pavia M, Adami HO. « Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth », *N Eng J Med*, vol. 33, n° 1, 1994, p. 5–9.
17. von Schoultz E, Johansson H, Wilking N, Rutqvist LE. « Influence of prior and subsequent pregnancy on breast cancer prognosis », *J Clin Oncol*, vol. 13, 1995, p. 430–4.
18. Guinee VF, Olsson H, Moller T, Hess KR, Taylor SH, Fahey T et coll. « Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer », *Lancet*, vol. 343, 1994, p. 1587–9.
19. Marsden J, Sacks NM. « Hormone replacement therapy and breast cancer », *Endocr Relat Cancer*, vol. 3, 1996, p. 81–97.
20. Helewa M, Levesque P, Provencher D. « Cancer du sein, grossesse et allaitement », *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 24, n° 2, 2002, p. 164–71.
21. Beral V, Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. « Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer », *Lancet*, vol. 350, 1997, p. 1047–59.
22. Bélisle S, Derzko C. « Hormonothérapie substitutive et cancer ». Dans : « Consensus canadien sur la ménopause et l'ostéoporose », Rowe T (réd. en chef), Directives cliniques de la SOGC, n° 108 [octobre–décembre 2001], *J Obstet Gynaecol Can*, vol. 23, 2001, p. 1226–30.
23. Writing group for the Women's Health Initiative Investigators. « Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial », *J Am Med Assoc*, vol. 288, n° 3, 2002, p. 321–33.
24. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et coll. « Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group », *J Am Med Assoc*, vol. 208, 1998, p. 605–13.
25. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover. « Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk », *J Am Med Assoc*, vol. 283, 2000, p. 485–91. Erratum dans *J Am Med Assoc*, vol. 284, n° 20, 2000, p. 2597.
26. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. « Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin », *J Natl Cancer Inst*, vol. 4, 2000, p. 328–32.
27. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D et coll. « Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial », *J Am Med Assoc*, vol. 289, n° 24, 2003, p. 3242–53.
28. Li CI, Malone KE, Porter PL, Weiss NS, Tang M-TC, Cushing-Haugen KL et coll. « Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cancer », *J Am Med Assoc*, vol. 289, n° 24, 2003, p. 3254–63.
29. Saphner T, Tormey DC, Gray R. « Annual hazard rates of recurrence for breast cancer after primary therapy », *J Clin Oncol*, vol. 14, 1996, p. 2738–46.
30. Canney PA, Hatton MF. « The prevalence of menopausal symptoms in patients treated for breast cancer », *Clin Oncol*, vol. 6, 1994, p. 297–8.
31. DiSaia PJ, Brewster WR, Ziogas A, Anton-Culver H. « Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis », *Am J Clin Oncol*, vol. 23, n° 6, 2000, p. 541–5.
32. Eden JA, Bush T, Nand S, Wren BG. « A case-control study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer », *Menopause*, vol. 2, n° 2, 1995, p. 67–72.
33. Vassilopoulou-Sellin R, Asmar L, Hortobagyi GN, Klein MJ, McNeese M, Singletary SE et coll. « Estrogen replacement therapy after localized breast cancer: clinical outcome of 319 followed prospectively », *Clin Oncol*, vol. 17, 1999, p. 1482–7.
34. Ursic-Vrscaj M, Bebar S. « A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment », *Eur J Surg Oncol*, vol. 25, 1999, p. 146–51.
35. Brewster WR, DiSaia PJ, Grosen EA, McGonigle KF, Kuykendall JL, Creasman WT. « An experience with estrogen replacement therapy in breast cancer survivors », *Int J Fertil*, vol. 44, 1999, p. 186–92.
36. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. « Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review and quantitative assessment of risk », *J Clin Oncol*, vol. 19, n° 8, 2001, p. 2357–63.
37. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. « Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality », *J Natl Cancer Inst*, vol. 93, n° 10, 2001, p. 754–62.
38. Beckmann MW, Jap D, Djahansouzi S, Nestle-Kramling C, Kuschel B, Dall P et coll. « Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates », *Oncology*, vol. 60, 2001, p. 199–206.
39. Dhodapkar MV, Ingle JN, Ahmann DL. « Estrogen replacement therapy withdrawal and regression of metastatic breast cancer », *Cancer*, vol. 75, 1995, p. 43–6.
40. Cobleigh MA. « Hormone replacement therapy and nonhormonal control of menopausal symptoms in breast cancer survivors », *Cancer Treat Res*, vol. 94, 1998, p. 209–30.
41. Powles TJ, Hickish T, Casey S, O'Brien M. « Hormone replacement after breast cancer », *Lancet*, vol. 342, 1993, p. 60–1.
42. Powles TJ. « Tamoxifen and oestrogen replacement », *Lancet*, vol. 336, n° 8706, 1990, p. 48.
43. Horn Y, Walach N, Pavlotsky A, Barak F, Benz C. « Randomized study comparing chemotherapy with and without estrogen priming in advanced breast cancer », *Int J Oncol*, vol. 4, 1994, p. 499–501.