

THM après cancer du sein interdit ou nuancé ?

Docteur Christian Jamin

Paris

Lien d'intérêt sur ce thème aucun

Généralités

- Cancer du sein le plus fréquent des cancers chez la femme
- Pronostic nettement amélioré depuis 30 ans
- Survie 87 % si cancer découvert entre 40 et 60 ans
- Entre 75 et 86% auront au moins un symptôme climatérique
DOUBLE PEINE augmenté par les antiestrogènes
- La majorité des femmes ayant un cancer du sein découvert à un stade précoce seront guérie par la chirurgie seule
- Mais la mortalité globale a été divisée par deux entre 1985 et 2017 du fait diagnostic plus précoce (signification de précoce?)
- amélioration de la chirurgie et de la radiothérapie mais aussi l'apport du tamoxifène, inhibiteurs de l'aromatase mais aussi taxanes anti HER2

Les bénéfices du THM ne sont plus à prouver:

- Amélioration de la qualité de vie: BdC, douleurs diffuses, insomnies...
- Prévention cardio vasculaire
- Prévention ostéoporose +++
- Prévention de la sarcopénie
- Qualité des rapports sexuels sècheresse vaginale traitement local ou systémique

Conséquences souvent plus importantes après cancer du sein:

ménopause plus précoce et plus intense, traitements du cancer du sein par anti estrogènes...

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme touchera une femme/8

Souvent longue espérance de vie

- **Interdiction aux femmes ayant eu un cancer du sein**
- DOUBLE PEINE?

Le risque mammaire n'est pas uniquement
estrogénique: les promoteurs du cancer du sein
sont probablement multiples

- Estrogènes
- Progestatifs
- Insuline
- Tissu adipeux : adipocytokines
-

Inter-relations entre chacun d'entre eux

**L'exposition hormonale doit être interprétée dans un contexte
métabolique global.**

Rappels WHI / E3N

Situation	Effet observé	Etude
THM <u>estro-progestatif</u>	<u>Augmentation</u> du risque de cancer du sein	WHI
<u>Estrogènes seuls</u> chez femmes hystérectomisées	<u>Diminution</u> du risque observée	WHI
Estrogènes + progestérone naturelle	<u>Pas d'augmentation observée</u>	E3N
Estradiol et insuline élevés	<u>Valeur prédictive</u> du risque mammaire	WHI observationnelle

La différence entre progestérone et progestatifs , sédentarité et activité physique, diabète de type 2 suivant le traitement, tient à l'insulino résistance?

Jamin Gynecol Obstet Fertil. 2010;38:1-3.

Syndrome métabolique: un cofacteur du risque oncologique

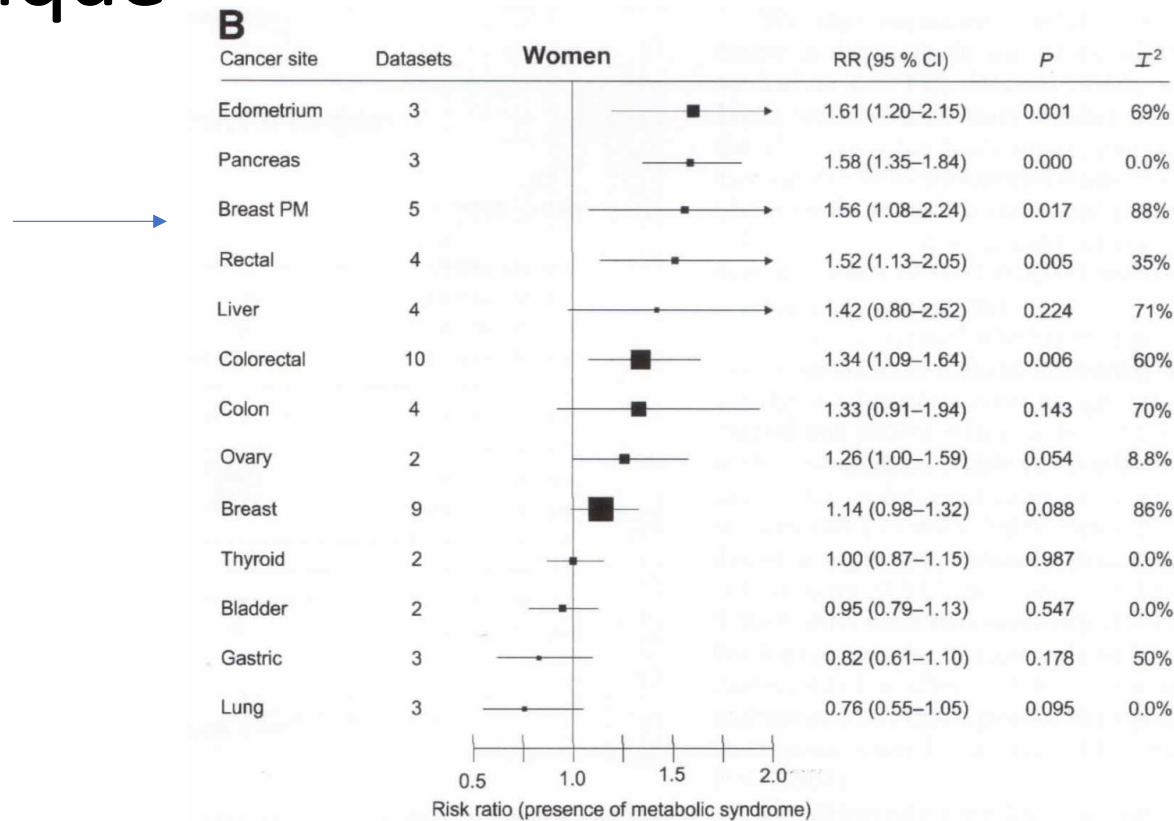
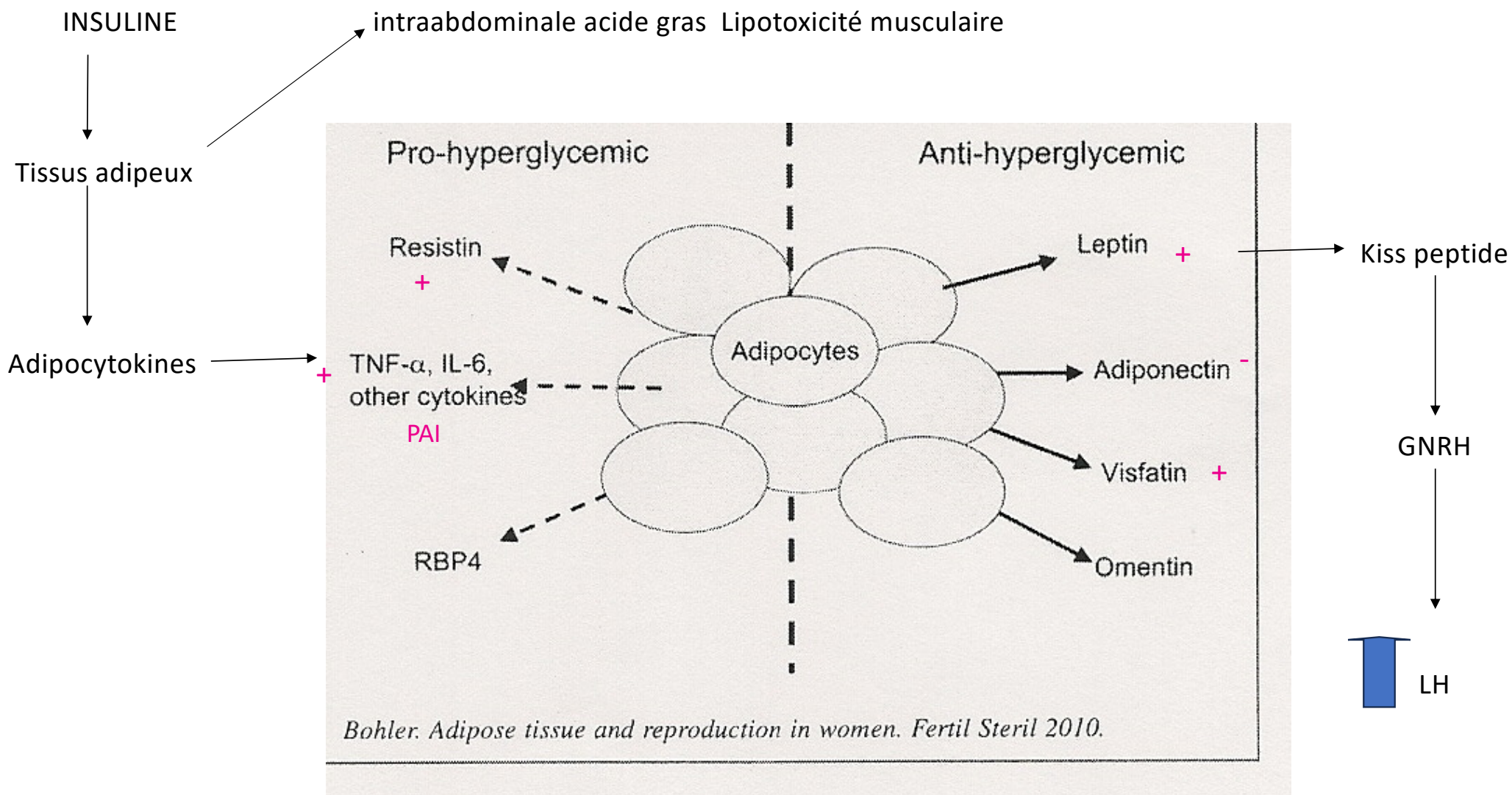


Figure 1—Summary risk estimates by cancer sites in men (A) and in women (B).



D'après Bohler Fertil Steril 2010;94:795-825

Les traitements hormonaux de la ménopause

Traitements vaginaux locaux:

- Estrogènes divers
- DHEA

Traitements systémiques:

- Risques potentiels de second cancer, perte d'efficacité des traitements, modification de l'évolution et/ou de la mortalité ou récurrence du cancer ultérieur
- Estrogènes seuls, estroprogestatif, estroprogestérone, androgènes DHEA
- Interactions avec anti estrogènes (tamox) ou inhibiteurs de la synthèse (inhibiteurs de l'aromatase)

Femmes BRCA ovariectomisées: un cas particulier

- Étude rétrospective 919 femmes ovariectomisées bilatérales porteuses BRCA1 n=496 et BRCA2 n=423 versus non utilisatrices n=538
- Pas d'augmentation du risque de cancer du sein
- Diminution du risque de cancer du sein sous estrogènes seuls BRCA1 diminution par année d'utilisation 0,87 (0,77-0,98)
- Pas d'augmentation du risque sous estroprogestatifs BRCA1 et 2 HR=1,06(0,67-1,68)

Après ovariectomie prophylactique, le THM peut être proposé pour éviter les conséquences d'une ménopause précoce.

Traitement systémique après canalaire in situ

réunion de consensus

Si **ER-** :

- Pas d'augmentation ni diminution du risque de récurrence sous
estrogènes seuls
- Augmentation des récurrences si association à un **progestatif artificiel**
- Pas d'augmentation si progestérone bio identique

Si **ER+** :

- Augmentation de la progression et rechutes

Après cancer invasif du sein

Que nous apprennent les essais cliniques?

- HABITS
- Stockholm
- LIBERATE
- Données selon le statut ER

HABITS: le signal d'alerte historique

Essai randomisé scandinave évaluant le THM après cancer du sein.

Résultat principal:

- 434 femmes randomisés
- Suivi moyen: 2,1 ans
- Nouveau cancer du sein:
 - 26 cas dans le groupe THM
 - 7 cas dans le groupe sans THM

Conséquences:

L'essai a été interrompu prématurément en raison d'un risque jugé inacceptable.

Etude Vassilopoulou 2002

- N=77 traitées par ECE **ER-**
- Pas d'augmentation des récidives

Cancer. 2002;95(9):1817-26

Etude Stockholm 2013

- Étude randomisées n=378 57% ER+
- THM avec ou sans progestatif
- Suivi 10 ans pas de différence de mortalité entre les patientes avec ou sans THM
- Plus de récidives dans le groupe THM HR 3,6 (1,2-10,9)

Europe J Cancer. 2013;49(1):52-9

Etude Liberate 2007

- 3098 patientes 71% ER+
- Livial versus placebo en double aveugle
- HR 1,4(1,14-1,7) p=0,0009 si **ER+**
- Pas d'augmentation des récurrences si **ER-**
- T > 2 cm : 48%
- N+ : 58%
- 78% avec des récepteurs connus: **79% RE +, 66% RP + et 61% RE+ RP+**

Livial est un dérivé nortestostérone

Kenemans Lancet Oncol. 2009;10:135-46

Pourquoi l'interprétation reste difficile?

Les études disponibles sont hétérogènes:

- Types de THM différents;
- Patientes ER+ et ER- parfois mélangées;
- Traitements oncologiques différents;
- Durées de suivis variables;
- Poids important de HABITS et LIBERATE;
- Pas de prise en compte des effets métabolique des tHM

Un débat non totalement clos !

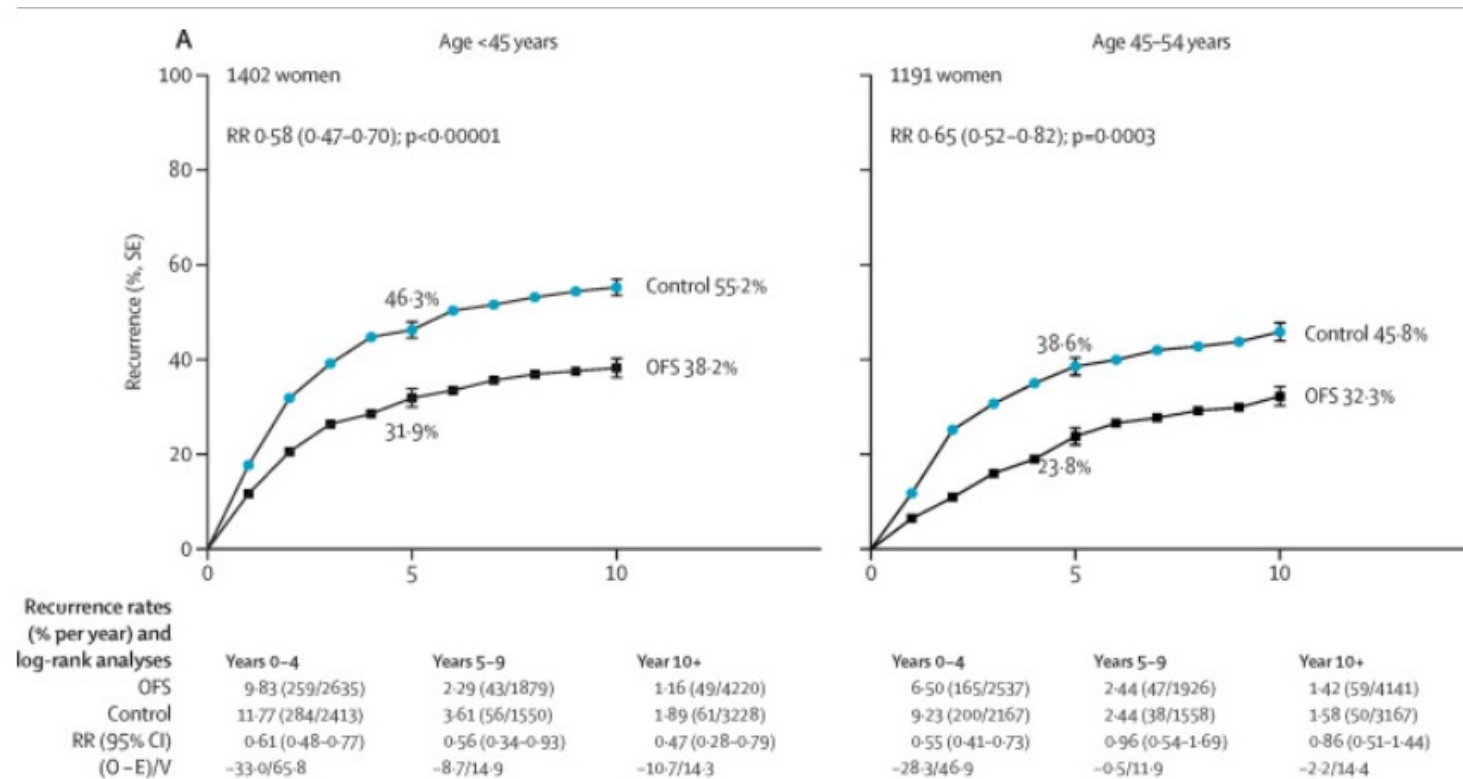
- 35 études du THM après cancer du sein ont été publiées entre 1980 et 2013 et 20 revues de ces études entre 1994 et 2021, aucune de ces études ne montre une augmentation de la mortalité par cancer du sein associé au THM.
- Les récurrences ont surtout été locales ou contralatérales
- Nombre de récurrences faible, 22 cas dans HABITS
- Amélioration de la qualité de vie de très nombreuses femmes.

Suppression ovarienne ER+

- La suppression ovarienne fait partie des armes contre le cancer du sein depuis 100 ans
- Chirurgie radiothérapie en 1992 diminution significative des récives et de la mortalité chez les femmes pré-ménopausées équivalente au tamoxifène et à la chimiothérapie
- Plus récemment, méta analyse analogues du LHRH pour mise au repos de l'ovaire si femmes non ménopausées après chimiothérapie,
soit associés aux inhibiteurs de l'aromatases réservés aux femmes a fort risque de récive sans tamoxifène RR 0,61 (0,52-0,71)
suppression ovarienne + tamox versus tamoxifène seul (0,79 (0,70-0,91)
idem pour la mortalité chez les femmes <45 ans

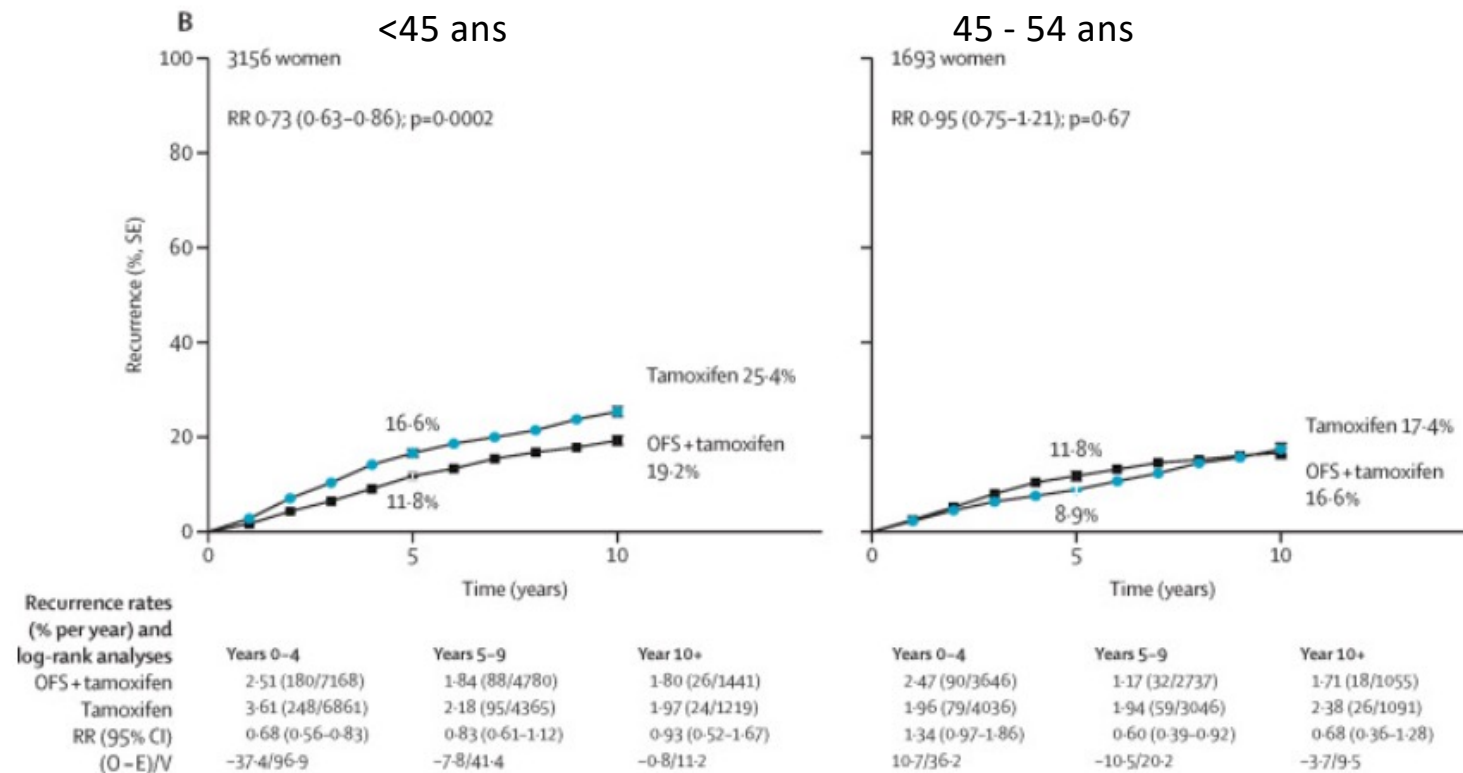
EBTTTCG Lancet2026(1699-711)

Sans tamoxifène: la suppression ovarienne réduit les récurrences



Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)*
Lancet 2026; 407: 1699-711

Sous tamoxifène: bénéfice additionnel de la suppression ovarienne



*Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)**
Lancet 2026; 407: 1699–711

Après cancers ER+: une logique thérapeutique opposée au THM

- L'utilisation de suppression de la production (inhibiteurs de l'aromatase) + blocage du récepteur (tamox) diminue la rechute et la mortalité de 40%
- Aux prix des risques associés: ostéoporose IR, cataracte, TEV tamox, cancer de l'endomètre Tamox risque cardio vasculaire IR amélioré sous Tamox
- Syndrome climatérique: Bdc plus intense sous tamox plus fréquentes sous IR
- Réduction de 40% à 24% de la mortalité

Après cancer ER- : profil plus favorable au THM

- Pas d'augmentation des récidives ni d'apparition d'un second cancer (haute qualité)
- Traitement estrogénique seul: diminution potentielle des récidives et d'un second cancer (basse qualité)
- Pas d'amélioration des récidives et second cancer si anti estrogènes (haute qualité)
- Si récidive ou nouveau cancer ER+ augmentation sous traitement combiné avec progestatif artificiel. Risque plus faible si progestérone bio identique versus progestatifs artificiels.

- Le bénéfice / risque est une composante
- Hormones risque métabolique
- La survie et récurrence après cancer du sein par l'utilisation des GLPI ou metformine chez les femmes en surpoids ou diabète type 2
n=841831; suivi 10 ans
- Surpoids Mortalité 0,35 (0,21-0,58) sans récurrence 0,44 (0,30-0,64)
- Diabétiques T2 mortalité 0,09 (0,06-0,15)

Traitement hormonal local

Une question différente du THM systémique

- Absorption systémique faible
- Indication ciblée sur le syndrome génito-urinaire
- Données globalement rassurantes
- Prudence spécifique sous inhibiteurs de l'aromatase ?

Estrogènes locaux

- Pas d'études de niveau 1
- Absorption minime
- Pas d'augmentation de l'incidence des cancers du sein
- Les études observationnelles ne montrent pas d'effets délétère d'un traitement estrogénique local chez les femmes sous tamoxifène ou IA
- Pas d'augmentation des récurrences ni de la mortalité y compris si ER+ avec ou sans antiestrogènes

Conclusions

1. Le THM après cancer du sein ne doit pas être discuté comme une situation unique.
2. Le statut ER est déterminant.
3. Après cancer ER+, le THM systémique reste contre-indiqué.
4. Après cancer ER-, la discussion peut être plus individualisée.
5. Les traitements vaginaux locaux sont globalement rassurants, avec prudence sous inhibiteurs de l'aromatase ?
6. La décision doit intégrer quasi uniquement chez les femmes ER- : le risque oncologique (non validé), les bénéfices médicaux du THM et la qualité de vie à ne pas négliger.