

TRAITEMENT HORMONAL APRÈS CANCER DU SEIN. OUI ... OU NON ?

J.M. FOIDART, J. DESREUX, E. LIFRANGE, C. COLIN

RÉSUMÉ : Les travaux expérimentaux et cliniques indiquent que la combinaison d'estrogènes conjugués équins et d'acétate de médroxyprogestérone augmente modérément le risque de cancer mammaire chez les femmes ménopausées. Classiquement, le traitement hormonal substitutif est contre-indiqué chez les patientes ayant souffert d'un cancer mammaire en raison de la crainte d'une récurrence. Toutefois, ces patientes souffrent de bouffées de chaleur et les traitements hormonaux adjuvants (inhibiteurs d'aromatase, SERMs, Tamoxifène ...) aggravent leurs symptômes. Les études observationnelles et leurs méta-analyses ne montrent pas d'effets délétères mais plutôt une diminution de la morbidité du risque de récurrence et de la mortalité par cancer chez les femmes recevant des estrogènes ou des estroprogestatifs après cancer du sein. Nous résumons ces diverses études ainsi que leurs interprétations biologiques, cliniques et épidémiologiques. En conclusion, le traitement hormonal substitutif à court terme paraît d'utilisation sûre chez ces femmes demanderesse après information complète. Il est toutefois prudent de ne clore définitivement ce débat que lorsque les études en cours, randomisées et prospectives, utilisant de l'estradiol plutôt que des estrogènes conjugués équins ou de la tibolone (une alternative séduisante) permettront définitivement de connaître les relations "risques-bénéfices" du traitement hormonal substitutif chez ces patientes.

LES DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUGGÈRENT UN RÔLE PROMOTEUR DES ESTROGÈNES ET DES ESTROPROGESTATIFS ORAUX DANS LE CANCER DU SEIN

Les estrogènes jouent un rôle important dans la cancérogenèse mammaire. Leur rôle est suggéré par l'observation que les taux circulants d'estradiol endogènes sont plus importants chez les femmes qui présentent un cancer du sein (1). Les études épidémiologiques récentes suggèrent toutes que l'hormonothérapie substitutive de ménopause et, particulièrement, les estrogènes conjugués équins (CEE) associés à l'acétate de médroxyprogestérone (MPA) entraînent une augmentation modérée, mais significative du risque de cancer mammaire (augmentation de 2,3 % pour chaque année de traitement) (2-7). Une preuve supplémentaire du rôle des estrogènes vient de l'étude ATAC (8). Cette étude a démontré que l'anastrozole, un inhibiteur d'aromatase qui réduit la production locale d'estrogènes, réduit la fréquence d'apparition de nouveaux cancers dans le sein controlatéral par rapport au tamoxifène (RR = 0,42).

(1) Département de Gynécologie-Obstétrique-Sénologie, CHU de Liège.

HORMONE REPLACEMENT THERAPY AFTER BREAST CANCER. YES... OR NO ?

SUMMARY : Clinical and experimental studies indicate that combined equine conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate moderately increase the risk of breast cancer in postmenopausal women. Classically, hormone replacement therapy is contra-indicated in women with a past history of breast cancer due to the fear of recurrence. However, these postmenopausal patients complain about hot flushes and adjuvant hormonal therapies (such as aromatase inhibitors, SERMs and Tamoxifen ...) aggravate their symptoms. Observational studies and their meta-analyses do not show a deleterious effect but rather a beneficial impact of hormone replacement therapy among women with a past history of breast cancer. We summarise all these studies and their biological, clinical and epidemiological interpretations. We conclude that short term hormone replacement therapy is safe among those women requesting a replacement therapy after complete information. It is however advisable to conclude definitely only when prospective randomised trials with estradiol or tibolone (a promising alternative) will be available. Such ongoing studies will allow to conclude definitely the possible benefits and risks of hormone replacement therapy among patients with a past history of breast cancer.

KEYWORDS : *Estrogens – Estrogens and Progestins – Tibolone – Hormone replacement therapy – Breast cancer*

En dépit de l'augmentation d'incidence du cancer du sein chez les femmes bénéficiant d'une hormonothérapie substitutive, la mortalité liée au cancer mammaire n'est pas accrue. Certaines études suggèrent au contraire une réduction de la mortalité par cancer mammaire chez les utilisatrices d'un traitement hormonal substitutif (THS). La raison en est que les tumeurs développées chez les utilisatrices d'un THS sont plus petites, à des stades cliniques plus précoces, avec un plus faible taux de positivité ganglionnaire, une meilleure différenciation et des types histologiques plus favorables que les cancers développés en l'absence de THS (9). Toutefois, pour certains, le rôle des estrogènes et du THS est négligeable (10, 11).

L'HORMONOTHÉRAPIE SUBSTITUTIVE CHEZ LA FEMME SOUFFRANT D'UN CANCER MAMMAIRE

Classiquement, le THS est contre-indiqué chez ces femmes en raison de la crainte que les estrogènes (E) ou estroprogestatifs (EP) stimulent la croissance de micrométastases résiduelles entraînant une récurrence clinique. Il n'y a pas cependant de preuves cliniques de cette hypothèse. La problématique du cancer du sein

avec/sans THS demeure énigmatique, controversée, problématique (11).

Il peut paraître absurde, au premier abord, de proposer de réinstaurer un THS consécutivement à la chimiothérapie (12, 13) chez une femme ayant un antécédent de cancer mammaire ! Toutefois, la plupart de ces femmes sont ménopausées, souffrent de bouffées de chaleur et de symptômes climatiques exacerbés par la prise de tamoxifène ou d'inhibiteurs d'aromatase. L'aggravation des symptômes et l'inconfort sont tels qu'ils entraînent des arrêts de traitements (14, 15) chez 30 % des patientes. Les études ont montré que plus d'un tiers des femmes ayant un cancer mammaire accepteraient de prendre des estrogènes sous contrôle médical (16, 17). Il apparaît dès lors essentiel de traiter ces symptômes de manière sûre et efficace.

L'impact des estrogènes et des THS en général sur la *récidive* est-il identique à leur action promotrice au cours de la genèse des cancers mammaires ?

LES DONNÉES BIOLOGIQUES ACTUELLES NE PERMETTENT PAS DE COMPRENDRE COMPLÈTEMENT L'IMPACT DES (E + P) SUR LE SEIN

Une prolifération accrue des cellules épithéliales ducto-lobulaires est observée chez les femmes recevant des CEE + MPA (18), tandis que l'administration d'estradiol et de progestérone percutanée entraîne une chute des mitoses (19-21). En outre, les progestatifs de synthèse entraînent une stimulation de l'apoptose par la voie mitochondriale bcl-2 dépendante (22, 23). Finalement, la progestérone est métabolisée différemment dans les cellules mammaires normales ou cancéreuses (24). Par exemple, le 5-alpha-pregnane-3,20-dione (5-alpha progestérone) produit préférentiellement par les cellules cancéreuses, stimule la prolifération, diminue l'ancrage cellulaire et stimule la migration des cellules cancéreuses, tandis que le métabolite "normal" est dénué de ces effets (3-alpha-hydroxy-4-pregnen-20-one). Enfin, si les estrogènes stimulent la prolifération des cellules cancéreuses à faibles doses, ils l'inhibent à fortes concentrations (25).

LES ESSAIS CLINIQUES NE METTENT PAS EN ÉVIDENCE D'EFFETS NÉFASTES DES ESTROGÈNES OU DES ESTROPROGESTATIFS CHEZ LES FEMMES AVEC ANTÉCÉDENTS DE CANCER DU SEIN TRAITÉ

Des études observationnelles limitées en nombre de patientes et en durée de traitement

avec estrogènes, systémiques ou vaginaux, ou estrogènes + progestatifs, ou progestatifs seuls ont montré l'absence d'effets secondaires ou délétères des estrogènes ou estrogènes + progestatifs. La quasi-totalité des études montrent même une réduction de la mortalité et un taux de survie sans récurrence accru dans le groupe de patientes recevant un THS (26-45). Seule l'étude de Ursic-Vrscaj (45), limitée à 21 patientes recevant de l'estradiol, suggère un risque supérieur de récurrences (RR 1,7 (IC 95 % 0,3-8,9)).

Le tableau I reprend la liste des études les plus significatives.

La meilleure évaluation critique des 11 études observationnelles les plus importantes est celle de Col et ses collaborateurs en 2001 (29).

Le risque de récurrence d'un cancer mammaire associé à une hormonothérapie y a été calculé. En moyenne, le traitement a été commencé 52 mois après la découverte du cancer et d'observations cliniques confirmant l'absence de récurrence. Après deux ans et demi de traitement, on a observé 17 récurrences chez 214 femmes traitées par THS (4,2 % par an), alors que le taux de récurrence était de 66 chez 623 femmes non traitées par THS (5,4 % par an). Le risque de récurrence est donc abaissé dans le groupe recevant un THS (RR = 0,64).

Durna et coll. ont également observé dans leur étude australienne publiée en octobre 2002, une diminution du risque de récurrence (RR = 0,62) et de décès liés au cancer mammaire (RR = 0,4) chez les utilisatrices d'un THS (10). Ces données confirment celles de O'Meara et coll. en 2001 qui ont également observé chez 174 femmes recevant un THS après cancer du sein une réduction des récurrences et des décès liés au cancer du sein (25).

Quelques études complémentaires récentes suggèrent aussi que les estroprogestatifs n'ont pas d'effets délétères, *du moins à court terme*, sur le risque de récurrence du cancer mammaire. L'étude de cohorte réalisée en 2002 par Dew et coll. (30) suggère que le THS peut être utilisé en toute sécurité chez les femmes ayant un cancer du sein exprimant des récepteurs aux estrogènes et nécessitant un traitement par tamoxifène.

De même, l'étude prospective de Marttunen et coll. en 2001 (31) conclut que l'administration d'estrogènes ou d'estrogènes plus progestatifs n'augmente pas le risque de récurrence de cancer du sein.

TABLEAU I. ETUDES "CAS-TÉMOINS" CHEZ DES FEMMES TRAITÉES PAR E OU E+P APRÈS UN DIAGNOSTIC DE CANCER DU SEIN

Auteur	Nb de patientes/ Contrôle	E / E+P (durée du traitement en mois)	Durée du suivi (mois) (moyenne)	Récidives E/contrôle
Stoll (32)	65/0	conjugués équins estrogènes/norgestrel (3-6 mois)	≥ 24	0
Wile (33)	25/0	E 0,625-1,25 mg ± progestérone (identique au follow-up)	24-82 mois (moyenne = 35,2 mois)	2
Decker (34)	66/0	E+P	4,8-192 (28)	2
Bluming (35)	146/0	E+P		2
Gorins (36)	99/0	E+P (combiné 88%) (séquentiel 12%)	4-120 15	3
Powles (37)	35/0	E 0,625-1,25 mg plus tamoxifène (moyenne de 14,6 mois)	1-238 (43)	2
DiSaia (38)	41/82	E/E+P (estrogènes conjugués 0,625 mg/± progesterone)	27	6/7
Mardsen (39)	50/50	E+P (30 également sous Tamoxifène)	≥ 48	1/1
Vassilopoulou-Sellin (40)	39/280	E	24-99 (40)	1/14
Eden (41)	90/180	E/E+P (4-144) (moyenne : 18 mois)	4-3,060	6/30
Vassilopoulou-Sellin (42)	43	E ou E+P 31 (24-142)		1
Peters et Jones (43)	56	E 94 (1-154)		0
Natrajan (44)	50	66 (6-300)	6-384	3
Ursic-Vrscaj (45)	21	28 (1-180)	3-72	4

LES HYPOTHÈSES BIOLOGIQUES FORMULÉES POUR EXPLIQUER L'OBSERVA- TION PARADOXALE DU BÉNÉFICE DES ESTROGÈNES ET ESTROPROGESTATIFS SUR LA RÉCIDIVE DU CANCER MAMMAIRE

Diverses hypothèses ont été suggérées

A. L'action des estrogènes dans le cancer du sein établi est mal comprise. A faibles doses, les estrogènes stimulent mais, à fortes doses, inhibent la croissance des cellules cancéreuses en culture (46).

B. Les tumeurs mammaires produisent et maintiennent leurs taux locaux d'estradiol indépendant des taux systémiques et plasmatiques (47). Les estrogènes endogènes localement produits par coopération paracrine entre cellules tumorales et cellules normales conditionnent le pronostic et sont la cible des stratégies par SERMS, tamoxifène et inhibiteurs d'aromatase. Au contraire, les estrogènes administrés ont peu d'impact (48).

C. La plupart des études qui montrent un bénéfice ont été réalisées à l'aide de Prémarien, c'est-à-dire d'un cocktail d'estrogènes dont cer-

tains se comporteraient comme des anti-estrogènes (49)

LES HYPOTHÈSES ÉPIDÉMIOLOGIQUES FORMULÉES POUR EXPLIQUER L'OBSERVA- TION PARADOXALE DU BÉNÉFICE DES ESTROGÈNES ET ESTROPROGESTATIFS SUR LA RÉCIDIVE DU CANCER MAMMAIRE

Les études observationnelles sont entachées de nombreux biais et de sources de confusions qui en entachent les résultats. La récente étude prospective randomisée en double aveugle "Women's Health Initiative", effectuée sur une population de 16.608 femmes, aboutit à démontrer l'absence de bénéfices cardiovasculaires des estroprogestatifs oraux administrés après la ménopause (7), alors que les nombreuses études observationnelles antérieures suggèrent l'inverse (50-52).

Le nombre limité de patientes incluses, la faible durée d'observation et de traitement, le follow-up court, l'absence de contrôles adéquats et de randomisation en aveugle rendent délicate l'interprétation de ces travaux cliniques. Par rapport aux études épidémiologiques citées en

début de revue où des dizaines - voire des centaines - de milliers de patientes ont dû être évaluées avant de conclure à un rôle péjoratif limité des estrogènes + progestatifs sur le risque de cancer du sein, il n'est pas étonnant que les études observationnelles ou de cohorte, de petite taille, n'aient pu démontrer de données alarmantes.

Si les estrogènes et/ou les estroprogestatifs ont un effet délétère, celui-ci est impossible à démontrer avec des études de taille limitée et donc s'il y a un risque, il est très faible.

Hypothèses formulées

A. Une possibilité de confusion est liée au fait que les patientes ayant sollicité un THS ont un profil différent de celles n'ayant pas demandé un tel traitement. Il est donc possible que ce soit ces différences de population plutôt que le traitement lui-même qui expliquent les résultats. En d'autres termes, on n'a pas comparé l'effet d'un traitement entre deux groupes au sein d'une population homogène. On a, dans ces études, comparé deux populations distinctes dont une seulement souffrait de carence hormonale au point de solliciter un traitement substitutif (25). Il est certes possible d'ajuster les données en compensant, pour certains paramètres identifiés, les différences entre les deux populations. Par exemple, les taux d'ovariectomie, d'hystérectomie, de mastectomie, la prise de tamoxifène, ... ont été pris en compte dans l'étude du Groupe Health-Cooperative (1977-1996) (25).

Un des biais possibles serait donc le fait que les femmes qui ont le plus sollicité une hormonothérapie seraient celles produisant le moins d'estrogènes et dont les taux plasmatiques endogènes seraient les plus bas (53). Si les estrogènes contribuent à la progression du cancer du sein, alors ce serait précisément les patientes qui n'avaient pas besoin de THS, parce qu'elles produisent suffisamment d'estrogènes endogènes, qui seraient à plus haut risque de récurrence. Ce facteur a été pris en compte dans les études observationnelles antérieures (25).

B. Un autre biais possible est que les femmes qui ont exigé un THS étaient le plus souvent celles qui, avant la découverte de leur cancer, bénéficiaient déjà d'un tel traitement. Or, on sait que ces femmes sont surveillées plus attentivement que les non-utilisatrices d'un THS au point de vue du risque mammaire. Leur cancers sont détectés et traités plus tôt et ont un décours plus favorable que ceux des non-utilisatrices d'un THS (9). Ce facteur de confusion est habituellement pris en compte dans les études observationnelles décrites plus haut (54-57).

C. Dans une étude observationnelle, il est probable que la prescription d'un THS soit habituellement précédée d'un bilan complet excluant la récurrence. Par contre, les "non-utilisatrices" ne bénéficient pas d'un tel bilan, limité plutôt à une date de référence arbitraire. Une non-utilisatrice serait donc incorporée dans l'étude au sein du groupe-contrôle avec un risque plus élevé que les utilisatrices d'un THS pendant une certaine période, c'est-à-dire que les différences seraient alors plus marquées précocement dans le follow-up (58).

LES SOUPÇONS

Certaines observations suggèrent que le THS ne serait pas responsable de la diminution des récurrences et de la mortalité. Par exemple, lorsque le THS est prolongé pendant plusieurs années, il n'y a pas de bénéfice cumulatif. Le bénéfice est identique lorsque les estrogènes sont administrés par voie orale ou par voie vaginale, alors que les taux systémiques sont 4 fois plus faibles et que les effets systémiques des estrogènes locaux sont controversés (59-61). Enfin, le risque de cancer mammaire contralatéral (ce qui n'est pas considéré comme une récurrence) est en réalité accru (risque relatif 1,33) dans l'étude de O'Meara et coll. 2001 (25), mais pas dans celle de Col et coll. 2001 (29).

CONCLUSIONS

Le tamoxifène a des effets antiestrogéniques sur le sein, réduit le risque de récurrence et améliore la survie (5, 6). L'ovariectomie, l'irradiation pelvienne ou les agonistes - antagonistes du LHRH améliorent la survie des femmes jeunes atteintes d'un cancer du sein (5, 6). Les femmes post-ménopausées obèses ont une survie inférieure à celles des femmes minces (45), peut-être lié à des taux d'estrogènes accrus (46).

Ces arguments suggèrent tous que les estrogènes et les estroprogestatifs n'ont pas par eux-mêmes d'effets bénéfiques.

Toutefois, les données actuellement disponibles indiquent que les femmes qui demandent et utilisent un THS après un cancer du sein n'ont pas de risque *élevé* de récurrence. Le THS à *court terme* paraît d'utilisation sûre chez ces femmes demanderesses.

Il est donc essentiel de disposer d'essais cliniques à large échelle incluant un nombre suffisant de patientes de manière randomisée en double aveugle, en comparant un traitement actif contre placebo pendant une durée suffisamment prolongée et avec un recul d'observation suffi-

sant. Enfin, l'adjonction de tibolone au tamoxifène est en cours d'évaluation et représente une alternative intéressante à objectiver par un essai multicentrique randomisé en double aveugle.

Si l'épidémiologie, science collective par excellence, s'adresse à l'évaluation de traitements spécifiques sur des populations, la clinique demeure individuelle, doit prendre en compte l'individu, c'est-à-dire aussi l'écoute individuelle, les approches thérapeutiques alternatives au THS et l'information objective sur les risques/bénéfices liés à ce dernier. Si risque il y a, il est en tout cas très faible, impossible à démontrer à court terme, du moins dans la population de femmes post-ménopausées demanderesse de ce type de traitement.

““ Rendez-vous en 2008 pour une réponse définitive ?? ””

RÉFÉRENCES

1. Hanahan D, Folkman J.— Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*, 1996, **86**, 353-64.
2. 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 without breast cancer. *Lancet*, 1997, **350**, 1047-59.
3. Colditz GA.— Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer. Review. *J Natl Cancer Inst*, 1998, **90**, 814-823.
4. Hesch RD, Kenemans P.— Hormonal prevention of breast cancer: proposal for a change in paradigm. *Br J Obstet Gynaecol*, 1999, **106**, 1006-18.
5. 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*, 2000, **92**, 328-32.
6. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al.— Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*, 2000, **283**, 485-91.
7. Writing Group of the Women's Health Initiative Investigators.— Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women – Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002, **288**, 321-33.
8. The ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) Trialists' Group.— Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial. *Lancet*, 2000, **359**, 2131-9.
9. Dixon JM.— Hormone replacement therapy and the breast. *Br Med J*, 2001, **323**, 1381-2.
10. Durna EM, Wren BG, Heller GZ, et al.— Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. *Med J Aust*, 2002, **177**, 347-51.
11. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA.— Hormone replacement therapy and breast cancer : a qualitative review. *Obstet Gynecol*, 2001, **98**, 498-508.
12. Speroff L.— Postmenopausal hormonal therapy and breast cancer. *Obstet Gynecol*, 1996, **87**, 44-54.
13. Roy JA, Sawka CA, Pritchard KI.— Hormone replacement therapy in women with breast cancer: do the risks outweigh the benefits? *J Clin Oncol*, 1996, **14**, 997-1006.
14. Love RR, Cameron L, Connell BL, Leventhal H.— Symptoms associated with tamoxifen treatment in postmenopausal women. *Arch Int Med*, 1991, **151**, 1842-7.
15. Fentiman IS, Howell A, Hamed H, et al.— A controlled trial of adjuvant tamoxifen, with or without prednisolone, in postmenopausal women with operable breast cancer. *Br J Cancer*, 1994, **70**, 729-31.
16. Vassilopoulou-Sellin R.— Estrogen replacement therapy in women with breast cancer: a survey of patient attitudes. *Am J Med Sci*, 1992, **304**, 145-9.
17. Couzi RJ, Helzlsouer KJ, Fetting JH.— Prevalence of menopausal symptoms among women with a history of breast cancer and attitudes toward estrogen replacement therapy. *J Clin Oncol*, 1995, **13**, 2737-44.
18. Hofseth LJ, Raafat AM, Osuch JR, et al.— Hormone replacement therapy with estrogen or estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab*, 1999, **84**, 4559-65.
19. Barrat J, de Lignières B, Marpeau L, et al.— Effet in vivo de l'administration locale de progestérone sur l'activité mitotique des galactophores humains. *J Gynécob Obstét Biol Reprod*, 1990, **19**, 269-74.
20. Chang KJ, Lee TTY, Linares-Cruz G, et al.— Influences of percutaneous administration of estradiol and progesterone on human breast epithelial cell cycle in vivo. *Fertil Steril*, 1995, **63**, 785-91.
21. Foidart JM, Colin C, Denoo X, et al.— Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells. *Fertil Steril*, 1998, **69**, 963-9.
22. Kandouz M, Lombet A, Perrot JY, et al.— Pro-apoptotic effects of antiestrogens, progestins and androgen in breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999, **69**, 463-71.
23. Gompel A, Chaouat M, Jacob D, et al.— In vitro studies of tibolone in breast cells. *Fertil Steril*, 2002, **78**, 351-9.
24. Wiebe JP, Muzia D.— The endogenous progesterone metabolite, 5 alpha -pregnane-3,20-dione, decreases cell-substrate attachment, adhesion plaques, vinculin expression, and polymerized F-actin in MCF-7 breast cancer cells. *Endocrinology*, 2001, **16**, 7-14.
25. O-Meara ES, Rossing MA, Daling JR, et al.— Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst*, 2001, **93**, 754-62.
26. Braendle W.— Hormone replacement therapy in women with breast cancer. *Anticancer Res*, 1998, **18**, 2253-6.
27. Marsden J, Baum M, Sacks NPM.— Hormone replacement therapy in women with previous breast cancer. *TEM*, 1998, **9**, 32-38.
28. Pritchard KI.— Hormone replacement in women with a history of breast cancer. *Oncologist*, 2001, **6**, 353-62.
29. Col NF, Jirota LK, Orr RK, et al.— Hormone replacement therapy after breast cancer: a systematic review

- and quantitative assessment of risk. *J Clin Oncol*, 2001, **19**, 2357-63.
30. Dew JE, Wren BG, Eden JA.— Tamoxifen, hormone receptors and hormone replacement therapy in women previously treated for breast cancer: a cohort study. *Climacteric*, 2002, **5**, 151-5.
 31. Marttunen MB, Hietanen P, Pyrhönen S, et al.— A prospective study on women with a history of breast cancer and with or without estrogen replacement therapy. *Maturitas*, 2001, **39**, 217-25.
 32. Stoll BA.— Hormone replacement therapy in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1989, **25**, 1909-13.
 33. Wile AG, Opfell RW, Magileth DA.— Hormone replacement therapy in previously treated breast cancer patients. *Am J Surg*, 1993, **165**, 372-5.
 34. Decker D, Cox T, Burdakin J.— Hormone replacement therapy (HRT) in breast cancer survivors. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996, **15**, 209a.
 35. Bluming AZ, Waisman JR, Dosik GA.— Hormone replacement therapy (HRT) in women with previously treated primary breast cancer, update IV. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1997, **17**, 496a.
 36. Gorins A.— Traitement hormonal substitutif de ménopause chez la femme ayant des antécédents personnels de mastopathie bénigne ou de cancer du sein. *Gynecol Oncol*, 1999, **94**, 25-9.
 37. Powles TJ, Hichish T, Casey S.— Hormone replacement after breast cancer. *Lancet*, 1993, **342**, 60-1.
 38. DiSaia PJ, Grosen EA, Kurosaki T, et al.— Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, **174**, 1494-8.
 39. Marsden J, Baum M, Jurkovic D.— A randomized pilot study of HRT in breast cancer patients : the combined effects of tamoxifen and HRT on the endometrium. *Breast*, 1997, **6**, 238-43.
 40. Vassilopoulou-Sellin R, Asmar L, Hortobagyi GN, et al.— Estrogen replacement therapy after localized breast cancer: clinical outcome of 319 women followed prospectively. *J Clin Oncol*, 1999, **17**, 1482-7.
 41. Eden JA.— A case controlled study of combined continuous estrogen-progestin replacement therapy among women with a personal history of breast cancer. *Menopause*, 1995, **2**, 65-72.
 42. Vassilopoulou-Sellin R, Theriault R, Klien MJ.— Estrogen replacement therapy in women with prior diagnosis and treatment for breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996, **A50**, 96.
 43. Peters GN, Jones SE.— Estrogen replacement therapy in breast cancer patients: a time for change? *Proc Am Soc Clin Oncol*, 1996, **A148**, 121.
 44. Natrajan PK, Soumakis K, Gambrell RD.— Estrogen replacement therapy in women with previous breast cancer. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, **181**, 288-95.
 45. Ursic-Vrscaj M, Behar S.— A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol*, 1999, **25**, 146-51.
 46. 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*, 1976, **36**, 4595-601.
 47. Blankenstein MA, Maitimu-Smeele I, Donker GH, et al.— On the significance of in situ production of estrogens in human breast cancer tissue. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1992, **41**, 891-6.
 48. Cobleigh MA.— Hormone replacement therapy and nonhormonal control of menopausal symptoms in breast cancer survivors. *Cancer Treat Res*, 1998, **94**, 209-30.
 49. Dixon JM.— *Med J Austral*, 2002, **177**, 340-41.
 50. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al.— A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2001, **345**, 1243-49.
 51. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ.— Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med*, 2001, **135**, 1-8.
 52. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al.— A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med*, 2000, **133**, 933-941.
 53. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL.— Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol*, 1982, **59**, 403-407.
 54. Verheul HA, Coelingh-Bennink HJ, Kenemans P, et al.— Effects of estrogens and hormone replacement therapy on breast cancer risk and on efficacy of breast cancer therapies. *Maturitas*, 2000, **36**, 1-17.
 55. Bonnier P, Bessenay F, Sasco AJ, et al.— Impact of menopausal hormone-replacement therapy on clinical and laboratory characteristics of breast cancer. *Int J Cancer*, 1998, **79**, 278-82.
 56. Holli K, Isola J, Cuzick J.— Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol*, 1998, **16**, 3115-20.
 57. O'Connor IF, Shembekar MV, Shousha S.— Breast carcinoma developing in patients on hormone replacement therapy: a histological and immunohistological study. *J Clin Pathol*, 1998, **51**, 935-8.
 58. Weiss NS, Rossing MA.— Healthy screenee bias in epidemiologic studies of cancer incidence. *Epidemiology*, 1996, **7**, 319-22.
 59. Baker VL.— Alternatives to oral estrogen replacement. Transdermal patches, percutaneous gels, vaginal creams and rings, implants, other modes of delivery. *Obstet Gynecol Clin N Am*, 1994, **21**, 271-297.
 60. Rigg LA, Hermann H, Yen SS.— Absorption of estrogens from vaginal creams. *N Engl J Med*, 1978, **298**, 195-7.
 61. Mandel FP, Geola FL, Meldrum DR, et al.— Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 1983, **57**, 133-9.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J.M. Foidart, Département de Gynécologie-Obstétrique-Sénologie, CHU Sart Tilman, 4000 Liège.