

L 'HORMONOTHERAPIE DES CANCERS

Cela concerne les tumeurs hormonosensibles, c 'est à dire celles dont la croissance et la différenciation sont contrôlées par les stéroïdes sexuelles, comme beaucoup de cancers du sein ou de l 'endomètre qui comportent des récepteurs hormonaux (oestrogènes, progestérone) et comme la plupart des cancers de la prostate (testostérone).

On peut ajouter le cancer de la thyroïde qui est freiné en bloquant la sécrétion de TSH

'hormonothérapie permet des survies prolongées, mais les tumeurs étant hétérogènes, elles finissent par échapper à un moment ou à un autre à ce traitement

On peut traiter soit en supprimant la source d 'hormones, soit en bloquant l 'utilisation de l 'hormone au niveau de la cellule.

D 'ou deux types de traitements hormonaux:

L 'HORMONOTHERAPIE SUPPRESSIVE

L 'HORMONOTHERAPIE ADDITIVE

On peut également utiliser l 'action de certaines hormones sur le métabolisme (corticoïdes, androgènes)

LE CANCER DU SEIN

LE CANCER DE L'ENDOMETRE

LE CANCER DE LA PROSTATE

L 'HORMONOTHERAPIE SUPPRESSIVE

La castration dans le cancer du sein

méthode la plus ancienne et la première hormonothérapie effectuée par un chirurgien écossais (Beatson en 1896)

elle peut être:

- *chirurgicale (ovariectomie sous coelioscopie)*
- *radiothérapique (12 Gy), de moins en moins utilisée*
- *chimique au moyen des analogues de la LH-RH*
(Décapeptyl, Zoladex, Enantone, Eligard)

La castration dans le cancer de la prostate

- *par pulpectomie antérieurement et encore quelque fois (patient âgé)*
- *le plus souvent par analogues LH-RH*

L'HORMONOTHERAPIE ADDITIVE

elle utilise les hormones sexuelles et leurs dérivés de synthèse

les oestrogènes :

*ne sont plus utilisés dans le cancer du sein et de moins en moins dans le cancer de la prostate évolué du fait de leurs complications cardio-vasculaires comme le **Distilbène** ou l' **Estracyt** composé d'un œstrogène qui véhicule un anti-métabolite vers la cellule métastatique*

les progestatifs :

*utilisés dans le cancer du sein métastatique pour leur effet anti - oestrogénique (3ème ligne), et dans le cancer de l'endomètre, mais avec des risques thrombo-emboliques et de prise de poids : **Mégace**. Dans le cancer de la prostate un dérivé de la progestérone est utilisé pour son effet anti-androgène et anti-gonadotrope: l' **Androcur** qui est contre indiqué si antécédents hépatiques ou cardio-vasculaires et qui donne des gynécomasties.*

Les anti-oestrogènes :

*c 'est initialement le tamoxifène (**Nolvadex, Kessar, Tamofène**) qui a un effet anti-oestrogénique sur les cellules mammaires mais un effet oestrogénique sur l 'endomètre expliquant l 'augmentation de l 'incidence de ce cancer sous ce traitement; il a par contre un effet favorable sur le métabolisme du cholestérol et des lipides ainsi qu 'un effet positif sur l 'ostéoporose*

il est indiqué dans le cancer du sein:

- en traitement adjuvant chez les femmes pré-ménopausées ou ménopausées avec diminution des rechutes locales et métastases*
- en phase métastatique avec 60% de rémissions*
- en prévention du cancer du sein contro-latéral; mais cette indication n 'est pas retenue en France*

*Des anti-oestrogènes purs, sans effets sur l 'endomètre sont à l 'étude ou utilisés comme le **Faslodex** dans le cancer du sein métastatique*

Les anti-aromatases :

*nouvelles molécules qui bloquent la synthèse des oestrogènes au niveau de la graisse et qui sont indiquées en traitement adjuvant ou en première ligne métastatique du cancer du sein de la femme ménopausée; on dispose de l' **Arimidex**, du **Fémara** et de l' **Aromasine***

elles supplantent actuellement le tamoxifène, ayant montré des résultats équivalents en réponse et en survie globale, mais avec des effets secondaires différents, notamment sur l'os (ostéoporose) et le métabolisme des lipides.

Chez la femme en pré-ménopause ils ,peuvent être utilisés associés à une castration par analogues LH-RH.

Les indications de chaque molécules commencent à se préciser au vue des études cliniques récentes

Les anti-androgènes

Ce sont des molécules utilisées dans les cancers de la prostate dont 80% sont hormono-dépendants; ce sont outre l 'Androcur, des anti-androgènes non stéroïdiens à action périphérique pure comme l 'Euléxine, l 'Anandron et le Casodex.

Ils sont indiqués à la mise en route d 'un traitement par analogues pour éviter le « flare-up », (un à deux mois)

Sinon seuls ou associés aux analogues en situation métastatique

HORMONOTHERAPIE ADJUVANTE DANS LES CANCERS DU SEIN :

- Avant la ménopause

-Après la ménopause

Bénéfices de l'hormonothérapie adjuvante

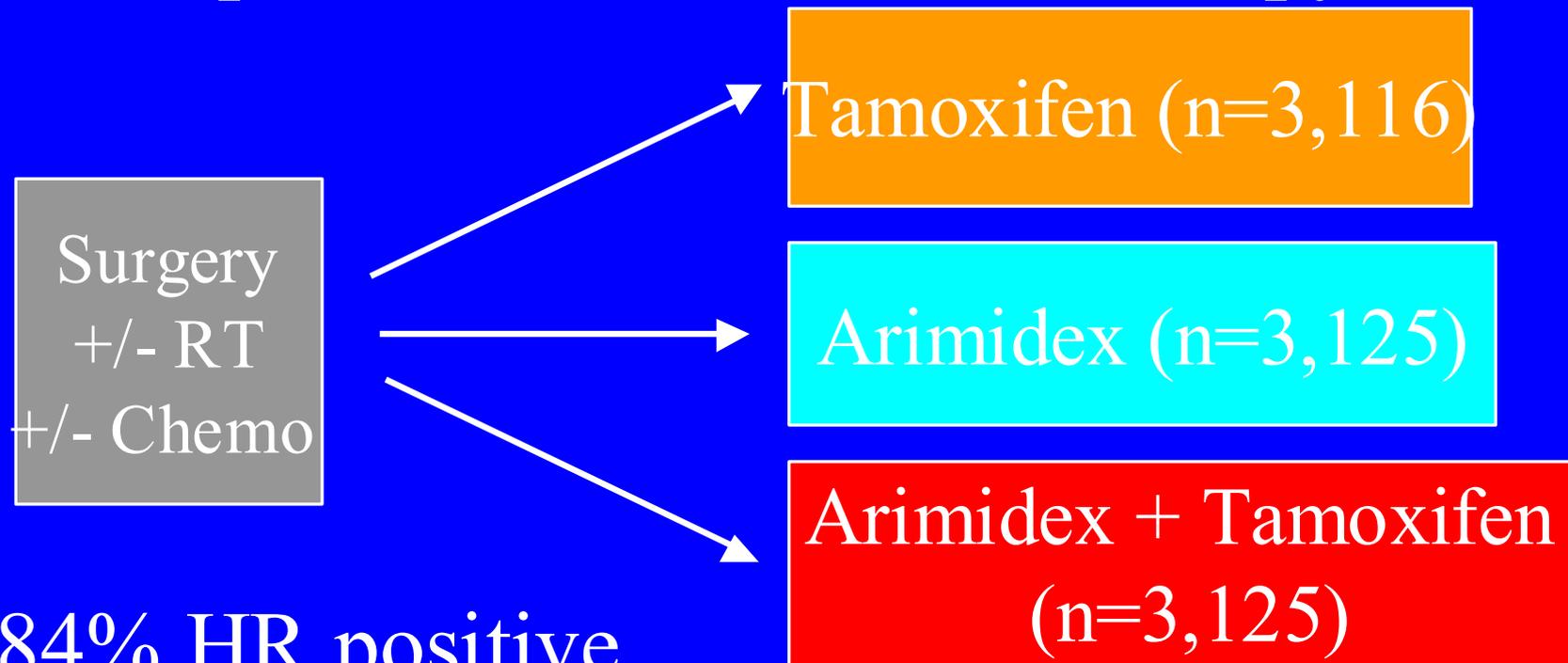
- *Avant la ménopause:*
 - - la suppression ovarienne : définitive (chirurgicale ou radiothérapique) réduit le risque de rechute de 17% et le risque de décès de 14%
 - - la suppression ovarienne réversible par agonistes LH-RH réduit le risque de rechute de 17% et de décès de 11%. (méta-analyse)
 - - 5 ans de tamoxifène réduit le risque de rechute de 29% et décès de 24% (femmes de 40 à 49 ans).
 - - Pas de données disponibles sur le bénéfice que pourrait donner l'association tamoxifène + suppression ovarienne en adjuvant

Bénéfices de l'hormonothérapie adjuvante

- *Femmes ménopausées*
- - le tamoxifène réduit le risque de rechute et de décès (surtout pour les N+); la durée recommandée est de 5ans;
- - les anti aromatasés augmentent la survie sans rechute (↓ du risque de récurrence et de métastases) et la survie globale (de 14%, mais NS) par rapport au tamoxifène;
- - pas d'intérêt à associer le tamoxifène et une anti-aromatase
- - moins d'effets secondaires avec les AA sur l'endomètre, le vagin, le risque thrombo-embolique et les bouffées vasomotrices, mais plus de troubles musculo-squelettiques, avec ostéoporose et risque fracturaire, plus perturbation du bilan lipidique

ATAC

- Recruitment July 1996 – March 2000
- Median follow up 68 months (data cut 31st March 2004)
- 8% of patients remain on trial therapy



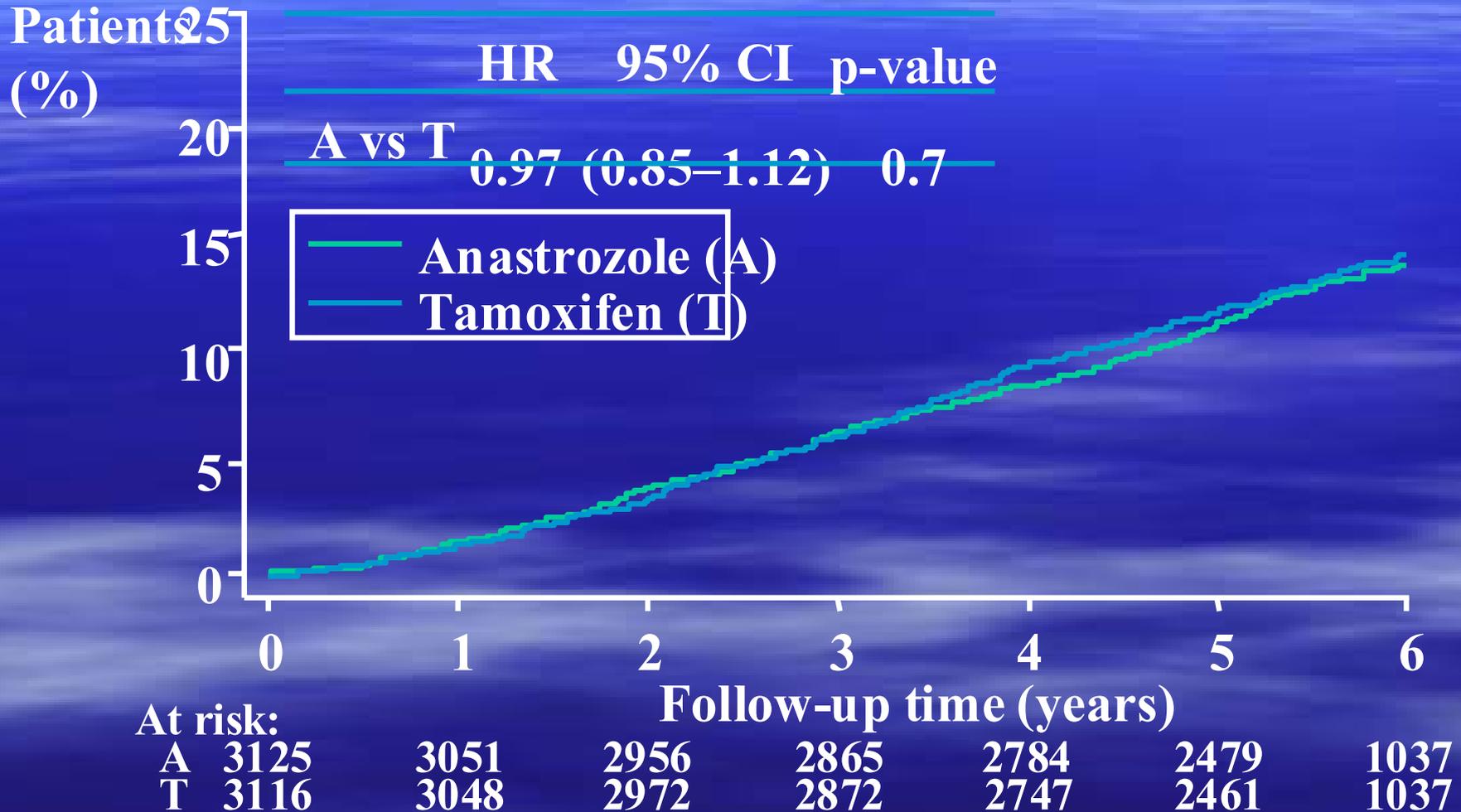
- 84% HR positive
- 39% Node positive

5 years

Pre-specified adverse events

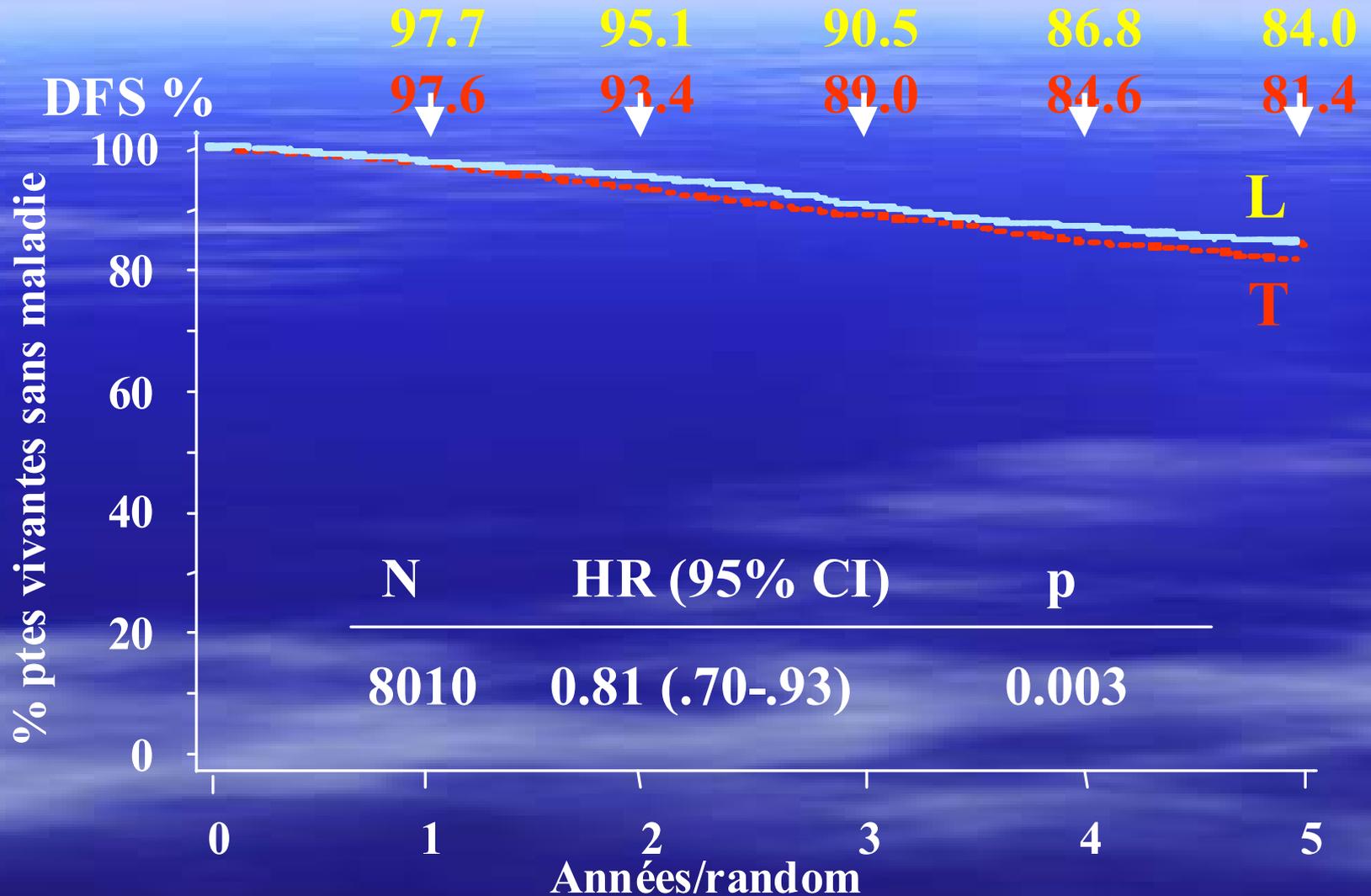
| | A | T | p-value |
|------------------------------|------|------|---------|
| Hot flashes | 35.7 | 40.9 | <0.0001 |
| Vaginal bleeding | 5.4 | 10.2 | <0.0001 |
| Vaginal discharge | 3.5 | 13.2 | <0.0001 |
| Endometrial cancer* | 0.2 | 0.8 | 0.02 |
| Venous thromboembolic events | 2.8 | 4.5 | 0.0004 |
| Joint symptoms | 35.6 | 29.4 | <0.0001 |
| Fractures | 11.0 | 7.7 | <0.0001 |

Overall survival (ITT population)



Includes non breast cancer deaths

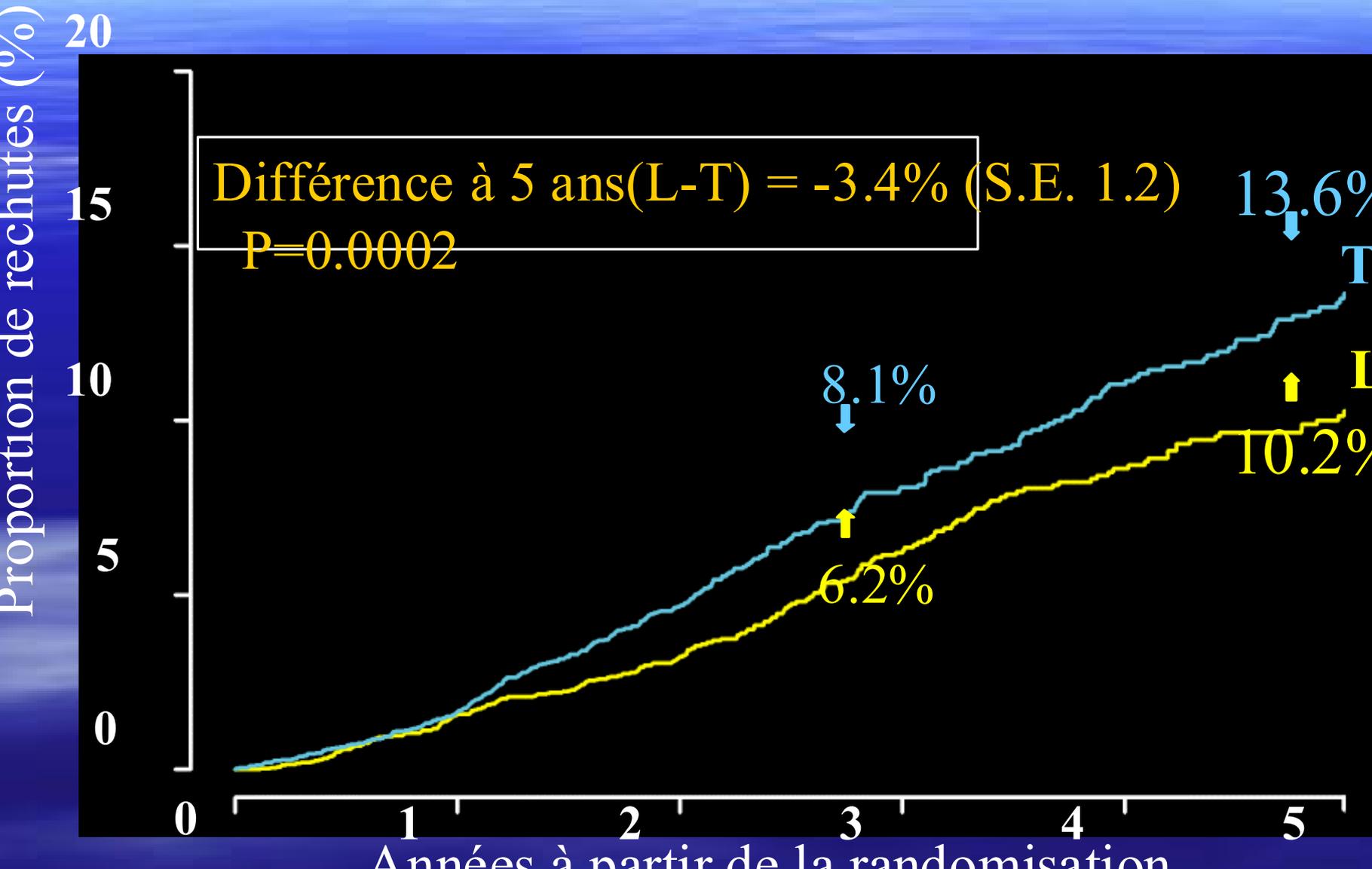
2.6%



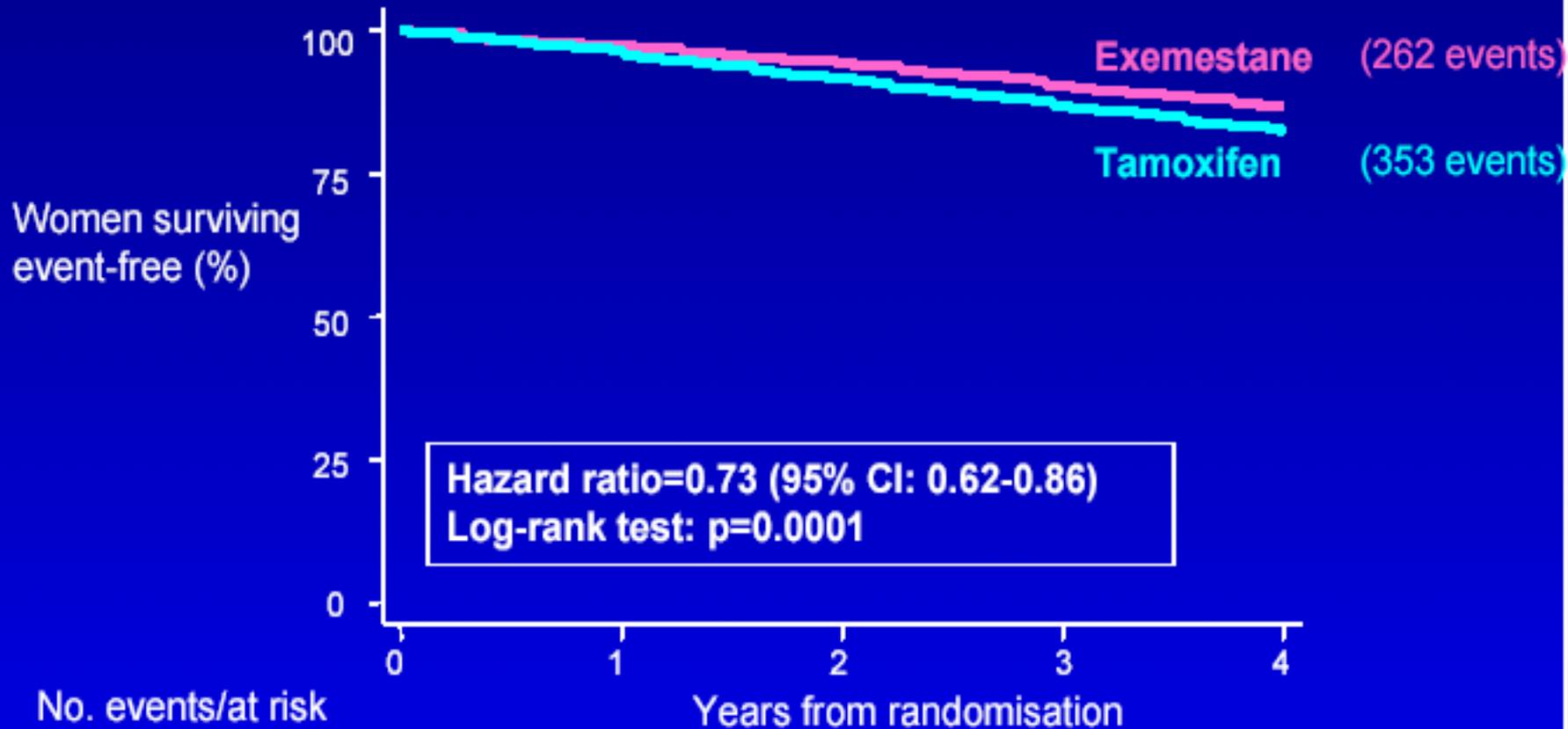
No. à **4003** **3892** **2964** **1261** **892** **567**

Risque **4007** **3896** **2926** **1238** **866** **544**

Incidence cumulative des rechutes par cancer du sein



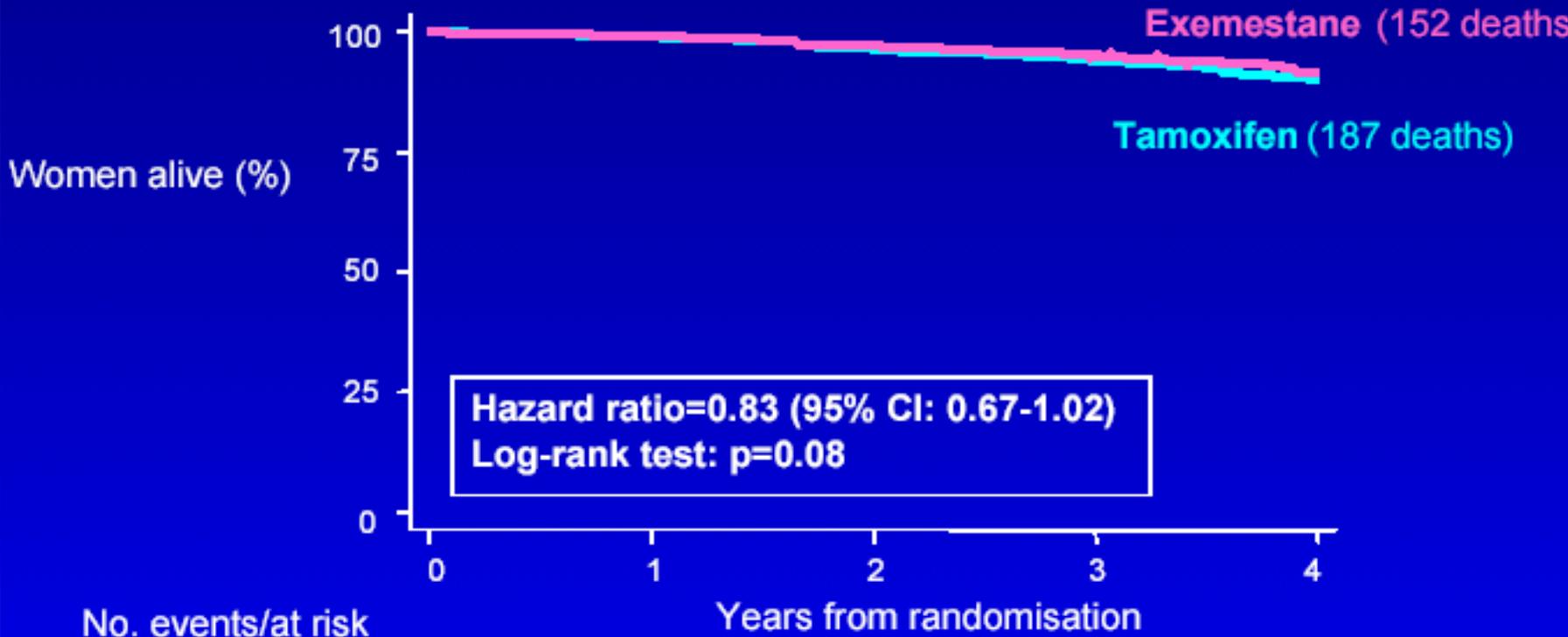
Résultats : Survie sans récurrence



| | | | | | |
|------------|----------|-----------|------------|-----------|--------------|
| Exemestane | 0 / 2352 | 57 / 2233 | 65 / 2081 | 75 / 1413 | 41+24† / 661 |
| Tamoxifen | 0 / 2372 | 82 / 2243 | 105 / 2062 | 96 / 1359 | 47+23† / 650 |

† events occurring more than 4 years after randomisation

Courbe de survie globale



No. events/at risk

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
|------------|----------|-----------|-----------|-----------|--------------------------|
| Exemestane | 0 / 2352 | 18 / 2270 | 41 / 2137 | 41 / 1469 | 37+15 [†] / 690 |
| Tamoxifen | 0 / 2372 | 23 / 2300 | 53 / 2165 | 49 / 1465 | 41+21 [†] / 701 |

[†] events occurring more than 4 years after randomisation

Niveaux de preuve scientifique et gradation des recommandations d'après ANAES 2000

| <i>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature</i> | <i>Grade des recommandations</i> |
|---|--|
| Niveau 1 Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés établie Analyse de décision basée sur des études bien menées | Grade A Preuve scientifique |
| Niveau 2 Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte | Grade B Présomption scientifique |
| Niveau 3 Études cas-témoins Essais comparatifs avec série historique | Grade C Faible niveau de preuve scientifique |

Recommandations. Traitements antihormonaux en situation adjuvante chez la femme non ménopausée

Utilisation des agonistes de la LHRH

- Malgré l'absence de données en traitement adjuvant, la suppression ovarienne transitoire par analogues de LH-RH peut être considérée comme une alternative à la suppression ovarienne définitive (accord d'experts).
- La durée de prescription des analogues de LH-RH n'est pas définie (accord d'experts). Chez une femme présentant une aménorrhée chimio-induite, il n'y a pas d'indication à instituer un analogue de LH-RH (accord d'experts).

Recommandations. Traitements antihormonaux en situation adjuvante chez la femme non ménopausée

Utilisation des inhibiteurs d'aromatase

- Les inhibiteurs de l'aromatase seuls ne sont pas indiqués (grade A).
- En l'absence de données, l'association inhibiteurs de l'aromatase et suppression ovarienne n'est pas indiquée (accord d'experts.).

Utilisation du tamoxifène

- Le tamoxifène seul (grade A) ou associé à une suppression ovarienne reste l'hormonothérapie de référence chez la femme non ménopausée (grade B).

Recommandations. Traitements anti-hormonaux en situation adjuvante chez la femme ménopausée

Instauration du traitement

- Il n'est pas possible d'individualiser une population de malades qui ne bénéficie pas des inhibiteurs de l'aromatase (accord d'experts).
- Un inhibiteur de l'aromatase est recommandé, soit d'emblée, anastrozole (grade A) ou létrozole (grade B), soit après 2 ou 3 ans de tamoxifène, exemestane (grade A) ou anastrozole (grade B).

Recommandations. Traitements anti-hormonaux en situation adjuvante chez la femme ménopausée

Installation du traitement

La durée optimale de traitement du tamoxifène est de 5 ans (grade A).

La durée optimale de traitement retenue pour les inhibiteurs seuls ou utilisés en schéma séquentiel est de 5 ans (accord d'experts).

La surexpression d'HER2 est un argument supplémentaire pour prescrire un inhibiteur de l'aromatase en traitement adjuvant chez la femme ménopausée (grade C).

Recommandations. Traitements antihormonaux en situation adjuvante chez la femme ménopausée

Restauration du traitement

La surexpression d'HER2 est un argument supplémentaire pour prescrire un inhibiteur de l'aromatase en traitement adjuvant chez la femme ménopausée (grade C).

L'association inhibiteur de l'aromatase et tamoxifène n'est pas indiquée (grade A).

L'administration d'inhibiteurs de l'aromatase est un facteur de risque d'ostéoporose qui justifie une prise en charge spécifique comprenant au moins une densitométrie osseuse de référence à l'instauration du traitement (accord d'experts).

Recommandations. Traitements antihormonaux situation adjuvante chez la femme ménopausée

Après un traitement par inhibiteurs de l'aromatase pendant 5 ans ou 2 à 3 ans dans le cadre d'un traitement séquentiel

- **Il n'y a pas d'indication à poursuivre de traitement antihormonal au-delà de 5 ans si elle a comporté un inhibiteur pendant au moins deux ans (accord d'experts)**

Choix de l'inhibiteur de l'aromatase

- **Il n'y a pas de critère de choix entre les IA de 3^e génération (accord d'experts).**
- **Il est recommandé d'utiliser les molécules dans les conditions des essais (accord d'experts).**

Recommandations. Traitements anti-hormonaux en situation adjuvante chez la femme ménopausée

Instauration du traitement

- L'incertitude concernant les effets secondaires à moyen et long terme, l'absence de bénéfice sur la survie, peuvent inciter à proposer du tamoxifène pour tout ou partie du traitement chez certaines patientes en fonction du pronostic ou de certains facteurs de risque particuliers (accord d'experts).

Recommandations. Traitements anti-hormonaux en situation adjuvante chez la femme ménopausée

Après 2 à 3 ans de traitement par tamoxifène

Il est recommandé de l'interrompre et de le remplacer par un inhibiteur de l'aromatase, exemestane (grade A) ou anastrozole (grade B).

L'incertitude concernant les effets secondaires à moyen et long terme, l'absence de bénéfice sur la survie, peuvent inciter à proposer du tamoxifène pour tout ou partie du traitement chez certaines patientes en fonction du pronostic ou de certains facteurs de risque particuliers (accord d'experts).

Recommandations. Traitements anti-hormonaux en situation adjuvante chez la femme ménopausée

Après 5 ans de traitement par tamoxifène

- Il n'y a pas d'indication à poursuivre le tamoxifène au-delà de 5 ans (grade C).
- La poursuite de l'hormonothérapie par un inhibiteur de l'aromatase (létrozole), pendant au moins deux ans peut être proposée selon le pronostic (grade A).

PLACE DE L'HORMONOTHERAPIE DANS LE CANCER DE LA PROSTATE

Cancer localisé : *l'hormonothérapie n'y a pas sa place, le traitement reposant sur la chirurgie, la radiothérapie et la curiethérapie.*

Cancer localement avancé (T3, T4) : *- analogue associé à la radiothérapie en néo-adjuvant ou concomitant adjuvant pendant 2 ans si bonne espérance de vie, sinon hormonothérapie seule.*

- associée à la radiothérapie après chirurgie si haut risque, si le PSA reste élevé, sinon seule si N+
- en traitement isolé pour les T3, T4, N+, symptomatiques récusés pour un traitement curateur
- en traitement à la progression si espérance de vie courte, asymptomatique et peu évolutif

Cancer métastatique : *c'est l'indication initiale et principale*