

Module 10 Cancérologie Oncohématologie		Auteur : Pr Bergerat
Titre	HORMONOTHERAPIE DES CANCERS	
Objectifs pédagogiques	<ul style="list-style-type: none"> ○ comprendre la physiologie de la synthèse gonadique et périphérique des stéroïdes sexuels ○ comprendre le mécanisme d'action des différents agents thérapeutiques ○ connaître les modalités de l'hormonothérapie des cancers du sein et des cancers de la prostate ○ connaître les principaux effets secondaires et les contre-indications de ces traitements 	
ENC Item 141	Traitement des cancers : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, hormonothérapie. La décision thérapeutique multidisciplinaire et l'information du malade	
Objectifs ENC :	<ul style="list-style-type: none"> ○ Décrire les grands principes des traitements en cancérologie et expliquer la nécessité d'une décision multidisciplinaire en tenant compte de l'avis du patient. ○ Expliquer les effets secondaires les plus fréquents et les plus graves des traitements, leurs signes d'appel et leur prévention. 	

I. GENERALITES.

Certains tissus (tels que la glande mammaire, l'endomètre, la prostate) sont particulièrement sensibles aux effets des hormones sur la survie, la croissance ou la différenciation cellulaire. Les cancers dérivés de ces tissus peuvent garder tout ou partie de cette "hormono-dépendance". Les hormones en cause dans les cancers hormono-dépendants sont essentiellement des stéroïdes (estrogènes, androgènes), plus rarement des hormones polypeptidiques (TSH, somatostatine). Ces cancers expriment des récepteurs hormonaux (RH) qui peuvent rester fonctionnels et sont détectables par techniques immuno-histochimiques permettant une évaluation semi-quantitative de leur degré d'expression, ou dosables par des techniques biochimiques. Leur présence et leur niveau d'expression sont un paramètre important de prédiction de la réponse à un traitement hormonal.

Dans les cancers hormono-dépendants du sein, (ou de la prostate), la survie et la prolifération cellulaire sont soutenues par les estrogènes (ou respectivement par les androgènes) ; la privation de cette influence hormonale peut inhiber la prolifération et/ou entraîner la mort des cellules cancéreuses et permettre des effets anti-tumoraux durables.

II. TECHNIQUES DE L'HORMONOTHERAPIE.

Les manipulations hormonales font appel :

- **soit à des techniques additives apportant des hormones ayant des effets anti-prolifératifs, de différenciation ou d'induction d'apoptose sur les tissus cibles tumoraux :**
 - progestatifs et cancer de l'endomètre (effet antiprolifératif)
 - somatostatine et tumeurs neuro-endocrines (effet antisécrétoire, rarement antiprolifératifs)
 - corticoïdes et lymphopathies malignes (inducteurs d'apoptose)
- **soit à des techniques suppressives visant à supprimer ou à neutraliser l'influence d'hormones qui soutiennent la croissance tumorale :**
 - suppression de l'influence des androgènes dans le cancer de la prostate
 - suppression de l'influence des estrogènes dans le cancer du sein
 - suppression de l'influence des TSH dans le cancer de la thyroïde.

Les techniques utilisées actuellement dans l'hormonothérapie des cancers du sein et de la prostate sont surtout des techniques suppressives essentiellement médicales qui visent à diminuer ou supprimer l'influence des estrogènes et des androgènes sur leur tissu cible.

La suppression de la production d'hormones par les gonades ne supprime pas complètement la production d'hormones sexuelles dans l'organisme ; il persiste une production hormonale dans certains tissus périphériques, et au sein même des tumeurs :

- chez la femme ménopausée, ou castrée, près de 100% des estrogènes résiduels proviennent de la conversion de précurseurs stéroïdiens surrénaliens grâce à l'aromatase présente en particulier au niveau du tissu adipeux, et à un moindre degré au niveau du muscle, des os, du foie et d'autres tissus. Dans les cancers du sein cellules stromales et cellules cancéreuses sont capables de production locale d'estrogènes par aromatisation de précurseurs surrénaliens qui peut jouer un rôle important dans le soutien de la croissance tumorale.

- chez l'homme castré, les taux d'androgène présents dans la prostate restent à 40% de leur valeur normale, malgré l'effondrement des taux de testostérone sérique, par conversion locale de l'androstène dione en testostérone par la 17bêta-hydroxystéroïde déshydrogénase et conversion de la testostérone en DHT par la 5-alpha réductase. Cette conversion active de précurseurs surrénaliens en androgènes est également effective dans le tissu tumoral des cancers de la prostate. En conséquence les principales techniques d'hormonothérapie utilisées dans les cancers du sein et de la prostate consistent :

- 1) **à supprimer la production des hormones sexuelles d'origine gonadiques :**
 - par castration physique
 - ou par interférence avec l'axe de stimulation hypothalamo-hypophyso-gonadique
- 2) **à supprimer la production périphérique d'hormones sexuelles dérivées de précurseurs surrénaliens chez les sujets ménopausés ou castrés :**

- **par blocage surrénalien (cancers de la prostate)**
 - **par inhibition de la synthèse périphérique d'estrogènes à partir des précurseurs surrénaliens au moyen d'anti-aromatases (cancers du sein)**
- **3) à supprimer l'effet des hormones sexuelles au niveau des récepteurs des cellules tumorales au moyen d'inhibiteurs compétitifs :**
- **antiandrogènes pour les cancers de la prostate**
 - **antiestrogènes pour les cancers du sein**

A. SUPPRESSION DE L'INFLUENCE DES ANDROGENES (CANCER DE LA PROSTATE).

1) Suppression de la production d'androgènes d'origine testiculaire.

- **par suppression directe de la production testiculaire :**
- **castration chirurgicale par orchidectomie ou pulpectomie**
 - **"castration médicale" par agonistes de la LHRH** : ce sont des analogues agonistes de la LHRH, mais 50 à 100 fois plus actifs et à demi-vie beaucoup plus longue que leurs homologues naturels. Après une phase transitoire d'hypersécrétion, ils entraînent un blocage de la sécrétion hypophysaire de LH et de FSH par désensibilisation des récepteurs hypophysaires et de ce fait un arrêt de la sécrétion hormonale testiculaire ou ovarienne, donc une castration médicale, réversible à l'arrêt du traitement. A l'heure actuelle, ces agonistes, la leuproréline (Enantone), la triptoréline (Décapeptyl), la goséréline (Zoladex), la buséréline (Bigonist) sont présentés sous forme galénique à libération prolongée et ne nécessitent selon le cas qu'une injection mensuelle, bimensuelle ou trimestrielle. **Ils entraînent transitoirement une stimulation transitoire de l'hypophyse, et en conséquence des gonades, qui peut être responsable d'un "flare-up" et d'une aggravation transitoire de la symptomatologie, que l'on peut contrer par la prescription d'un anti-androgène pendant les 10 à 15 premiers jours du traitement.** Il existe actuellement des antagonistes purs de la LHRH comme l'abarélix qui a obtenu l'AMM aux Etats-Unis dans le traitement du cancer de la prostate.
- **par blocage de l'axe hypophyso-gonadique par rétro-contrôle négatif :**
- **estrogènes** : ils bloquent la sécrétion hypophysaire de LH et donc la synthèse de la testostérone par les cellules de Leydig du testicule. Le diéthylstilbestrol (Distilbène) ou le fosfestrol (ST-52) ont également une action antiproliférative directe périphérique au niveau des cellules cancéreuses et **sont actuellement peu utilisés en raison de leurs effets secondaires essentiellement cardio-vasculaires.**
 - **progestatifs** : **le plus utilisé est l'acétate de cyprotérone (Androcur)** qui outre ses propriétés antigonadotropiques par rétrocontrôle hypophysaire possède également des effets anti-androgéniques périphériques par inhibition compétitive de la liaison de la dihydrotestostérone à son récepteur cytosolique dans les cellules cibles tumorales.

2) Suppression ou diminution la production de précurseurs de stéroïdes sexuels (DHEA, androstènedione) d'origine surrénalienne.

Ces techniques n'ont d'intérêt chez l'homme qu'après castration physique ou médicale :

- autrefois : surrénalectomie suivie de traitements gluco- et minéralo-corticoïdes de substitution

- **actuellement inhibition de la synthèse des précurseurs de stéroïdes sexuels surrénaliens :**

- **gluco-corticoïdes** : ils exercent un effet de rétro-contrôle négatif sur la sécrétion de DHEA et d'androstènedione, et une diminution supplémentaire de la testostéronémie chez l'homme castré ; leur effet anti-prolifératif pourrait également s'exercer par l'intermédiaire des récepteurs pour les gluco-corticoïdes exprimés par les cellules tumorales.
- **kétoconazole** (Nizoral, 1200mg/jour en 3 prises) : il inhibe la synthèse de précurseurs stéroïdes surrénaliens, ainsi que la synthèse testiculaire de testostérone, et est **rarement utilisé** en raison des effets secondaires (neurologiques et hépatiques) observés avec des doses aussi élevées.

3) Techniques d'hormonothérapie compétitive.

Les techniques d'hormonothérapie compétitive font appel à l'administration d'anti-androgènes de structure stéroïdienne ou non, entrant en compétition avec la liaison de la DHT à son récepteur :

- **stéroïdiens** tels que l'**acétate de cyprotérone** (Androcur) (voir plus haut).

- **non stéroïdiens** tels que le **flutamide** (Euléxine), le **bicalutamide** (Casodex) et le **nilutamide** (Anandron). Les rémissions obtenues sont de plus courte durée que celles observées par castration et de ce fait, ces médicaments sont de préférence utilisés en association à **une castration médicale ou chirurgicale**. Le gain en efficacité de cette association appelée « **blocage androgénique complet** » par rapport à la castration seule reste controversé malgré plusieurs études comparatives. En pratique, ils ne sont souvent utilisés que pendant les 15 premiers jours d'une castration par agoniste LHRH pour éviter le flare-up.

B. SUPPRESSION DE L'INFLUENCE DES OESTROGENES (CANCERS DU SEIN).

1) Techniques destinées à supprimer la production d'estrogènes d'origine ovarienne : ne sont indiquées que chez les femmes non ménopausées.

- **par suppression directe de la production ovarienne :**

- **castration chirurgicale** qui connaît un regain d'intérêt depuis les techniques **coelioscopiques**, la castration par radiothérapie étant discutée en raison du risque cancérigène sur l'endomètre

- **"castration médicale" par agonistes de la LHRH**

- **blocage de l'axe hypophyso-gonadique par rétrocontrôle négatif :**

à l'aide de **progestatifs**, acétate de médroxy-progestérone ou acétate de mégestrol, rarement utilisés actuellement.

2) Suppression de la production d'estrogènes d'origine périphérique : les inhibiteurs d'aromatase (ou « anti-aromatases »).

L'anti-aromatase de première génération, l'**aminogluthétimide** (Orimétène) été abandonné au profit de nouvelles molécules beaucoup plus spécifiques et beaucoup plus actives.

Le **formestane** (Lentaron 250mg IM tous les 15 jours) anti-aromatase de 2ème génération a une activité spécifique et 100 fois plus puissante que celle de l'aminogluthétimide. Il garde de rares indications chez les patientes peu compliantes ou réticentes à la prise régulière de comprimés.

Les anti-aromatases de troisième génération sont très spécifiques, leur activité est de 1000 à 10 000 fois supérieure à celle de l'aminogluthétimide et permet d'effondrer l'estradiolémie (<5pM) chez les femmes ménopausées. Les molécules disponibles sont :

- l'**exemestane**, (Aromasine, 1cp à 25 mg/j), anti-aromatase stéroïdienne
- l'**anastrozole**, (Arimidex, 1cp à 1 mg/j), anti-aromatase non stéroïdienne
- le **letrozole**, (Fémara, 1cp à 2,5 mg/j), anti-aromatase non stéroïdienne

Toutes ces anti-aromatases ne parviennent pas à inhiber la synthèse d'estrogènes d'origine ovarienne, en raison notamment d'une importante hyper-stimulation compensatrice de FSH qui augmente la synthèse d'aromatase par la granulosa et **leur utilisation doit donc être strictement limitée aux femmes ménopausées, ou castrées physiquement ou par analogues LH-RH.**

3) Techniques d'hormonothérapie compétitive : les anti-estrogènes :

Le tamoxifène (Nolvadex, et plusieurs autres spécialités et génériques) est la principale substance utilisée, à la dose de 20mg/j, per os, dans les traitements adjuvants et dans le traitement des formes évoluées. C'est un **agoniste-antagoniste**, présentant des effets antagonistes au niveau de certains tissus et en particulier au niveau de l'**épithélium mammaire normal et tumoral**, et des effets agonistes au niveau d'autres tissus tels que l'**os et l'endomètre**. Cet effet antagoniste ou agoniste est propre à chaque type de cellule et résulte des différents types de récepteurs (ER α et/ou ER β) et co-régulateurs actifs dans ces cellules. Les anti-estrogènes inhibent le rétrocontrôle des estrogènes sur les récepteurs hypothalamo-hypophysaires et entraînent de ce fait une augmentation des taux sériques de gonadotrophines qui peut être responsable de l'apparition d'une **hyper-estrogénémie chez la femme non ménopausée**. Ces effets secondaires peuvent être évités chez la femme pré-ménopausée par l'administration concomitante d'agonistes LH-RH.

Le torémifène (Fareston) a une efficacité et un profil de toxicité proches de ceux du tamoxifène.

Le fulvestrant (Faslodex) est un anti-estrogène antagoniste pur. Il entraîne une diminution de l'expression de l'ER, et exerce sur le récepteur un effet antagoniste pur. Le taux de réponse objective en 2^{ème} ligne après échappement au tamoxifène est comparable à celui des anti-aromatases (15-20%). Le fulvestrant dispose de l'AMM dans les cancers du sein évolués, ER+, ayant échappé à un anti-estrogène de type agoniste-antagoniste, chez les femmes ménopausées uniquement.

III. EFFETS SECONDAIRES

- Les effets secondaires de la castration physique ou médicale sont dans les deux sexes une baisse de la libido, des bouffées de chaleur, l'ostéoporose, et l'impuissance chez l'homme.
- Les estrogènes synthétiques (Distilbène) sont devenus impopulaires dans le traitement des cancers de la prostate, essentiellement en raison des complications métaboliques (hyperlipidémie), cardio-vasculaires (athéromatose, hypertension artérielle) et thrombo-emboliques et entraînent également une gynécomastie ainsi qu'une impuissance.
- Les progestatifs à forte dose peuvent se compliquer d'une prise de poids, d'une cholestase et d'effets cardio-vasculaires tels que l'aggravation d'une insuffisance veineuse des membres inférieurs, une hypertension artérielle, des accidents thrombo-emboliques.
- **Le tamoxifène :**
 - chez toutes les patientes :
 - **augmentation du risque de thrombose veineuse et d'embolie pulmonaire**
 - **risque d'hyperplasie de la muqueuse endométriale, des polypes et parfois de cancer de l'endomètre justifiant un suivi gynécologique régulier par échographie endovaginale et si nécessaire biopsie endométriale tous les six à douze mois**
 - rarement il peut être responsable de thrombocytopénie, d'hypertriglycéridémie et de pancréatite, de toxicité hépatique, oculaire (cataractes et rétinopathies), ou d'allergies.
 - **chez les femmes non ménopausées, il peut entraîner aménorrhée ou dysménorrhée, baisse de la libido et bouffées de chaleur ; il n'est pas contraceptif ; il peut entraîner une hyper-estrogénémie et des kystes ovariens.**
 - chez les femmes ménopausées ou castrées, il peut augmenter les bouffées de chaleur. Toutefois les effets agonistes du tamoxifène peuvent entraîner des effets bénéfiques :
 - . amélioration de la trophicité vulvo-vaginale et diminution de la sécheresse vaginale
 - . diminution de l'ostéopénie consécutive à la ménopause ou à la castration
 - . diminution du taux de cholestérol total et de LDL cholestérol.
- Parmi les autres anti-estrogènes, le torémifène a un profil de toxicité comparable à celui du tamoxifène. Le fulvestrant peut entraîner des réactions au site d'injection, des bouffées de chaleur et des répercussions délétères

sur le métabolisme lipidique et osseux. Vu son absence d'effet estrogénique, le fulvestrant ne devrait pas théoriquement pas augmenter le risque de cancer de l'endomètre ; en fait, le recul est encore insuffisant pour évaluer le risque thrombo-embolique veineux, le risque d'accidents cardio- et cérébro-vasculaire, et le risque endométrial.

- **Les anti-aromatases créent une hypo-estrogénémie sévère qui peut entraîner des répercussions sur le métabolisme lipidique (hypercholestérolémie) et osseux (ostéoporose, fractures).** Elles peuvent également entraîner une asthénie généralement transitoire, des nausées, des céphalées, une alopécie, une sécheresse vulvaire et vaginale, une dyspareunie et des bouffées de chaleur. **Elles entraînent assez souvent des douleurs articulaires.** Certains inhibiteurs d'aromatase pourraient augmenter le risque d'accidents artériels cardiaques et/ou cérébraux.
- Les anti-androgènes entraînent une gynécomastie ; utilisés seuls, ils peuvent respecter la libido et ne pas entraîner d'impuissance chez l'homme, leur utilisation en monothérapie n'est cependant pas recommandée.

IV. REPOSE A L'HORMONOTHERAPIE.

Les cancers hormono-dépendants répondent par une régression partielle ou complète, à défaut par une stabilisation. La durée médiane de réponse chez les patients répondeurs est en général plus longue que celle obtenue avec les chimiothérapies (médiane 12 à 24 mois avec des extrêmes de quelques semaines à plusieurs années). Les chances de réponse à une hormonothérapie de 2^{ème} ligne sont faibles chez les patients qui n'ont pas répondu à une hormonothérapie de 1ère ligne.

Les paramètres permettant de prévoir une réponse à un traitement hormonal sont :

- **l'expression de récepteurs hormonaux par la tumeur :**

taux de réponse chez patientes ER+PR+ > ER+PR- > ER-PR+ > ER-PR-.

Les tumeurs ER-PR- ne répondent pas à l'hormonothérapie, et ne doivent pas être traitées par hormonothérapie.

- **le grade de différenciation tumorale :** les cancers bien différenciés ont plus de chance de répondre que les cancers indifférenciés.
- **la cinétique de croissance tumorale :** une faible évolutivité tumorale, un intervalle libre long entre le traitement initial et la rechute vont en faveur d'une hormono-sensibilité potentielle.
- **le site tumoral :** les métastases osseuses répondent plus souvent à l'hormonothérapie que les métastases viscérales (cancer du sein et de la prostate).

Pourquoi y a-t-il un échappement à l'hormonothérapie ? :

Les mécanismes d'acquisition de résistance à la castration, aux anti-estrogènes (cancer du sein) et aux anti-androgènes (prostate) sont encore mal connus. Les théories actuelles vont en faveur de **l'émergence progressive de clones résistants sélectionnés par l'hormonothérapie.**

Les différents mécanismes d'hormono-résistance décrits sont l'augmentation de la synthèse intra-tumorale d'hormone (augmentation de l'expression de la 5-alpha réductase dans les cancers de la prostate, de l'aromatase dans les cancers du sein), l'acquisition d'une sensibilité accrue à de faibles doses d'hormones permettant aux cellules de proliférer en situation de castration (amplification et/ou sur-expression des récepteurs stéroïdiens), le développement de voies de soutien de la survie et de la prolifération cellulaire alternatives (phosphorylations et activation du récepteur stéroïdien par la voie de récepteurs membranaires) qui à l'extrême peut se traduire par la perte de l'expression des RH, la sur-expression de gènes anti-apoptotiques ou l'inactivation de gènes pro-apoptotiques, une modification du métabolisme intra-cellulaire des anti-hormones entraînant la production de métabolites moins actifs (par exemple diminution de la synthèse du 4-OH-tamoxifène, principal métabolite actif de la molécule), l'expression de variants d'épissage non fonctionnels des RH, l'expression de récepteurs mutants sensibles à des doses liminaires d'estrogènes ou d'androgènes, ou à l'action de ligands stéroïdes endogènes ou exogènes.

V. INDICATIONS ET MODALITES DE L'HORMONOTHERAPIE

L'hormonothérapie peut-être utilisée dans 3 types d'indications :

- traitement adjuvant de la maladie résiduelle infraclinique, chez des patients qui ont été traités pour un cancer localisé présentant un risque significatif d'évolution métastatique secondaire.
- traitement à visée curative de cancers évolués et métastatiques
- traitement préventif de sujets à risque de présenter un type donné de cancer hormono-dépendant.

1) Indications et modalités de l'hormonothérapie adjuvante :

Cancer du sein :

- **avant la ménopause** : dans les cancers du sein localisés exprimant des récepteurs pour les estrogènes (ER) et/ou la progestérone (PR), soit environ 70 à 80% des cancers du sein, le traitement adjuvant des formes à risque métastatique comporte une hormonothérapie, qui fait le plus souvent suite à une chimiothérapie adjuvante. **Les traitements hormonaux de référence sont soit la suppression ovarienne, définitive chirurgicale ou temporaire par agoniste LHRH, soit le tamoxifène utilisé à la dose de 20mg/j pendant 5 ans.** L'intérêt potentiel de l'association tamoxifène plus castration par rapport au tamoxifène seul ou par rapport à la castration seule n'a pas été évaluée jusqu'à présent. **L'association du tamoxifène à la castration permet de prévenir l'hyperestrogénémie induite et la survenue de kystes de l'ovaire.**

Les traitements adjuvants par inhibiteurs de l'aromatase ne doivent pas être utilisés chez les femmes pré-ménopausées car non efficaces.

- **après la ménopause**, le traitement adjuvant de référence des cancers RH+ est le tamoxifène, 20 mg/j pendant 5 ans, avec une diminution du risque relatif annuel de rechute locorégionale et métastatique d'environ 45 % dans les cancers du sein N- ou N+ et RH+.

Plusieurs essais visant à évaluer l'intérêt des inhibiteurs de l'aromatase en situation adjuvante dans les cancers RH+ ont été menés récemment et certains sont encore en cours. Les conclusions provisoires que l'on peut en retirer sont les suivantes :

- - **L'anastrozole (1mg/j pendant 5 ans), en comparaison avec le tamoxifène (20mg/j pendant 5 ans) améliore légèrement mais significativement la survie sans rechute à 5 ans (bénéfice absolu de 2,5% environ), sans bénéfice de survie globale significatif démontré avec le recul actuel.** Ce bénéfice est plus important pour les patientes ER+PR- que pour les patientes ER+PR+. L'anastrozole a obtenu l'AMM dans le traitement adjuvant des cancers du sein RH+ chez la femme ménopausée en 2004.
Le choix entre tamoxifène et anti-aromatase doit tenir compte du bénéfice attendu en termes d'efficacité/toxicité, des contre-indications au tamoxifène (en rapport avec le risque thromboembolique veineux et le risque endométrial), des souhaits de la patiente informée des effets secondaires potentiels, et de la tolérance au traitement.
- - le passage à une anti-aromatase jusqu'à la 5ème année après 2 ou 3 ans de tamoxifène améliore également la survie sans récurrence par rapport au tamoxifène pendant 5 ans.
- - après 5 ans de traitement adjuvant par tamoxifène, le relais par 5 années supplémentaires de traitement adjuvant par le létrozole améliore également la survie sans rechute ; le bénéfice est surtout important chez les patientes N+. Le létrozole a obtenu l'AMM dans cette indication en mars 2005.

Cancer de l'endomètre : les essais réalisés avec des progestatifs à titre adjuvant après traitement local se sont révélés négatifs jusqu'à présent.

Cancer de la prostate : selon le stade et grade histologique, la castration chirurgicale ou médicale associée au traitement local peut avoir des justifications théoriques. Plusieurs essais ont montré qu'un traitement par agoniste LH-RH débuté avant ou au début d'une radiothérapie à visée curative pour un stade localisé présentait un bénéfice en terme de survie sans rechute et pour l'un des essais en terme de survie globale. La durée optimale de l'hormonothérapie, généralement menée pendant 1 an, n'est pas définie. Les effets secondaires (impuissance, perte de la libido, bouffées de chaleur) sont une limitation très importante à cette hormonothérapie adjuvante qui n'est pas consensuelle.

Cancer de la thyroïde différencié : l'administration de L-Thyroxine en inhibant la sécrétion de la TSH, diminue le risque de rechute.

2) Indications et modalités de l'hormonothérapie à visée curative

Cancer du sein : traitement des formes métastatiques, des formes loco-régionales avancées inopérables, potentiellement hormono-sensibles (cinétique lente, récepteurs positifs).

- **avant la ménopause** : en première ligne thérapeutique la suppression des estrogènes ovariens, définitive par ovariectomie, ou temporaire par agoniste de la LHRH, de même que le tamoxifène restent les traitements

hormonaux de référence. **L'association castration physique ou chimique et tamoxifène est souvent utilisée** pour combiner suppression des estrogènes ovariens et inhibition des effets des estrogènes résiduels produits par aromatisation périphérique des précurseurs surrénaliens. Le torémifène peut-être utilisé à la place du tamoxifène.

Il n'existe pas de standard pour les hormonothérapies de seconde ligne chez les femmes pré-ménopausées ; une tentative d'hormonothérapie de seconde ligne n'est indiquée que chez des patientes peu évolutives et ayant bien répondu à une hormonothérapie de première ligne.

Les options, après réponse et échappement à une hormonothérapie par castration et tamoxifène, sont les associations castration et fulvestrant ou/puis castration et anti-aromatase. Fulvestrant et anti-aromatases ne peuvent être utilisés qu'avec une suppression de la fonction ovarienne.

- **après la ménopause : la première ligne a longtemps été le tamoxifène** (ou plus rarement le torémifène beaucoup moins utilisé) qui donnent des taux de réponse objectives de l'ordre de 20-30% et des taux de bénéfice thérapeutique (RC+RP+Stabilisations) de l'ordre de 40 à 55% et des durées médianes de réponse de l'ordre de 18 mois chez les patientes RH+. **Certains essais récents ont montré que les anti-aromatases en première ligne, par comparaison avec le tamoxifène, pouvaient donner des taux de réponse plus élevés, des durées de rémission plus longues et surtout un gain de survie sans progression de 3 à 6 mois, toutefois sans bénéfice significatif en terme de durée de survie.** Dans ce essais le tamoxifène reste une 2^{ème} ligne potentiellement efficace chez les patientes qui ont répondu puis échappé aux anti-aromatases.

Ces résultats incitent, sauf contre-indications liées au terrain ou à la tolérance, à utiliser les anti-aromatases en première ligne thérapeutique, et le tamoxifène en 2^{ème} ligne. Lorsque les inhibiteurs d'aromatase sont utilisés en première ligne, le tamoxifène puis le fulvestrant doivent logiquement être utilisés respectivement en 2^{ème} et 3^{ème} ligne.

Lorsque le tamoxifène est utilisé en première ligne, le Fulvestrant (anti-estrogène pur) est aussi efficace en 2^{ème} ligne thérapeutique que l'anastrozole (inhibiteur de l'aromatase) en termes de taux de réponse (environ 20%), de délai jusqu'à progression et de survie.

Il apparaît dès lors logique, lorsque le tamoxifène est utilisé en 1^{ère} ligne, d'utiliser le fulvestrant chez les patientes ER+ répondant puis échappant au traitement, et d'utiliser les inhibiteurs d'aromatase en 3^{ème} ligne.

Cancer de l'endomètre : on utilise essentiellement des *progestatifs*, et parmi eux, surtout la médroxyprogestérone. Le taux de réponse est de l'ordre de 25 à 30 %. La durée médiane des réponses est de 12 à 18 mois.

Cancer de la prostate : le traitement de 1^{ère} ligne vise à la suppression des androgènes testiculaires, soit par castration chirurgicale soit par agonistes de la LHRH ; dans ce dernier cas, on associe souvent un anti-androgène non stéroïdien, au moins pendant les 15 premiers jours de traitement pour éviter un effet de flare-up ; la poursuite des anti-androgènes au long cours en association avec la castration n'est pas consensuelle. Le taux de

réponse à la castration est supérieur à 80%. La durée médiane des réponses est de 18 mois environ. Une autre alternative est l'utilisation en 1ère ligne de l'acétate de cyprotérone.

Après échappement à une première ligne d'hormonothérapie, les réponses à une 2^{ème} ligne sont rares (< 20 %) et les durées de réponse courtes (médiane 6-8 mois). Les anti-androgènes sont généralement peu efficaces dans cette situation. Chez les patients présentant des contre-indications à la chimiothérapie, les corticoïdes, ou le kétoconazole (rarement utilisé en raison des effets secondaires) associés à la castration, donnent des améliorations subjectives dans 20 - 30 % des cas, et de rares réponses objectives. Les estrogènes peuvent être tentés en 3^{ème} ligne.

Lymphomes, leucémies lymphoïdes : prednisone ou dexaméthasone sont associés à la plupart des polychimiothérapies utilisées. Elles agissent en entraînant l'apoptose des cellules tumorales.

Carcinoïdes et tumeurs endocrines du tube digestif : les analogues de la somatostatine entraînant surtout une amélioration de la symptomatologie fonctionnelle (diminution du syndrome carcinoïde, des diarrhées, etc.), rarement une réponse tumorale objective.

Cancer de la thyroïde : la L-thyroxine est utilisée à doses suppressives, conjointement à l'iode radioactif dans le traitement des formes bien différenciées localement avancées ou métastatiques.

3) **Hormonothérapie préventive.**

Des essais comparatifs versus placebo de traitements préventifs par tamoxifène ou raloxifène pendant 5 ans chez des patientes présentant un risque élevé de cancers du sein ont montré une diminution de l'ordre de 40-50% du taux de cancers invasifs à 10 ans de recul. Le tamoxifène et le raloxifène n'ont pas d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication en France.

Des essais de chimio-prévention du cancer de la prostate par le finastéride, inhibiteur de la 5 alpha-réductase sont en cours aux Etats-Unis.

4) **En résumé : modalités courantes de l'hormonothérapie :**

- **hormonothérapie adjuvante des cancers de prostate localisés** : absence de consensus ; l'intérêt d'une hormonothérapie adjuvante en plus du traitement local à visée curative est en cours d'évaluation en fonction du stade et du grade.

- **hormonothérapie curative des cancers de prostate évolués** :

- **1^{ère} ligne** : orchidectomie ou agonistes LHRH ± anti-androgène
- **2^{ème} ligne** : elle est rarement efficace et généralement réservée aux patients présentant des contre-indications à la chimiothérapie : **corticoïdes**, tout en poursuivant les agonistes LH-RH si malade non castré ; le **kétoconazole** à forte dose peut être tenté mais est généralement mal toléré ; les **estrogènes** peuvent être tentés en 2^{ème} ou 3^{ème} ligne thérapeutique chez les patients qui ont bien répondu à une première ligne. **Dans tous les cas il convient de**

poursuivre les agonistes LH-RH au long cours chez les patients non orchidectomisés, y compris lors du recours à la chimiothérapie.

- **hormonothérapie adjuvante du cancer du sein localisé :**

- avant la ménopause : * standard : **tamoxifène pendant 5 ans ± castration**
 - * option : castration seule
- après la ménopause : * standards : **tamoxifène pendant 5 ans**
 - ou : **anti-aromatase pendant 5 ans**
 - * options : tamoxifène pendant 2 à 3ans, puis anti-aromatase jusqu'à 5ans
 - ou : tamoxifène pendant 5ans, puis anti-aromatase pendant 5 ans

- **hormonothérapie curative du cancer du sein métastatique :**

- 1^{ère} ligne : avant ménopause : *standards : **castration** chirurgicale ou agoniste LHRH
 - ou : **tamoxifène**
 - ou : **castration + tamoxifène**

après ménopause : *standards : **anti-aromatases** (survie sans progression > au tamoxifène)

 - ou : **tamoxifène** (ou torémifène)
- 2^{ème} ligne et suivantes (chez les patientes répondeuses) :
 - poursuivre castration chimique chez pré-ménopausées (ou faire castration chir), et :
 - chez patientes préménopausées et ménopausées :
 - **tamoxifène si échappement à une anti-aromatase**
 - **fulvestrant ou anti-aromatase si échappement au tamoxifène**
 - **puis anti-aromatase stéroïdienne (exemestane)** si échappement aux agents précédents
 - puis progestatifs, corticoïdes....., si chimiothérapie non envisageable.