

# Anticancéreux: Pharmacothérapie

- Dépistage et signes d'appel (rôle du pharmacien)
- Traitement de deux cancers fréquents
  - cancer du sein
  - cancer de la prostate  
(annexe: adénome bénin de la prostate)
- Traitements supportifs et/ou prévenant les toxicités

## Dépistage ...

- Pourquoi ?
  - ➔ Un cancer débutant est souvent curable ... mais ses signes cliniques sont souvent discrets ..
- Comment ?
  - ➔ application systématique de procédures optimisées en fonction du risque connu pour les cancers fréquents

Exemples :

Cancer	Test	patient		fréquence
		sexe	age	
Sein	<ul style="list-style-type: none"> <li>• autoexamen</li> <li>• examen clinique</li> <li>• mammographie</li> </ul>	F	20 et > 20-40 > 40	tous les mois tous les 3 ans chaque année
Colon/rectum	<ul style="list-style-type: none"> <li>• présence de sang (occulte)</li> <li>• sigmoidoscopie</li> <li>• colonoscopie</li> </ul>	M/F	50 et >	chaque année tous les 5 ans tous les 10 ans
Prostate	<ul style="list-style-type: none"> <li>• examen rectal</li> <li>• antigène (PSA)</li> </ul>	M	50 et >	chaque année chaque année
Col de l'utérus	<ul style="list-style-type: none"> <li>• frottis</li> <li>• recherche du virus HPV</li> </ul>	F	3 ans après le début des rapports sexuels	chaque année (tous les 2-3 ans après 3 tests négatifs)



## Cancer du sein: points importants

- importance du dépistage ...
- importance du diagnostic précoce et de la caractérisation complète du type de tumeur (type cellulaire; invasif/non-invasif; présence de récepteurs aux oestrogènes et d'oncogènes [*erbB2* / *HER-2/neu*], de mutation de p53, de facteurs angiogéniques, ...)
- Traitement initial: locorégional (chirurgie / radiothérapie)
- Traitement médicamenteux\* → prévention de la récurrence (parfois initié avant le traitement locorégional pour obtenir une réduction de la tumeur) (bénéfice absolu [= augmentation de la survie sans atteinte détectable] par rapport à un groupe non traité: entre 2 à 15 % suivant le niveau de risque)
  - traitement hormonal
  - polychimiothérapie

\* appelé souvent "traitement adjuvant" par rapport au traitement initial; ne pas confondre avec les traitements adjuvants de la chimiothérapie et destinés à combattre certains de ses effets indésirables et/ou de la renforcer

## Cancer du sein: traitements médicamenteux

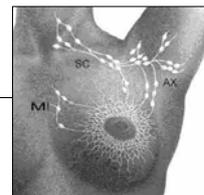
Type de patiente	risque faible	risque élevé
------------------	---------------	--------------

### Sans envahissement ganglionnaire

pré-ménopausal / réc. œstr. +	tamoxifène	analogue du GnRH + tamoxifène +/- chimiothérapie
pré-ménopausal / réc. œstr. -	→	chimiothérapie
post-ménopausal / réc. œstr. +	tamoxifène	tamoxifène → chimiothérapie
post-ménopausal / réc. œstr. -	→	chimiothérapie

### Avec envahissement ganglionnaire

pré-ménopausal / réc. œstr. +	chimiothérapie → tamoxifène +/- analogue du GnRH
pré-ménopausal / réc. œstr. -	chimiothérapie
post-ménopausal / réc. œstr. +	chimiothérapie → tamoxifène
post-ménopausal / réc. œstr. -	chimiothérapie



## Cancer du sein: thérapies endocrines

---

### Anti-oestrogènes

- modulateurs sélectifs du récepteur aux oestrogènes (SERM)
  - tamoxifène / torémifène

### Inhibiteurs de l'aromatase

- non stéroïdiens
  - anastrozole / létrozole
- stéroïdiens
  - exemestane

### Analogues de la LHRH (GnRH)

- goséréline, leuproréline, triptoréline

### Progestagènes

- mégestrol / médroxyprogestérone

## Cancer du sein: exemples de régimes chimiothérapeutiques

---

### Traitements adjuvants simples

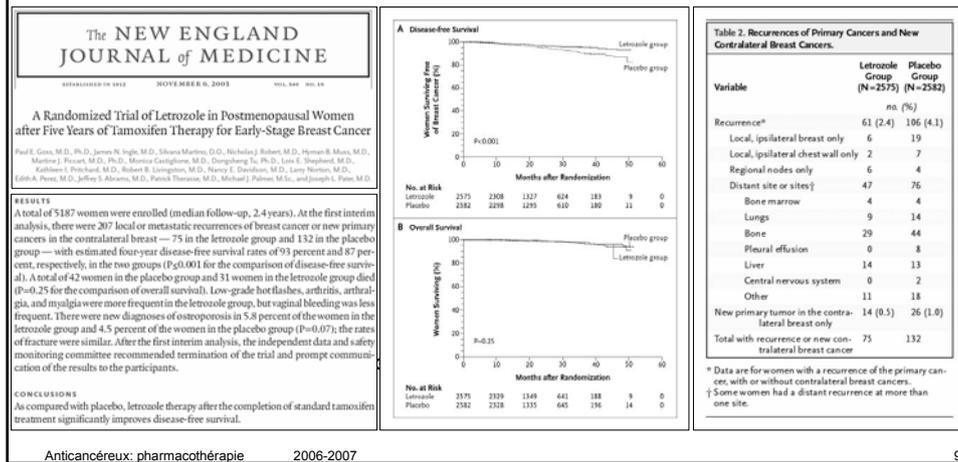
- AC:
  - doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> / cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>, à répéter tous les 21 jours pour 4 cycles
- CAF
  - cyclophosphamide 500 mg/m<sup>2</sup>, épirubicine 100 mg/m<sup>2</sup> en bolus, fluorouracil 500 mg/m<sup>2</sup>, à répéter tous les 21 jours pour 6 cycles
- AC → Paclitaxel
  - doxorubicine 60 mg/m<sup>2</sup> / cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> à répéter tous les 21 jours pour 4 cycles suivi de paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 3h à répéter tous les 21 jours pour 4 cycles

### Traitement de situation métastatique

- doxorubicine + docétaxel
  - doxorubicine 50 mg/m<sup>2</sup> le jour 1 → docétaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en 1 h le jour 1 à répéter en cycles tous les 21 jours.

## Cancer du sein: discussions ...

- usage optimal des inhibiteurs de l'aromatase... (femme ménopausée)



## Cancer du sein: discussions ...

- efficacité du trastuzumab



## Cancer du sein: discussions ...

- coût du trasztuzumab

Acta Oncol. 2007;46(2):153-64.

Trastuzumab in adjuvant breast cancer therapy. A model based cost-effectiveness analysis.  
Norum J, Olsen JA, Wist EA, Lonning PE. Department of Oncology, University Hospital of North Norway, Tromsø, Norway.  
jan.norum@unn.no

Trastuzumab has shown activity in early breast cancer patients that overexpress HER2.

Significant resources have to be allocated to finance this therapy, underlining the need for cost-effectiveness analysis.

A model was set up, with

- societal costs
- Life expectancy data (10% and 20% absolute improvement in overall survival (OS)).

This showed that

- Median additional health care cost per patient treated was 33,597 euros.
- The yielding cost per life year gained (LYG) was 15,341 euros with a 20% improved OS and 35,947 euros with 10% improved OS.
- The corresponding net health care cost per quality adjusted life year (QALY) was 19,176 euros.

Goss, P, Foster, H, J, O'Brien, J, et al. 2009;349:1793-1802

Trastuzumab is indicated cost effective in Norway.

## Cancer de la prostate

### Points essentiels:

- cancer de l'homme le plus fréquent (et 11% des décès par cancer)
- peu ou pas de signes spécifiques précoces
  - le diagnostic repose sur la pratique d'examens systématiques
- distinction entre l'adénome bénin (simple hypertrophie [60 % à 60 ans, 70 % à 70 ans , ...]) et le cancer proprement dit.
  - diagnostic correct lors de l'apparition de symptômes
- présence d'un antigène spécifique permettant la détection précoce et définissant l'état de guérison et la surveillance du traitement
- les pourcentages de guérison varient de 85 % si pris à un niveau précoce à moins de 1% si pris à un niveau tardif
- traitement principalement hormonal mais chimiothérapie en cas d'état hormono-réfractaire

## Cancer de la prostate

### Facteurs de risques

#### **probable**

- Age 70 % des cas diagnostiqués > 65 ans (âge moyen: 73 ans)
- Race africains > caucasiens > asiatiques \*
- Génétique
  - aspect familial (autosomal dominant dans 9% des cancers et 45 % si < 50 ans)
  - mutations (p53,, Rb, E-cadhérine, récepteur aux androgènes...)

#### **possible**

- environnement
  - forte variation entre pays, et glissements lors des migrations ...
- professionnel
  - cadmium
- alimentation
  - régimes carnés et gras, déficience en vitamine D, E, et A
- hormonal
  - inexistant chez les eunuques, et faible incidence chez les cirrhotiques
  - expression polymorphique du récepteur aux androgènes

\* en relation avec le taux de testostérone et le niveau de conversion en dihydrotestostérone (5- $\alpha$ -réductase) ?

DiPiro, 2005, p 2422

## Cancer de la prostate

### Présentation clinique

#### **tumeur localisée**

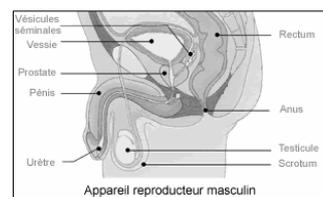
- asymptomatique

#### **invasion locale**

- dysfonction urétrale
- "besoins fréquents et hésitants,
- ruissellement, ...
- impuissance

#### **Etat avancé**

- douleurs au dos
- compression des canaux déférents
- oedèmes des membres inférieurs
- fractures pathologiques (métastases osseuses)
- anémie
- perte de poids

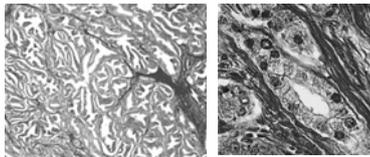
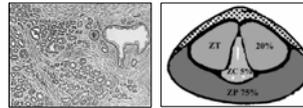


DiPiro, 2005, p 2425 et 2427

## Cancer de la prostate : aspects anatomohistopathologiques

### Tumeur primitive:

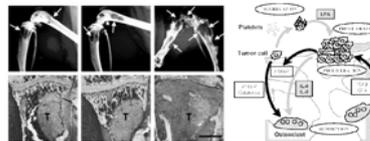
- adénocarcinome représente (90%) développé dans la zone
  - périphérique : 70% (centrale : 10%; transition : 20%; localisations multiples fréquentes [85%]).
- gradation suivant la différenciation des cellules cancéreuses (score de Gleason; corrélé au volume tumoral et facteur pronostique)
  - bien différencié : 2 à 4
  - moyennement différencié : 5 à 6
  - peu ou non différencié : 7 à 10



<http://www.anapath.necker.fr/>

### Extension:

- Locorégionale :
  - Pénétration capsulaire :
  - Atteinte de la graisse péri-prostatique surtout à la partie postérolatérale
  - Atteinte des vésicules séminales
  - Apex, col vésical
  - Rectal : rare
- Ganglionnaire : obturateur, iliaque interne puis primitif
- Métastases :
  - osseuses (+++) d'origine hématogène touchant surtout bassin, le rachis, les côtes, le sternum entraînant des phénomènes de condensation/résorption anormales et permettant la prolifération (médiées par l'hyperproduction d'acide lysophosphatidique ?)
  - pulmonaires : rarement cliniques



Boucharaba et al. J Clin Invest. 2004 Dec;114(12):1714-25.

Anticancéreux: pharmacothérapie 2006-2007

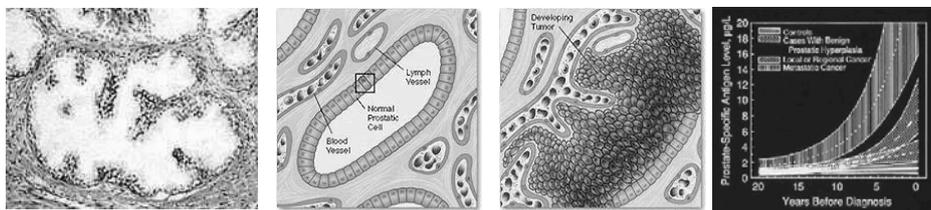
15

## Cancer de la prostate

### Diagnostic (des stades précoces)

- examen clinique (toucher rectal)
- PSA (*prostate specific antigen*) ... ??? (voir dia suivante...)
- ultrasonographie
- biopsie

DiPiro, 2005, p 2425 et 2427



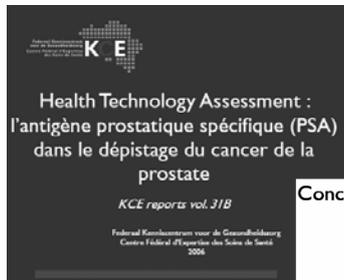
PSA, made in the prostate, is the enzyme responsible for liquefaction of semen. Only a tiny amount normally is found in the blood, but will increase if the barrier between the epithelium and the bloodstream is damaged (cancer, bacterial infection, and prostate infarction or mechanical insult). Normal values are 0 to 4.0. If the level is between 4.0 and 10.0 then about 35% of men have prostate cancer. If the level is between 10.0 and 20.0 then about 65% of men will be found to have prostate cancer.

<http://www.marurology.com/articles/cap/learning/psa.htm>

Anticancéreux: pharmacothérapie 2006-2007

16

## Prostate specific antigen ?



disponible sur i-campus

### Conclusions

En référence aux critères décrits par l'OMS, nous pouvons conclure que le cancer de la prostate est un problème de santé important surtout pour les hommes âgés de plus de 75 ans. Le dosage du PSA dans son utilisation actuelle ne peut être considéré comme une stratégie de dépistage valide. Les avantages d'un dépistage précoce des hommes asymptomatique sont inconnus et donc celui-ci n'est pas recommandé.

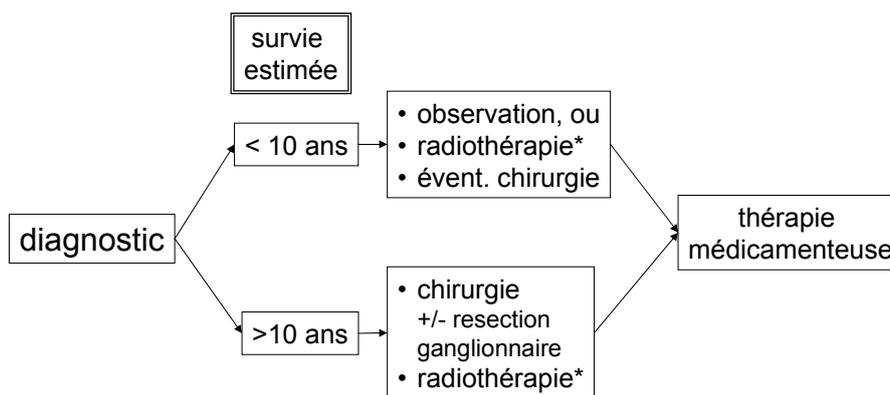
La pratique belge actuelle se caractérise par une utilisation routinière du test (dans le cadre des check-ups), laquelle n'est pas toujours accompagnée d'une information préalable du patient. Cette pratique amène de nombreuses demandes de tests opportunistes. A la lumière des connaissances scientifiques actuelles et considérant les aspects éthiques et juridiques, la prescription du dosage du PSA « en routine » sans accord du patient n'est plus acceptable.

Si l'individu est demandeur, on attend du clinicien qu'il discute avec le patient des risques d'excès de diagnostics et des complications potentielles des traitements.

Il conviendra peut-être d'adapter les conclusions de ce rapport à la lumière des résultats des essais contrôlés randomisés en cours au sujet du dépistage par PSA. Il est également nécessaire de rechercher d'autres tests plus performants et d'étudier les modalités de prévention primaire et les traitements afin de diminuer la mortalité (et la morbidité) de ce cancer.

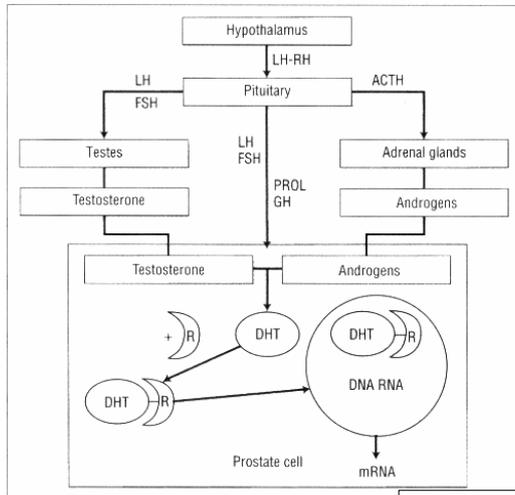
## Cancer de la prostate

### Mise en place du traitement (simplifié)



\* brachithérapie: irradiation à courte distance

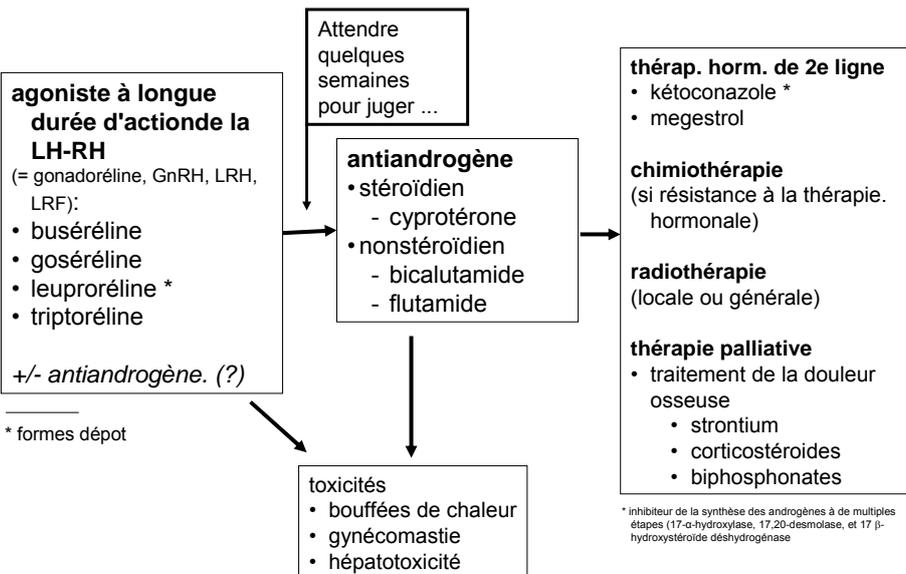
## Pourquoi une thérapie hormonale du cancer de la prostate ?



DiPiro, 2005, p 2424

**FIGURE 128-2.** Hormonal regulation of the prostate gland. ACTH, adrenocorticotropic hormone; DHT, dihydrotestosterone; FSH, follicle-stimulating hormone; GH, growth hormone; LH, luteinizing hormone; LH-RH, luteinizing hormone-releasing hormone; PROL, prolactin; R, receptor.

## Mise en place de la thérapie médicamenteuse du cancer de la prostate



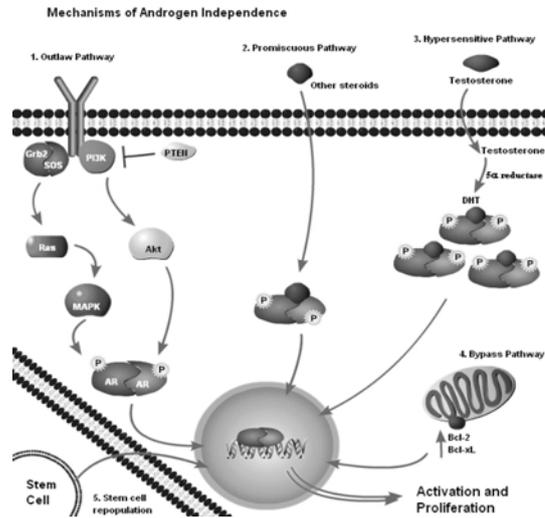
\* formes dépôt

\* inhibiteur de la synthèse des androgènes à de multiples étapes (17- $\alpha$ -hydroxylase, 17,20-désmolase, et 17  $\beta$ -hydroxystéroïde déshydrogénase)

DiPiro, 2005, p 2424

## Cancer de la prostate: mécanismes potentiels de l'hormono-indépendance

- (1) receptor tyrosine kinases (RTKs) are activated, and the androgen receptor (AR) is phosphorylated by either the AKT (protein kinase B) or the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway, producing a ligand-independent AR.
- (2) the specificity of the AR is broadened so that it can be activated by nonandrogenic steroids
- (3) more AR is produced (gene amplification) or more testosterone is converted to dihydrotestosterone
- (4) parallel survival pathways, involving the antiapoptotic protein BCL-2 obviate the need for AR or its ligand.
- (5) androgen-independent cancer stem resistant to therapy grow out and eventually become the primary population within the tumor.



From Pienta, K. J. et al.  
CA Cancer J Clin 2005;55:300-318.

Anticancéreux: pharmacothérapie 2006-2007

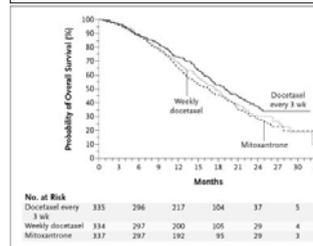
21

## Mise en place de la thérapie médicamenteuse du cancer de la prostate

### Chimiothérapie du cancer de la prostate hormono-résistant

- résultats globalement décevants
- schéma actuel:
  - docetaxel (75 mg/m<sup>2</sup> ttes les 3 semaines)
  - + prednisone (5 mg BID)
  - (gain d'environ 2,5 mois de vie)
- autres agents
  - cyclophosphamide, 5-fluoruracil, methotrexate, dacarbazine, doxorubine, paclitaxel, nonorelbine, cisplatine ...
  - activité modeste ...
  - mitoxantrone + prednisone
  - estramustine + vinblastine
  - kétokonazole + doxorubicine
  - estramustine + étoposide
  - estramustine + paclitaxel
  - études en cours ...

Kaplan-Meier Estimates of the Probability of Overall Survival in mitoxantrone vs. docetaxel weekly (p=0.36) vs. docetaxel every 3 weeks (p=0.009)



Tannock, I. F. et al. N Engl J Med 2004;351:1502-1512

DiPiro, 2005, p 2424

Anticancéreux: pharmacothérapie 2006-2007

22

## Traitement de l'adénome bénin de la prostate

Traitements médicaux: efficacité modérée et inconstante  
(mais utiles en cas de symptômes modérément sévères)

- premier choix: **alpha-bloquants** (qui diminuent le tonus musculaire et s'attaquent aux contractions responsables de 60 % de l'obstacle urinaire mais n'influencent pas directement le volume prostatique; attendre 4-8 semaines pour juger de l'effet)

- tamsulosine
- alfuzosine

**effets indésirables:**

- hypotension (orthostatique)
- vertiges
- fatigue et sédation

prévenir le patient (âgé)

- en cas d'efficacité insuffisante ou de non-tolérance: **inhibiteurs de la 5 α-réductase** (permettant, chez un patient sur deux, une réduction de volume de 20 % du volume de la prostate; attendre 6 mois pour juger des résultats).

- finastéride
- dutastéride

**effets indésirables:**

- impuissance, gynécomastie, ...
- douleurs testiculaires
- éruptions
- produit tératogène

prévenir le patient ...  
et l'entourage (si contact possible  
avec une femme enceinte ou  
susceptible de l'être)

- Extraits de *Serenoa repens*

- effets semblables à ceux de l'association finastéride/tamsulosine dans l'hypertrophie prostatique bénigne légère)

Traitement chirurgical: en cas de rétention ou de complication (succès dans 90% des cas)

## Traitement supportifs et/ou prévenant les toxicités des médicaments anticancéreux (1)

- Douleur

- causes:

- la tumeur elle-même [compression, infiltration...]
- les traitements utilisés (mucite, névrite post-chimiothérapique, plexite post-radiothérapique...)
- conséquences du cancer (syndrome occlusif, HTIC, grabatisation...)

- type: le plus souvent nociceptif au départ, mais mixte (nociceptif / neurogène) ensuite ...

- place importante des morphiniques

- adjuvants utiles: corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antispasmodiques, diphosphonates, myorelaxants / antidépresseurs, antiépileptiques ...

- Asthénie, anorexie

- causes: la tumeur et les cytokines pro-inflammatoires

- traitement: corticoïdes, amphétamines, nutrition artificielle

- Nausées/vomissements

- causes: action émétogène directe de certains anticancéreux et de la radiothérapie

- prévention: corticoïdes (+/- anxiolytiques) la veille du traitement

- traitement:

- cas peu graves: **métoclopramide** (antagoniste dopaminergique)
- cas graves: **antagonistes sérotonergique 5-HT<sub>3</sub> ("sétrons")**

chaque nom en vert = médicament vu dans d'autres parties du cours ...

## Traitement supportifs et/ou prévenant les toxicités des médicaments anticancéreux (2)

---

- Myélosuppression (neutropénie, thrombocytopénie, anémie)
  - causes: action directe des anticancéreux
  - facteurs de croissance
    - des polymorphonucléaires neutrophiles (Granulocyte Colony Stimulating Factor [GCSF] recombinant [filgrastim [forme pégylée: pegfilgrastim], lenograstim)
    - des globules rouges (érythropoïétine recombinante humaine [ru-HEPO]  $\alpha$  ou  $\beta$ , darbépoïétine [forme hypersialylée de l'érythropoïétine]; !! contreindiqués dans les myéloïdes et pour les patients hypertendus et/ou à risque de thrombose)
  
- Mucites/mucosites
  - causes: action directe de certains anticancéreux
  - prévention:
    - rinçages et désinfection à la chlorhexidine (controversé)
    - *Keratinocyte Growth Factor* (palifermin \*; donné 3 jours avant la chimiothérapie ou l'irradiation et pendant les 3 jours suivant la chimiothérapie)
  - traitement:
    - maintien d'une hygiène stricte
    - antidouleurs généraux et anesthésiques locaux (gels de lidocaïne, etc...)
    - antiherpes et antifongiques (locaux et systémiques) en cas d'infection documentée

\* approuvé en Europe (EMA) mais pas encore commercialisé en Belgique