

# **HORMONOTERAPIA IN CANCER**

# **HORMONOTERAPIA**

**Este una din metodele terapeutice utilizate in  
cancererele hormonodependente**

## **Hormonodependența**

**constă în prezența de receptori pe suprafața  
celulelor tumorale pentru hormoni, prin  
intermediul cărora hormonul poate pătrunde  
în celula neoplazică și poate favoriza  
multiplicarea acesteia prin acțiunea sa asupra  
ADN-ului.**

**Principalii hormoni implicati in acest  
mecanism :estrogenii  
androgenii**

# **In celula mamara normala**

**Legarea estrogenului la ER stimuleaza proliferarea celulelor mamare,avand ca rezultat cresterea diviziunii celulare si replicarea ADN ceea ce poate duce la mutatii.**

**Consecinta  
poate fi  
intreruperea  
ciclului celular  
normal,  
a apoptozei  
si a repararii  
ADN, si,deci,  
aparitia tumorii!**

**Estrogenul  
(Estradiolul)  
se leaga la  
ER formand  
un complex  
ER-estradiol  
care isi  
exercita  
rolul la  
nivelul  
nucleului**

- **Transcriptia mediata de estrogen/androgen este reglata de o serie de gene asociate direct sau indirect cu proliferarea,invazia, angiogeneza,capacitatea de metastazare, caracteristice procesului neoplazic.**

# **Modulatorii selectivi ai receptorilor estrogenici**

**-steroidali -Tamoxifen**

**-non-steroidali- Fulvestrant**



# Tipuri de hormoni si antagonisti ai hormonilor

Androgenii -efect antineoplazic prin alterararea functiei hipofizare sau direct prin afectarea celulelor neoplazice

Antiandrogenii-inhiba legarea androgenilor la nucleu

Estrogenii-suprima productia de testosteron la barbati( prin hipotalamus) si altereaza raspunsul celulelor maligne mamare la prolactina

# Tipuri de hormoni si antagonisti ai hormonilor

Antagonistii estrogenilor sunt in competitie cu estrogenul pentru legarea de receptorul estrogenic al celulei maligne.

Receptorul/complexul hormon-receptor controleaza regiunea promotoare a genelor corelate cu cresterea celulara

Progestativele- par sa actioneze direct la nivelul receptorului celulei maligne care promoveaza diferentierea.

# **Tipuri de hormoni si antagonisti ai hormonilor**

**Inhibitorii de aromataza -inhibitori nonsteroidali ai aromatizarii androgenilor in estrogeni,blocand conversia suprarenaliana a androstendionei in estrona mediata de aromataza.**

**Analogi ai hormonilor hipotalamici(LHRH)**

**inhiba hormonul luteinizant si hormonul stimulator folicular si,implicit,productia de estrogeni si testosteron la nivelul gonadelor.**

# Tipuri de hormoni si antagonisti ai hormonilor

## Hormonii tiroidieni-

inhiba eliberarea de hormon stimulator tiroidian, inhiband crestera tumorilor tiroidiene

bine-diferentiate

# **TERAPII HORMONALE**

**Terapia hormonală ablativă**

**Terapia hormonală aditivă**

**Terapia hormonală competitivă**

**Terapia hormonală inhibitivă**

# Terapia hormonală ablativă

Constă în suprimarea sursei de hormoni prin tratament chirurgical, medicamentos sau radiant.

Tratamentul chirurgical se practică în

-cancerul glandei mamare

(ooforectomie în scop hormonosupresiv)

-cancerul prostatei - orhidectomie

# **Terapia hormonală aditivă**

**Utilizează hormonii sexuali și derivații lor de sinteză.**

## **1. Progestativele**

**-medroxiprogesteronului acetat**

**-megestrol acetat**

**au efecte antitumorale semnificative la  
pacientele cu cancer endometrial și  
mamar avansat.**

# **Terapia hormonală aditivă**

**Estrogenii-in doze farmacologice  
suprimă creșterea tumorală și sunt  
indicați în tratamentul cancerului  
prostataei.**



# **Terapia hormonală competitivă**

**Antiestrogenii –  
compuși  
nesteroidici care  
antagonizează  
proprietățile  
estrogenilor  
prin mecanism  
competitiv la  
nivelul  
receptorilor**

# **Tamoxifenul**

**este cel mai utilizat antiestrogenic în  
hormonoterapia cancerului mamar  
el își exercită efectul prin inhibarea  
competitivă a fixării estrogenilor la receptorii  
specifci.**

**Tamoxifenul afectează cinetica ciclului celular  
prin inhibarea progresiei din faza G1, în faza  
S.**

**El poate avea și efect citotoxic direct.**

- **FULVESTRANT este un antagonist al receptorului estrogenic ce se leaga de receptor intr-un mod competitiv, avand afinitate comparabila cu cea a estradiolului.**
- **Spre deosebire de Tamoxifen ,**
  - **nu are efecte agoniste,**
  - **blocand actiunea hormonilor estrogeni.**

# FULVESTRANT

**Prin lipsa  
dimerizarii ER,  
destabilizeaza  
proteinele ER,  
determinand  
degradarea rapida  
a complexului  
Fulvestrant-ER si  
pierderea  
receptorului**

- **Aromataza este prezenta in cateva tesuturi non-glandulare:**
- **tesutul adipos, muscular, ficat**
- **si celulele neoplazice din cancerul mamar.**
- **Productia estrogenica dupa menopauza este realizata exclusiv la aceste niveluri, cu precadere la nivelul tesutului gras.**

- **La femeia in postmenopauza sursa principala de estrogeni o reprezinta conversia periferica a androstendionului si testosteronului de origine suprarenaliana in estrona ,respectiv estradiol.**
- **Acest proces este mediat de enzima numita aromataza.**

**Inhibitorii de  
aromataza realizeaza scaderea concentratiei  
circulante a hormonilor estrogeni prin blocarea  
precursorilor de origine suprarenala.  
Eficienta inhibitorilor de aromataza este  
demonstrata la femeile in post-menopauza.**

# **Terapia hormonală inhibitivă**

## **1. Inhibitorii de aromatază**

**Letrozol , Anastrozol, Exemestan**

**- în tratamentul cancerului mamar ca  
tratament de linia a II a sau  
up-front (prima linie)**



## **2. Analogii LH-RH**

**(Leuprorelin, Goserelin, Buserelin)**

**Determină inhibarea receptorilor**

**LH-RH hipofizari,**

**scad sinteza de tropi hipofizari,**

**mecanism care duce la scăderea**

**concentrației plasmatică de estrogeni**

**si testosteron;**

**Analogii LH-RH se utilizează în  
tratamentul**

**-cancerului mamar  
(premenopauza)**

**-cancerului prostatei**

## **II. Principalele tipuri de neoplazii hormonodependente**

### **II. a. Neoplasmul glandei mamare**

**Terapia hormonală este una din cele  
mai importante metode de tratament  
în acest cancer.**

**Ea se utilizează atât în scop adjuvant,  
cât și în cancerul mamar avansat și  
metastazat.**

# **Neoplasmul glandei mamare**

**De asemenea, tratamentul  
hormonal se poate utiliza  
profilactic la grupurile  
populaționale cu risc crescut  
de a dezvolta un cancer mamar**

**Terapia endocrină în cancerul mamar are ca scop principal privarea tumorii maligne de estrogeni prin scăderea nivelului acestui hormon sau prin blocarea competitivă a receptorilor pentru estrogeni.**

**În tratamentul cancerului mamar este luat în considerație statusul receptorilor estrogenici, progesteronici, care are și valoare predictivă.**

## **b. Neoplasmul prostatic**

**Prostata este, de asemenea, un organ hormonodependent ale carei celule pot fi:**

- hormonodependente – la care lipsa androgenilor induce apoptoza**
- hormonosensibile- care se divid în prezenta androgenilor**
- hormonoindpendente**

**Hormonoterapia  
cuprinde metode ablativă –  
orhidectomia –  
sau/și aditivă - administrare exogenă  
de estrogeni care determină scăderea  
procentului de hormoni gonadotropi  
hipofizari - FSH și LH, ceea ce  
determină reducerea sintezei de  
androgeni**



**Agoniștii LH-RH determină blocaj la nivelul axului hipotalamo - hipofizar cu scăderea consecutivă a procentului de gonadotropi hipofizari; aceasta reprezintă o opțiune terapeutică tot mai des preferată de pacienți - orhiectomiei clasice**

**Orhidectomia-**  
**Procedura**  
**chirurgicala de**  
**indepartare a**  
**unuia/ambelor**  
**testicule,sursa**  
**principala de**  
**hormoni**  
**masculini,**  
**in vederea**  
**scaderii**  
**productiei hormonale.**

## **Antiandrogenii steroidieni**

**(Megestrol acetat si Ciproteron acetat) inhibă formarea complexului testosteron-receptor**

## **Antiandrogenii nesteroidieni**

**(Flutamida, Bicalutamida) blochează receptorii pentru androgeni de la nivel periferic.**

# **Neoplasmul endometrial**

**Tratamentul cu progesteron este  
indicat ca primă linie:**

- Medroxiprogesteron acetat /  
Megestrol acetat.**

# **Efecte adverse:**

## **ESTROGENI**

- grețuri, vărsături, creștere ponderală,
- accidente tromboembolice, edeme, hiperlipemie, HTA
- inducerea cancerului mamar estrogeno-dependent

## **Contraindicație absolută**

- neoplasmul mamar
- neoplasmul endometrial!

# **Antiestrogenii**

**- Tamoxifen, Toremifen, Clomifen, Raloxifen  
etc.**

**1. Mecanism de acțiune:**

**inhibă efectele estrogenilor asupra țesuturilor  
țintă ale acestora.**

**2.Indicații:- cancererele hormonodependente –  
estrogenodependente, în special cancerul  
mamar.**

**Tamoxifenul: - compus nesteroidic, cu acțiune antiestrogenică de tip competitiv.**

**Reduce efectele prolactinei asupra celulelor neoplazice mamare și blochează sinteza de prostaglandine la nivelul celulelor tumorale.**

**Indicație: - cancerul glandei mamare**

**Efecte adverse: - ușor tolerabile – grețuri, prurit vulvar, retenție hidrosalină redusă; administrat peste 5 ani poate induce cancer endometrial**

**C. Progestativele: Medroxiprogesteron  
acetat, Megestrol acetat,  
Hidroxi-progesteron caproat**

**Indicații: cancerul endometrului,  
cancerul mamar avansat,**

**Efecte adverse: - accidente  
tromboembolice, retenție hidrosalină,  
HTA, toxicitate hepatică**



# **Androgenii: Testosteron**

## **Indicații:**

**Indicațiile terapiei cu androgeni sunt reduse, reprezentând numai o medicație de rezervă – cancerul glandei mamare și endometrial.**

## **Efecte adverse:**

**- fenomene de virilizare- hirsutism, amenoree, acnee, îngroșarea vocii**

## **Contraindicații**

**– neoplasmul prostatei**

## **E. Antiandrogenii**

**Împiedică efectele proliferative ale  
testosteronului ;**

**Efecte secundare – ginecomastia, mastodinie,  
rar vărsături, diaree, astenie fizică, toxicitate  
hepatică tranzitorie**

**(Bicalutamida)**

**Indicații:- neoplasmul prostatei**

**Inhibitorii de aromatază: Aminoglutetimida,  
Letrozol, Exemestan, Anastrozol**

**Indicații - neoplasm mamar avansat în  
postmenopauză**

**- cancerul prostatei, rar suprarenalian**

**Efecte secundare:**

**- osteoporoza,ataxie, amețeli, rush  
cutanat, edeme, greață, anorexie,  
vărsături, diaree, afectare hepatică.**

## Corticoizii:

**-Hidrocortizon hemisuccinat**

**-Dexametazon**

**-Prednison**

**-Prednisolon**

**- Metilprednison**

**-Betametazonă**

# **Roluri:**

## **1. în sinteza unor**

**proteine enzimatice ce intervin în diferite procese metabolice.**

**- sunt sintetizate proteine cu rol antiinflamator – lipocortine – care împiedică acțiunea fosfolipazei A2, inhibând formarea de acid arahidonic, respectiv de prostaglandine și leucotriene.**

**2.-efecte antiinflamatorii intense**

**3.-cresc catabolismul proteic**

**2. Indicații:**

**metastaze osoase, leucemii, limfoame,**

**cancer mamar inflamator**

**-ca depletiv în sindromul de HIC**

**determinat de metastaze sau tumori**

**cerebrale**

## **2. Indicații:**

**- în sindromul de compresiune de venă cavă superioară**

**– insuficiență respiratorie**

**-ca stimulant al măduvei**

**hematoformatoare pentru tratamentul  
efectelor secundare hematologice ale  
chimio/radioterapiei,**

**- tratamentul emezei induse de citostatice  
,etc.**

### **3. Efecte adverse ale corticoterapiei:**

- 1.hipercorticism**
- 2.imunodepresie**
- 3.ulcere gastro-duodenale**
- 4.osteoporoza**
- 5.fenomene cutanate**
- 6.diabet de novo**
- 7.retenție hidrosalină – creșterea TA**
- 8.creșterea tensiunii intraoculare**
- 9.insomnie**
- 10. tulburări nevrotice, psihotice**



# **CONCLUZII**

**HORMONOTERAPIA este un  
tratament important in cancererele  
hormonodependente  
ce poate asigura controlul  
terapeutic al acestora!**