



Dra. Ana Lluch. Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Combined Tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist Versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Four Randomized Trials

By J. G.M. Klijn, R.W. Blamey, F. Boccardo, T. Tominaga, L. Duchateau, R. Sylvester, for the Combined Hormone Agents Trialists' Group and the European Organization for Research and Treatment of Cancer
Journal of Clinical Oncology, 2001; 19: 343-353

ABSTRACT

PURPOSE: The logic behind the application of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonists in combination with tamoxifen in premenopausal women is that LHRH agonists on the one hand suppress the tamoxifen-induced stimulation of the pituitary-ovarian function and, on the other hand, seem as effective as surgical castration. This meta-analysis combines all randomized evidence to compare the combined treatment with LHRH agonist alone with respect to overall survival, progression-free survival, and objective response in premenopausal women with advanced breast cancer.

PATIENTS AND METHODS: Four clinical trials randomizing a total of 506 premenopausal women with advanced breast cancer to LHRH agonist alone or to the combined treatment of LHRH agonist plus tamoxifen were identified. Meta-analytic techniques were used to analyze individual patient data from these trials.

RESULTS: With a median follow-up of 6.8 years, there was a signifi-

ficant survival benefit (stratified log-rank test, $P = .02$; hazards ratio [HR] = 0.78) and progression-free survival benefit (stratified log-rank test, $P = .0003$; HR = 0.70) in favor of the combined treatment. The overall response rate was significantly higher on combined endocrine treatment (stratified Mantel Haenszel test, $P = .03$; odds ratio = 0.67).

CONCLUSION: The combination of LHRH agonist plus tamoxifen is superior to LHRH agonist alone in premenopausal women with advanced breast cancer. Therefore, if a premenopausal woman with advanced breast cancer is thought to be suitable for endocrine treatment, it is proposed that the combination of a LHRH agonist plus tamoxifen be considered as the new standard treatment.

COMENTARIO

La ovariectomía fue la primera forma de tratamiento hormonal que se introdujo, con una tasa de respuestas del 30% en pacientes premenopáusicas no seleccionadas. En los últimos años se ha

demostrado que los agonistas de la LH-RH proporcionan una ane-xectomía médica reversible, mediante la reducción de los niveles de gonadotropinas séricas y consecuentemente de estradiol. Varios estudios aleatorizados en mujeres premenopáusicas con receptores hormonales positivos o desconocidos, han demostrado que los agonistas de la LH-RH proporcional un beneficio clínico, en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia, similar a la ovariectomía quirúrgica sin necesidad de cirugía y evitando las complicaciones quirúrgicas.

En los últimos años la combinación de los agonistas LH-RH con el tamoxifeno ha sido extensamente estudiada, ya que la combinación de ambos fármacos induce un bloqueo estrogénico y en teoría podría reducir al máximo la estimulación estrogénica.

Esta publicación que exponemos ha sido muy importante ya que realiza un metaanálisis de 4 estudios fase III aleatorizados con análogos de la LH-RH más

tamoxifen versus análogos solos, con lo cual incrementa el poder estadístico de la comparación para detectar diferencias en el tratamiento. Este metaanálisis demostró que la combinación de los

agonistas de la LH-RH y tamoxifeno era más efectiva que los agonistas solos, tanto en respuestas objetivas, como en supervivencia libre de progresión como en supervivencia global. Por tanto tras

este metaanálisis parece razonable recomendar la administración de la combinación de los agonistas de la LH-RH más tamoxifeno en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama avanzado.

Fulvestrant: a new type of estrogen receptor antagonist for the treatment of advanced breast cancer

Buzdar AU.
Drugs Today 2004 : 40:751-64.

ABSTRACT

Postmenopausal women with hormone receptor-positive tumors are candidates for endocrine treatment. Current treatment options include the selective estrogen receptor modulators (e.g., tamoxifen and toremifene), which inhibit estrogen receptor signaling, and the aromatase inhibitors (e.g., anastrozole and letrozole), which prevent the conversion of androgens into estrogen in postmenopausal women. As most patients eventually become resistant to endocrine agents, there is a need for new treatments that are effective, well tolerated and lack cross-resistance with currently available therapies. This review describes the development of fulvestrant (Faslodex), a new type of endocrine agent, which is an estrogen receptor antagonist with no agonist effects. Phase III clinical trials have found that fulvestrant is as effective and well tolerated as anastrozole for treating postmenopausal patients with advanced breast cancer

who have progressed on one prior endocrine therapy. In addition, fulvestrant has first-line efficacy similar to that of tamoxifen in patients with estrogen receptor-positive and/or progesterone receptor-positive breast cancer. Moreover, in a compassionate-use program, it has become clear that fulvestrant is not cross-resistant with other therapies. Therefore, fulvestrant is a versatile new treatment option for postmenopausal women with advanced breast cancer who have progressed on prior endocrine therapy.

COMENTARIO

Fulvestrant es un nuevo antagonista de los receptores de estrógenos (RE) que se une competitivamente a los RE con una afinidad mayor que el tamoxifeno. Los estudios de laboratorio han demostrado que el Fulvestrant inhibe el crecimiento celular del cáncer de mama en ratones atímicos y la proliferación del endometrio inducida por los estrógenos y

el tamoxifeno. Sin embargo lo más interesante es que no parece tener resistencia cruzada con el tamoxifeno, ni con otros agentes hormonales. Ha demostrado eficacia en pacientes postmenopáusicas tras la progresión a tamoxifen y también tras progresión a anastrozol. Uno de los aspectos más interesantes es que parece disminuir los RE mediante un aumento de su degradación, además de inhibirlos, produciendo también una disminución en la expresión de receptores de progesterona.

Este artículo revisa la eficacia de fulvestrant en los estudios fase III realizados hasta estos momentos. En dos estudios fase III, fulvestrant vs anastrozol, los resultados de eficacia fueron similares, con una tolerancia muy buena con escasos efectos secundarios tanto para anastrozol como para fulvestrant. También analiza el estudio fase III de fulvestrant vs tamoxifeno. La eficacia en el subgrupo definido previamente, de receptores positivos no existieron diferencias entre fulvestrant y tamoxifeno.

El fulvestrant podría ser el primer miembro de una nueva clase de agentes hormonales: los reguladores por disminución de los RE. El tra-

tamiento hormonal con fulvestrant puede ser integrado en cualquier secuencia terapéutica, de forma inicial o tras otros tratamientos hor-

monales en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y receptores positivos.

Aromatase inhibitors for Breast Cancer in postmenopausal women

Campos SM.
Oncologist 2004; 9: 126-136

Abstract

Third-generation aromatase inhibitors are potent inhibitors of the aromatase enzyme, which catalyzes the last step in estrogen biosynthesis. These agents are active against breast cancer in hormone-naïve postmenopausal women and in women who have experienced failure of tamoxifen or failure of tamoxifen plus other hormonal therapy. There are two types of aromatase inhibitors, irreversible steroidal activators (e.g., exemestane) and reversible nonsteroidal imidazole-based inhibitors (e.g., anastrozole, letrozole). Recent data suggest that some women who experience failure of one type of aromatase inhibitor can subsequently derive benefit from the other type. The reason for this lack of cross-resistance is unknown. This finding of non-cross-resistance between steroidal aromatase activators and nonsteroidal aromatase inhibitors offers the opportunity to increase the number of lines of hormone therapy before making the inevitable switch to more toxic chemotherapy, thus potentially improving quality of life for postmenopausal women with advanced disease. Data from postmenopausal

women with advanced disease suggest that steroidal and nonsteroidal aromatase inhibitors have similar tolerability profiles; however, emerging data suggest that there may be differences in their effects on end organs, which may become evident with longer term use, such as in the adjuvant or prevention settings. Steroidal agents appear to have beneficial effects on lipid and bone metabolism, whereas nonsteroidal agents may have neutral or unfavorable effects. These differences may be attributed to the androgenic effects of steroidal agents; clinical trials are currently under way to confirm these suspicions.

Comentario

Los estrógenos tienen un papel muy importante en el desarrollo del cáncer de mama. En mujeres postmenopáusicas, los ovarios no producen ya cantidades importantes de estrógenos; sin embargo, algunos tejidos periféricos como el músculo, el tejido adiposo, la piel, el hígado y el cerebro producen cantidades relativamente pequeñas de este compuesto mediante la conversión de andrógenos adrenales en estrógenos.

Puesto que la enzima aromatasa cataliza la conversión de androstendiona en estrona, y de testosterona en estradiol, su inhibición reduce los niveles de estrógeno y de estimulación estrogénica de tumores en mujeres postmenopáusicas. Este enzima aromatasa se ha detectado en el epitelio y en el estroma de la mama, así como en dos tercios de los cánceres de mama. Por lo que la síntesis local de estrógenos puede contribuir de forma determinante al crecimiento del propio cáncer de mama.

Se han desarrollado varios inhibidores de aromatasa específicos para esta enzima y que no requieren la administración concomitante de corticosteroides. Estos inhibidores selectivos de la aromatasa se diferencian entre sí por su clase estructural (esteroideo o no esteroideo), su potencia y el tipo de inhibición (competitiva o no competitiva). La aportación de los inhibidores de la aromatasa tanto esteroideos como no esteroideos ha sido de gran utilidad en el tratamiento del cáncer de mama. Los inhibidores de tercera generación, anastrozol, letrozol y exemestano son mucho más potentes que los inhibidores iniciales en cuanto a la inhibición de la aromatasa y por consiguiente en

la supresión de la síntesis de estrógenos. Estos agentes han sido aprobados como tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama metastásico y han emergido como alternativas potenciales al uso del tamoxifeno.

El artículo que aportamos aquí es de revisión de los inhibidores de

aromatasa de tercera generación y realiza una excelente evaluación de los conocimientos actuales sobre su mecanismo de acción, analizando sus diferencias estructurales y farmacocinéticas, así como sus perfiles de toxicidad y seguridad. Revisa los datos de los estudios que demuestran que los tres inhibidores de aromatasa de tercera generación han demostra-

do su superioridad en cáncer de mama metastático frente al acetato de megestrol en segunda línea de tratamiento. Realiza un análisis del posicionamiento de estos inhibidores de aromatasa de tercera generación como primera línea en la enfermedad metastásica en mujeres postmenopáusicas, donde el estándar era el tamoxifeno.

Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer

Osborne CK, Bardou V, Hopp TA, Chamness GC, Hilsenbeck SG, Fuqua SA, Wong J, Allred DC, Clark GM, Schiff R.
J Natl Cancer Inst 2003; 95:353-361

ABSTRACT

BACKGROUND: AIB1 (SRC-3) is an estrogen receptor (ER) coactivator that, when overexpressed in cultured cells, can reduce the antagonist activity of tamoxifen-bound ERs. Signaling through the HER-2 receptor pathway activates AIB1 by phosphorylation. To determine whether high AIB1 expression alone or together with HER-2 reduces the effectiveness of tamoxifen in breast cancer patients, we quantified expression of AIB1 and HER-2 in tumors from breast cancer patients with long-term clinical follow-up who received either no adjuvant therapy or adjuvant tamoxifen therapy after breast cancer surgery. **METHODS:** AIB1 and HER-2 protein levels in tumors from 316 breast cancer patients were determined using western blot analysis. Molecular variables (e.g., expression of AIB1, ER, progesterone receptor,

p53, Bcl-2), tumor characteristics, and patient outcome were assessed using Spearman rank correlation. Disease-free survival (DFS) curves were derived from Kaplan-Meier estimates, and the curves were compared by log-rank tests. The effect of AIB1 on DFS adjusted for other prognostic factors was assessed by multivariable analysis using the Cox proportional hazards model. All statistical tests were two-sided. **RESULTS:** High AIB1 expression in patients not receiving adjuvant tamoxifen therapy was associated with better prognosis and longer DFS ($P = .018$, log-rank test). In contrast, for patients who did receive tamoxifen therapy, high AIB1 expression was associated with worse DFS ($P = .049$, log-rank test), which is indicative of tamoxifen resistance. The test for interaction between AIB1 expression and tamoxifen therapy was statistically significant ($P = .004$). When expression of AIB1 and HER-2 were

considered together, patients whose tumors expressed high levels of both AIB1 and HER-2 had worse outcomes with tamoxifen therapy than all other patients combined ($P = .002$, log-rank test). **CONCLUSIONS:** The antitumor activity of tamoxifen in patients with breast cancer may be determined, in part, by tumor levels of AIB1 and HER-2. Thus, AIB1 may be an important diagnostic and therapeutic target.

COMENTARIO

Los tratamientos hormonales, han sido usados hace más de 100 años, y son los tratamientos más efectivos en los cánceres de mama que expresan receptores estrogénicos (RE). Todos los tratamientos endocrinos están diseñados para bloquear la función de los RE, por tanto ha sido la primera terapia frente a una diana específica utilizada en el cáncer. Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (MSRE) tales como el

tamoxifeno se une al RE y bloquea parcialmente su actividad. La ablación ovárica, los agonistas de la LH-RH y los inhibidores de aromataza reducen el nivel de estrógenos y inhiben la activación de RE. Los antiestrógenos esteroideos tales como el fulvestrant se unen completamente al RE, y bloquean su función e inducen la degradación del receptor. Todas estas formas de tratamiento hormonal son efectivas en muchos pacientes, pero la resistencia de “novo” ó adquirida es uno de los problemas más importantes que se plantean.

Aunque muchos pacientes se benefician de un determinado tratamiento hormonal, la resistencia es un problema clínico muy importante. La diana del tratamiento in vivo es el RE. Sobre la última década se han realizado muchos avances en la comprensión de la biología de los RE, y ello ha ayudado a explicar en parte los mecanismos de resistencia. Tales mecanismos pueden incluir cambios en la expresión de RE o REβ, alteraciones en las proteínas coreguladoras, y la influencia de las vías de señal de la transducción celular.

En este artículo se vierte nueva información sobre la biología de los RE. Analiza los datos sobre nuevos mecanismos de resistencia, entre ellos la sobreexpresión de AIB1 (SRC-3), que es un coactivador del RE, que cuando se sobreexpresa puede reducir la acción antagonista del tamoxifeno. También analiza nuevas estrategias para poder vencer dichas resistencias, y conseguir que los tratamientos hormonales sean más eficaces.

Tamoxifen in the Treatment of Breast Cancer

C. Kent Osborne, M.D.
N Engl J Med 1998; 339: 1609-1618

Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women in the Western world. Because breast cancer is estrogen-dependent, reducing estrogen secretion by oophorectomy, hypophysectomy, or adrenalectomy can cause the cancer to regress. The need for these surgical procedures was reduced by the introduction of tamoxifen, which acts as an antiestrogen by inhibiting the binding of estrogen to estrogen receptors. Tamoxifen was approved by the Food and Drug Administration in 1977 for the treatment of women with advanced breast cancer and several years later for adjuvant treatment of primary breast cancer.¹

COMENTARIO

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de

estrógeno (MSRE) que actúa como un antiestrógeno sobre algunos tejidos, entre ellos la mama, mientras que funciona como un estrógeno parcial en otros, como el hueso. El MSRE se une al receptor de estrógeno e inhibe el receptor o lo inactiva parcialmente, dependiendo su efecto preciso del tejido y del tipo celular. El tamoxifeno ha sido durante muchos años el tratamiento de elección en pacientes en todos los estadios del cáncer de mama con receptores hormonales positivos, tanto pre como postmenopáusicas, y en los últimos años se ha aprobado su utilización en la prevención del cáncer de mama en mujeres de alto riesgo.

Este artículo sobre tamoxifeno, realizado por Kent Osborne, revisa muy ampliamente el papel del tamoxifeno en el tratamiento del

cáncer de mama, y como ha contribuido esté fármaco de una manera sustancial en la modificación de la historia natural del cáncer de mama, particularmente en las mujeres postmenopáusicas.

Evalúa la eficacia en el tratamiento de primera línea de la enfermedad metastásica tanto en pacientes pre como postmenopáusicas. Destacando su papel en segunda línea en pacientes jóvenes. Hace unas reflexiones sobre su papel durante más de 20 años como elección estándar en el cáncer de mama metastático en mujeres con enfermedad RE positivas. Define también en este artículo el perfil de efectos secundarios del tamoxifeno que están bien definidos, así como los efectos beneficiosos como son la mejoría del perfil lipídico y el aumento de la densidad mineral ósea.