

Papel de los gestágenos y antigestágenos en patología mamaria: revisión de la literatura

M. Vernet

The role of progestins and antiprogestins in breast diseases: a review

SUMMARY

In this article we review the latest publications about progestins and antiprogestins, especially those ones which make a reference to breast pathology. In those publications we can see the great degree of complexity involved in the action of progestagens and their antagonists, modifying their action according to the dose, the duration of the treatment and other concomitant factors. In general, it is evident that gestagens can stimulate the cellular proliferation in normal breast and in breast carcinomas, and also that antigestagens are insinuated as a useful treatment in breast carcinomas with positive receptors for progesterone.

Hospital Comarcal de la Selva.
Blanes (Gerona).

Correspondencia:
M. Vernet.
Puig d'Ossa, 6.
08034 Barcelona.

Palabras clave

Gestágenos, Antigestágenos, Carcinoma de mama, RU486, Mifepristone.

Key words

Gestagenics, Antigestagenics, Breast carcinoma, RU486, Mifepristone.

INTRODUCCIÓN

Los factores implicados en el desarrollo y crecimiento del carcinoma de mama son diversos e incluyen, entre otros, hormonas esteroideas, hormonas peptídicas y factores de crecimiento.¹ Es por ello que el tratamiento endocrinológico del carcinoma de mama toma tanta importancia y se revisa continuamente. Diversas pautas aditivas y ablativas han sido utilizadas: antiestrógenos, altas dosis de gestágenos, andrógenos, inhibidores de la aromatasa, análogos de la LH-RH, análogos de la somatoestatina, inhibidores de la prolactina, estrógenos a altas dosis, sin hablar de las ablaciones quirúrgicas.¹ Algunos de estos tratamientos, como los estrógenos a altas dosis, han caído en desuso por sus efectos secundarios o por la posibilidad de utilizar otros fármacos con mejores resultados.

Hasta hace pocos años ha predominado la idea en patología mamaria que los estrógenos son el estímulo más importante para la carcinogénesis mamaria y el crecimiento tumoral² y, por contra, los gestágenos se han considerado fundamentalmente protectores, un punto de vista basado sobre todo en los efectos de estrógenos y progesterona sobre el endometrio.³ Sin embargo, cada vez se hace más evidente por las investigaciones llevadas a cabo en oncología mamaria que éste es un punto de vista excesivamente simplista. El comportamiento del epitelio mamario y las neoplasias que derivan de él frente a distintas hormonas no es superponible al comportamiento del epitelio endometrial.⁴

En el presente artículo revisamos los trabajos más relevantes que en los últimos años han intentado establecer los efectos de gestágenos y antigestágenos

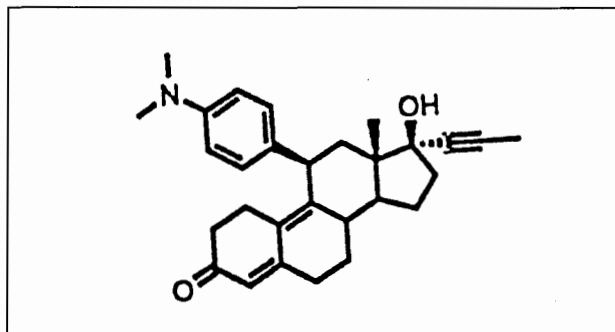


Fig. 1. Estructura del RU38486.

en la mama, así como su posible papel terapéutico en el carcinoma de mama.

ANTIGESTÁGENOS: MECANISMO DE ACCIÓN, METABOLISMO

El primer antigestágeno fue sintetizado en 1982 por Philibert et al.⁵ Su descubrimiento fue casi casual al buscar un esteroide con actividad antiglucoide mediante sustitución 11-beta de los 19-noresteroides. Así se obtuvo el RU-38486, RU486 o mifepristone (Fig. 1), con actividad antiglucoide, alta afinidad para el receptor de progesterona y actividad antiprogesteron. Su primer uso fue el de interrumpir la gestación y desde 1989 se utiliza regularmente en medio hospitalario con éste y otros fines en Francia.

El RU486 es el prototipo de otros antiprogestágenos sintetizados. Salvo alguna excepción, los antigestágenos presentan una sustitución aromática en posición 11-beta.⁶ Actualmente, 4 laboratorios sintetizan antigestágenos, la mayoría de los cuales se hallan en fase experimental y no han sido comercializados: Roussel-Uclaf, Schering, Organon y Zimet (Instituto Central de Microbiología y Terapia Experimental de la Academia de Ciencias de la ex RDA). En un artículo de Teutsch y Philibert⁶ se recogen 142 derivados antiprogestacionales. Los esfuerzos se centran en obtener derivados asociados que no presenten actividad antiglucoide, ya que ésta produce efectos secundarios importantes en tratamientos prolongados. Los de efecto más disociado son los 17-espiroéter derivados,⁷ especialmente el RU 46556 y los derivados Org 31710 y Org 31806⁸ (Fig. 2).

El RU486 se distingue por una sustitución p-(N,N-dimetilaminofenil) en la posición 11-beta del anillo este-

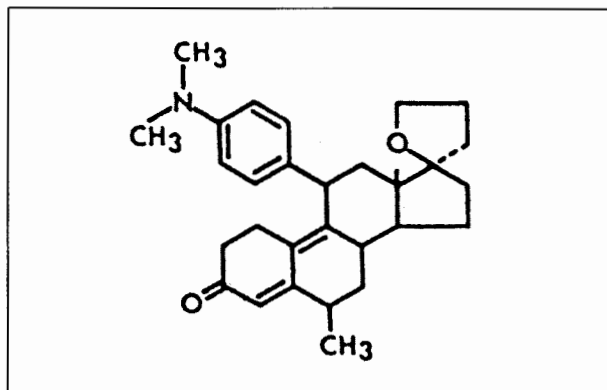


Fig. 2. Estructura del Org 31710.

roideo, un sistema 4,9 dieno-3-ona con sustituciones 17 beta-hidroxi-17 alfa-propinil.⁹ En ausencia de progesterona y en ciertos experimentos se ha observado un débil efecto agonista, pero su acción fundamental es el antagonismo de la progesterona.¹⁰ Aunque inicialmente se había pensado que los antigestágenos inhibían la unión del receptor de progesterona al genoma, se ha observado que esto no es así.¹¹ Parece ser que el antigestágeno produciría la unión del receptor a una zona distinta en el ADN, dando lugar a un complejo que diferiría (electroforéticamente y en cuanto a transcripción) del complejo que induce la progesterona.¹² Las sustituciones 16-alfa parecen determinar la actividad gestágena o antigestágena de estos componentes.⁹ Se ha observado también actividad antiestrogénica no competitiva del RU486 en endometrio de primates.¹³

En cuanto al metabolismo y farmacocinética, el RU486 se caracteriza por una larga vida media (30-48 horas), alta concentración micromolar en suero del fármaco y sus metabolitos y un bajo volumen de distribución.¹⁴ Las concentraciones séricas se deben en parte a una proteína sérica de unión, una alfa-1 glicoproteína ácida. La capacidad de unión de esta proteína se satura con concentraciones de RU486 superiores a 1,1 µg/ml; el fármaco no unido a proteína es más susceptible de ser metabolizado, aumentando la concentración de metabolitos en función de la dosis oral. La biodisponibilidad vía oral es del 40%. El RU486 se convierte rápidamente en metabolitos activos monodemetilados, didemetilados y hidroxilados, siendo la concentración de monodemetilados mayor. Tanto el RU486 como sus metabolitos pasan en parte la barrera hematoencefálica.¹⁴

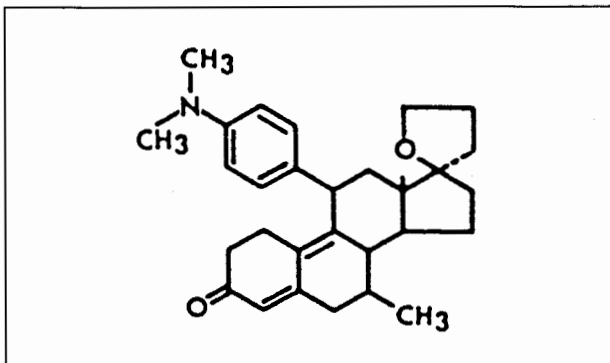


Fig. 3. Estructura del Org 31806.

EFFECTOS DE LOS ANTIGESTÁGENOS EN EL ORGANISMO

Los antigestágenos revierten los efectos de los gestágenos a todos los niveles del organismo donde éstos actúan. Así, por ejemplo, la progesterona actúa como estimulante de la liberación de la LH-RH administrada de forma aguda e inhibidora si se administra durante un período prolongado; los antigestágenos revierten ambos efectos a nivel hipotálamo-hipofisario.¹⁵ Williams et al demuestran también que los antigestágenos son capaces de inhibir la hiperprolactinemia secundaria al sinergismo de estrógenos y gestágenos, por ejemplo, en la gestación, confirmando al mismo tiempo el papel fundamental de la progesterona en el aumento de la PRL.¹⁶

Donde más se han explotado los antigestágenos es en el campo de la reproducción. La inhibición de la acción de la progesterona los convierte en potentes abortivos. Los efectos son antigestagénicos y también antiproliferativos (antiestrogénicos) en endometrio, no así en oviducto.¹⁷ Se puede con ellos manipular la ventana endometrial de implantación y utilizarlos aisladamente en la fase lútea para evitar la gestación.¹⁸ Al antagonizar la inhibición progestogénica de la contractilidad miometrial los antigestágenos aumentan la sensibilidad del miometrio a prostaglandinas y oxitócicos e inician el borramiento del cérvix uterino, por lo que producen el aborto si son administrados junto a prostaglandinas en las primeras 8 semanas de gestación y favorecen la evacuación en abortos de segundo trimestre.¹⁹ Asimismo parecen útiles para preparar el miometrio a la acción de prostaglandinas y oxitocina en la inducción del parto.²⁰ Estos efectos sobre la gestación han lleva-

do, según autores como Hodgen,²¹ a dificultar la investigación sobre antigestágenos por intereses políticos. En todo caso es obvio que suponen una traba a su libre comercialización.

Otras aplicaciones que podrían tener los antigestágenos son el tratamiento de patologías ginecológicas, como endometriosis y miomas, por su inhibición sobre la función ovárica²² y el tratamiento médico de los meningiomas, en los que se ha observado hormonodependencia y alto contenido en receptores de progesterona.²³

EFFECTO DE GESTÁGENOS Y ANTIGESTÁGENOS EN TEJIDO MAMARIO NORMAL

Varios estudios han observado que los gestágenos son un potente estímulo para la proliferación del epitelio mamario. Haslam demuestra que en el ratón tanto estrógenos como progesterona son necesarios para la proliferación, siendo la progesterona más efectiva para ello.²⁴ En mujeres con ciclos menstruales normales se observa que la máxima proliferación epitelial se produce entre el día 20 y 28 del ciclo, cuando los niveles de progesterona son más altos.²⁵ La proliferación en la fase estrogénica del ciclo es muy baja según Goint et al.²⁶

En un reciente trabajo de Li et al se observa que los antigestágenos (concretamente el ZK11443) inducen la diferenciación e incrementan la secreción de beta-caseína y WAP en cultivos celulares de glándula mamaria de ratón.²⁷

Estos trabajos entran en contradicción con aquellos que *in vitro* demuestran que los estrógenos y no los gestágenos son los mitógenos más importantes para la glándula mamaria,² pero ello puede deberse a la falta en los medios de cultivo de los factores de crecimiento que *in vivo* actuarían de intermediarios para los gestágenos.²⁸ Otros trabajos que tampoco apoyan la idea que los gestágenos favorecen la proliferación son aquellos que han observado respuesta objetiva con gestágenos a altas dosis en carcinomas de mama avanzados (30% de respuesta según Parnes et al).²⁹ Aun así, algo similar ocurriría con los estrógenos a altas dosis, estando bien establecido actualmente el tratamiento con tamoxifen. Se hace hincapié con ello en la complejidad de las acciones hormonales, pudiendo éstas variar enormemente según el nivel (fisiológico o farmacológico), la duración de la administración y la concomitancia de otros factores.

EFECTO DE GESTÁGENOS Y ANTIGESTÁGENOS EN EL CARCINOMA DE MAMA

Nos referiremos a las publicaciones más relevantes aparecidas sobre acciones de gestágenos y antigestágenos *in vitro*, *in vivo* y a algunas series clínicas de cánceres de mama metastásicos tratados con mifepristone.

Los estudios *in vitro* sobre las líneas celulares de neoplasia mamaria con receptores hormonales positivos son contradictorios. Así, distintos autores observan que los gestágenos inhiben, estimulan o no tienen ningún efecto en el crecimiento de las células T47D, una de las más utilizadas.²⁸ Probablemente se debe, como mencionábamos en el anterior apartado, a que los efectos de los gestágenos, y por extensión de los antigestágenos, en el crecimiento celular son muy sensibles a la combinación de esteroides y factores de crecimiento que haya en el medio.^{28, 30} Lo que sí se ha observado es que los gestágenos incrementan la expresión de factores de crecimiento, concretamente EFG, TGF alfa, el receptor del EGF, el receptor de insulina, IGF-I, IGF-II (revisado por Shi et al).²⁸ Papa et al demuestran que tratar previamente el cultivo celular con gestágenos aumenta la sensibilidad de éste a la acción estimuladora del IGF y EGF.³¹ Los gestágenos inducen una mayor expresión en células T47D del receptor de 67kDa para la laminina, expresado en las células neoplásicas para unión a la membrana basal e inicio de la invasión, incrementando, por tanto, su capacidad de diseminación; algo parecido ocurriría con la integrina-beta-1.²⁸ Murphy et al observan que los gestágenos aumentan en cultivos de T47D el RNA mensajero de TGF alfa, del EGF, de c-fos, de c-jun y de c-myc (inductores de mitosis) y que este efecto se revierte con RU486.³²

En animales de experimentación el tratamiento con gestágenos previo a la exposición con el carcinógeno es protector, pero durante o después de la exposición es un promotor de la carcinogénesis.⁴ En un trabajo de Bakker et al en ratas a las que se habían inducido tumores mamarios con DMBA, los antigestágenos actuaron claramente inhibiendo el crecimiento del tumor: el antigestágeno era más efectivo que el tamoxifen y que altas dosis de gestágenos y los mejores resultados se obtenían cuando se combinaba el antigestágeno con tamoxifen (Fig. 4).³³ En

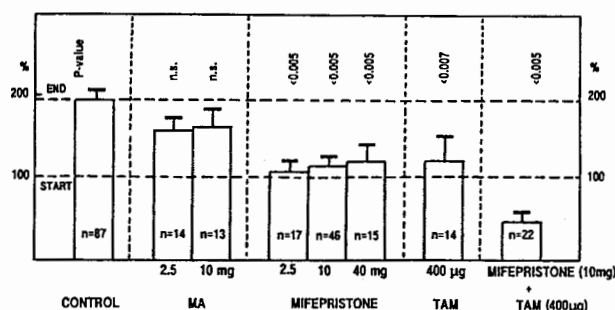


Fig. 4. Efectos relativos sobre la carga tumoral en ratas después de 3 semanas de tratamiento. Los resultados se expresan en medias \pm DS. Las dosis se indican por kilogramo de peso. El número de animales se indica en las barras. «P values» se refiere a la existencia o no (ns) de significación estadística respecto al control. La carga tumoral inicial se expresa en 100%. MA: acetato de megesterol. TAM: tamoxifen. Tomado de Bakket et al (ver referencia bibliográfica).

otro trabajo de Shi et al a ratones ovariectomizados a los que se les inyectaba células de carcinoma mamario MKL-4, el tratamiento con gestágenos aumentaba la colonización pulmonar y con antigestágenos disminuía.²⁸

En 2 series clínicas publicadas por Klijn et al y Romieu et al, resumidas en una posterior revisión de Klijn et al, se reúne un total de 33 pacientes con carcinoma metastásico en el que se utilizó RU486 como tratamiento de segunda o tercera línea (tabla I). De ellas, el 12% presentaron respuesta parcial, el 46%

TABLA I
EFFECTOS ANTITUMORALES DEL RU486 EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS CON CARCINOMA DE MAMA METASTÁSICO YA TRATADAS PREVIAMENTE

	n	RP	SC	PE
Romieu et al (1987) 200 (segunda línea) .. mg/día	22	3	9	10
Klijn et al (1989) 200-400 mg/día	11	1	6	4
Total	33	4 (12%)	15 (46%)	14 (42%)
Pg+ (todos E+)	7	3	3	1
Pg- (5 E+)	8	0	3	5
— Mejoría en pacientes resistentes a gestágenos: 3 de 5.				
— Mejoría en pacientes resistentes a tamoxifen: 1 de 11.				

n: total de pacientes. RP: respuesta parcial. SC: sin cambios. PE: progresión de la enfermedad. Pg+: receptores de progesterona positivos; Pg-: receptores de progesterona negativos. E+: receptores de progesterona positivos. Tomado de Klijn et al (ver referencia bibliográfica).

estabilización de la enfermedad y el 42% progresión. La mayor respuesta se obtuvo en neoplasias con expresión de receptores de progesterona. Algunas de las pacientes que respondieron habían presentado resistencia a tamoxifen o altas dosis de gestágenos. Los efectos secundarios fueron anorexia, náuseas, somnolencia, disminución del peso y 1 caso de convulsiones. Aumentaron los niveles de ACTH, cortisol, androstendiona y estradiol (este último probablemente por conversión periférica de los andrógenos suprarrenales). La alteración hormonal se explica por el efecto antiglucocorticoide del RU486 y sugiere que la respuesta al antigestágeno mejoraría con la administración concomitante de un antiestrógeno o de un inhibidor de la aromatasa o bien utilizando los actuales antigestágenos disociados. Las alteraciones analíticas destacables fueron eosinofilia y aumento de la creatinina.^{30, 34, 35}

CONCLUSIÓN

La complejidad de los efectos de gestágenos y antigestágenos según la dosis, el tiempo de exposición y el microambiente que rodea a las células mamarias normales o neoplásicas dificulta el estudio de sus aplicaciones en patología mamaria. De todas formas hay una creciente evidencia de que los gestágenos son importantes estimuladores de la mitosis en el epitelio mamario normal y de que aumentan la expresión de factores de crecimiento y factores facilitadores de metástasis en líneas celulares de carcinoma de mama; además favorecen la carcinogénesis y facilitan las metástasis en animales de experimentación. Estos efectos se revierten con los antigestágenos y éstos parecen tener efecto en el control de las metástasis de pacientes con carcinoma de mama si las células expresan receptores para la progesterona.

Todo ello hace que el papel de «protección» sobre la glándula mamaria atribuido a los gestágenos se ponga seriamente en duda con importantes implicaciones en cuanto a su utilización terapéutica. Sugerimos que la «protección» se derivaría en todo caso de un exquisito equilibrio en el ambiente endocrino, autocrino y paracrino.

A la luz de estos trabajos, los antigestágenos merecen toda nuestra atención como candidatos a formar parte en un futuro inmediato del arsenal terapéutico habitual para afrontar el cáncer de mama.

RESUMEN

En el presente artículo se revisan las últimas publicaciones sobre gestágenos y antigestágenos, especialmente aquellas que se refieren a la patología mamaria. En ellos se pone de relieve la complejidad de la acción de los gestágenos y sus antagonistas, modificándose su acción según la dosis, la duración de la administración y factores concomitantes. En general se hace evidente que los gestágenos pueden estimular la proliferación celular en la mama normal y en el carcinoma de mama y que los antigestágenos se insinúan como un tratamiento inútil en carcinomas de mama con receptores de progesterona positivos.

REFERENCIAS

1. Klijn JGM, Berns PMJJ, Botenbal M, Alexieva-Figusch J, Foekens JA. Clinical breast cancer, new developments in selection and endocrine treatment of patients. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1992;211-21.
2. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Towards the primary prevention of cancer. *Science* 1991;254:1131-6.
3. Clarke CL, Sutherland RL. Progesterin regulation of cellular proliferation. *Endocr Rev* 1989; 11:266-70.
4. Horwitz KB. The molecular biology of RU486. Is there a role for antiprogestins in the treatment of breast cancer? *Endocr Rev* 1992;13:146-9.
5. Philibert D, Deraedt R, Teutsch G, Tournemine C, Sakiz E. A new lead for steroidal antihormones (abstract 668). 64th Annual Meeting of the Endocrine Society. San Francisco; 1982.
6. Teutsch G, Philibert D. History and perspective of antiprogestins from the chemist's point of view. *Human Reproduction* 1994;9(suppl I):12-31.
7. Philibert D, Hardy M, Gaillard-Mogulewsky M, Nique F, Tournemine C, Nédélec L. New analogues of mifepristone with more dissociated antiprogestosterone activities. *J Steroid Biochem* 1989;34:413-7.
8. Kloosterboer HJ, Deckers GH, Schoonen WGEJ. Pharmacology of two new very selective antiprogestagens: Org 31710 and Org 31806. *Human Reproduction* 1994;9(suppl I):47-51.
9. Cook CE, Lee YW, Wani MC, Fail PA, Petrow V. Effects of D-ring substituents on antiprogestational (antagonist) and progestational (agonist) activity of 11-beta-aryl steroids. *Human Reproduction* 1994;9(suppl I):32-9.
10. Cook CE, Wani MC, Lee TW, Fail PA, Petrow V. Reversal of activity profile in analogs of the antiprogestin RU486: effect of a 16-alfa substituent on progestational (agonist) activity. *Life Sciences* 1993;52:155-62.
11. Savouret JF, Chaucherau A, et al. The progesterone receptor. Biological effects of progestins and antiprogestins. *Human Reproduction* 1994;9(suppl I):7-11.
12. Meyer ME, Pornon A, Ji J, Bocquel MT, Chambon P, Gronemeyer H. Agonistic and antagonistic activities of RU486 on the functions of the human progesterone receptor. *EMBO J*;9:3923-32.
13. Hodgen GD, Van Uem JFHM, et al. Non-competitive anti-oestrogenic activity of progesterone antagonists in

- primate models. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):77-81.
14. Heikimheimo O, Pesonen U, Huupponen R, Koulu M, Lähteenmäki P. Hepatic metabolism and distribution of mifepristone and metabolites in rats. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):41-6.
 15. Ortmann O, Catt KJ, Schulz KD, Emons G. Modulatory action of progesterone and progesterone antagonists on hypothalamic-pituitary function. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):53-61.
 16. Williams RF, Gordon K, Fung H, Kolm P, Hodgen GD. Hypothalamo-pituitary effects of RU486: inhibition of progesterone-induced hyperprolactinemia. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):63-9.
 17. Brenner R, Slayden D. Oestrogen action in the endometrium and oviduct of Rhesus monkeys during RU486 treatment. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):82-97.
 18. Beier HM, Hegele-Hartung C, Mootz U, Beier-Hewling K. Modification of endometrial cell biology using progesterone antagonists to manipulate the implantation window. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):98-115.
 19. Bygdeman M, Swahn ML, Gemzell-Danielsson K, Gottlieb C. The use of progesterone antagonists in combination with prostaglandin for termination of pregnancy. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):121-5.
 20. Chwalisz K. The use of progesterone antagonists for cervical ripening and as an adjunct to labour and delivery. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):131-61.
 21. Hodgen GD. Anti-progestins: the political chemistry of RU486. *Fertil Steril* 1991;56:394-6.
 22. Kettel LM, Murphy AA, Morales AJ, Yen SSC. Clinical efficacy of the antiprogestone RU486 in the treatment of endometriosis and uterine fibroids. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 9):116-25.
 23. Grunberg S. Role of antiprogestational therapy for meningiomas. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):202-7.
 24. Haslam SE. Progesterone effects on deoxyribonucleic acid synthesis in normal mouse mammary glands. *Endocrinology* 1988;122:464-8.
 25. Potten CS, Watson RJ, et al. The effects of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast. *Br J Cancer* 1988;58:163-7.
 26. Going JJ, Anderson TJ, Battersby S, Macintyre CCA. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles. *Am J Pathol* 1988;130:193-8.
 27. Li M, Spitzer E, Zchiesche W, Binns B, Parczick K, Grosse R. Antiprogestins inhibit growth and stimulate differentiation in normal mammary gland. *J Cell Physiol* 1995;164:1-8.
 28. Shi YE, Liu YE, Lippman ME, Dickinson RB. Progestins and antiprogestins in mammary tumour growth and metastasis. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):163-73.
 29. Parnes CS, Abrams JL, Tchekmedyan NS, Tait N, Ainsner J. A phase I/II study of high dose megestrol acetate in treatment of metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1991;18:171-5.
 30. Klijn JGM, Setyono-Han B, et al. Pre-clinical and clinical treatment of breast cancer with antiprogestins. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):181-9.
 31. Papa V, Hartmann KKP, Rosenthal SM, Maddux BA, Siiteri PK, Goldfine ID. Progestins induce down regulation of insulin-like growth factor I (IGF-I) receptors in human breast cancer cells: potential autocrine role of IGF-II. *Mol Endocrinol* 1991;5:709-13.
 32. Murphy L, Alkhalaf M, Dotzlaw H, Coutts A, Haddad-Alkhalaf B. Regulation of gene expression in T47D human breast cancer cells by progestins and antiprogestins. *Human Reproduction* 1994;9(suppl 1):175-9.
 33. Bakker GH, Setyono-Han B, Portengen H, De Jong FH, Foekens JA, Klijn JGM. Treatment of breast cancer with different antiprogestins: preclinical and clinical studies. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1990;37:789-94.
 34. Klijn JGM, De Jong FH, Bakker GH, Lamberts SWJ, Rodenburg CJ, Alexieva-Figusch J. Antiprogestins: a new form for endocrine therapy for breast cancer. *Cancer Res* 1989;49:2851-6.
 35. Romieu G, Maudelonde T, et al. The antiprogestin RU486 in advanced breast cancer: preliminary clinical trial. *Bull Cancer* 1987;74:455-9.