

# MECANISMUL DE ACȚIUNE AL SUBSTANȚELOR PROGESTERONICE PE ȚESUTUL MAMAR

R. Vlădăreanu\*, Simona Fica\*\*, C. Andrei\*\*\*

## REZUMAT

Țesutul neoplazic mamar conține toate enzimele responsabile de biosinteza locală a estradiolului (E2) din precursorii circulanți. În etapele finale ale formării E2 la nivelul țesutului neoplazic sunt implicate calea metabolică a aromatazei, care transformă androgenii în estrogeni și calea estron-sulfatazei, care convertește estron-sulfatul în estronă, dar pasul final este conversia estronei în estradiol prin activitatea reductivă a 17 $\beta$ -hidroxisteroid dehidrogenazei tipul 1. Local a fost stabilită și prezența sulfotransferazei, care convertește estrogenii în sulfati. S-a demonstrat că diverse progestine, precum și tibolonul și metaboliții săi, inhibă estron-sulfataza și 17 $\beta$ -hidroxisteroid dehidrogenaza sau stimulează sulfotransferaza, devenind o opțiune în tratamentul cancerului de sân. Rezultatele in vitro indică faptul că nu toate progestinele acționează similar asupra celulelor neoplazice ale sânului. Date recente susțin că unele progestine se opun efectelor metabolice favorabile ale estrogenilor asupra țesutului mamar, influențând IGF-1 și enzimele responsabile de sinteza estradiolului.

**Cuvinte cheie:** progestine, progesteron, țesut mamar, cancer de sân.

## ABSTRACT

### The mechanism of action of progesterone substances on the mammary tissue

The neoplazic mammary tissue contains all the enzymes responsible of local biosynthesis of estradiol (E2) from circulating precursors. In the final steps of E2 formation in breast cancer tissue are implicated the aromatase pathway, that transform androgen into estrogen and the estron-sulfatase pathway, that converts estrone sulfate into estrone, but the final step is the conversion of weak E1 to potent biologically active E2 via reductive 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. It is also well established that steroid sulfotransferases, which convert estrogens into their sulfates are present in breast cancer tissues. Various progestins, as well as tibolone and its metabolites, have been shown to inhibit estrone-sulfatase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase, therefore these progestins may provide a new option for the treatment of breast cancer. In vitro results indicate that not all progestogens act equally on breast cancer cells. Recent data show that some progestins oppose the favorable metabolic effect of estrogens on mammary tissue by influencing IGF-1 and the enzymes who are responsible of estradiol synthesis.

**Key words:** progestins, progesterone, mammary tissue, breast cancer.

## Progestinele și efectul lor asupra sânului

Mecanismul de acțiune al progesteronului în țesuturile țintă este complex și este necesară o distincție între țintele directe ale acțiunii progesteronului și indirecte, consecințe ale reglării sale. Efectul progesteronului este mediat de receptorii de progesteron (PR), induși de estradiol în majoritatea țesuturilor. La om au fost descrise două proteine receptoare, PR-A și PR-B, mai recent descriindu-se un al treilea domeniu de activare membranar, ce pare să funcționeze doar la anumite celule. PR-A și PR-B sunt codate de o singură sub controlul unor promotori distincți. Nu este clară importanța diferitelor rate de expresie ale receptorilor androgenici, modularea lor in vivo, dacă progestinele se leagă specific de PR-A sau PR-B, sau dacă este de importanță clinică această legare. Recent au fost sintetizați agoniști steroidieni și non-steroidieni ai receptorului progesteronic.

Progestinele disponibile interacționează și cu alți receptori steroidieni: receptorul androgenic (AR), mineralocorticoid (MR), estrogenic (ER), generând alte efecte decât cel progestogenic așteptat.

Rolul progestinelor în TSH asupra riscului cancerului de sân este încă în dezbateri.

Sub tratamentul cu NETA apar mastodinia, edemul, creșterea densității mamografice și creșterea celulelor maligne mediată de receptorii estrogenici. Aceleași efecte apar și în cazul altor derivați de 19-nortestosteron. Până la terminarea prematură a studiului WHI s-a considerat multă vreme că MPA nu are efect pe țesutul mamar și pe celulele maligne ale sânului. În plus, experiența pare să indice că nomegestrolul acetat inhibă creșterea celulelor maligne ale sânului.

Discuțiile referitoare la posibila influență a TSH asupra riscului de cancer de sân par să ignore faptul că țesutul mamar posedă toate enzimele necesare pentru sinteza locală a estradiolului, iar femeile în postmenopauză fără TSH pot avea nivele ale estradiolului mamar de multe ori superior celui seric și inhibiția acestor enzime (17 $\beta$ -HSD, estrogen-sulfataza) poate fi foarte importantă.

In vitro, progestinele acționează diferit pe aceste enzime: cele fără efecte parțiale androgenice (medrogeston, promegeston, nomegestrol acetat), la doze terapeutice inhibă marcat aceste enzime, dar derivații de 19-nortestosteron nu

\* Conf. dr. Radu Vlădăreanu, șeful Clinicii de Obstetrică Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București

\*\* Conf. dr. Simona Fica, șeful Clinicii de Endocrinologie, Spitalul Universitar de Urgență „Elias”, București

\*\*\* Dr. Cristian Andrei, medic primar, Clinica de Endocrinologie, Spitalul „Elias”, București



realizează un grad echivalent de inhibiție. Bazat pe aceste rezultate, se poate presupune inhibiția creșterii celulelor canceroase de către un nivel redus al estradiolului activ intracelular.

Seeger și col. au constatat că progestinele C-21, progesteronul, clormadinonul acetat și MPA arată efecte diferite asupra proliferării celulare din linia MCF-7. Singur, progesteronul natural nu a avut efect asupra proliferării celulare. Similar, clormadinonul acetat, iar MPA la concentrații mari are un efect ușor inhibitor. Progestinele C-19, dienogest, gestoden, desogestrel, levonorgestrel și NETA au arătat unele diferențe: gestodenul și desogestrelul inhibă proliferarea, în timp ce, surprinzător, levonorgestrelul, nu produce inhibiție în celulele stimulate estrogenic. Dar modelele in vitro de culturi celulare par să furnizeze rezultate considerabil variabile. Studii scandinave au arătat un risc crescut de cancer de sân printre paciente ce au folosit progestine cu efect parțial androgenic (norgestrel, NETA), iar în Franța progestinele prescrise (didrogesteron, progesteron micronizat, clormadinon acetat, medrogesteron, NOMAC) - fără efecte reziduale androgenice și estrogenice nu au crescut incidența cancerului de sân.

Riscul cancerului de sân este puternic asociat cu viața reproductivă și cu funcția ovariană: vârsta la apariția menarhăi, a primei sarcini și a instalării menopauzei. Alcoolul și indexul corporal au o influență redusă, iar rolul alimentației este necunoscut.

### 1. Diferențierea glandei mamare

Diferențierea completă are loc doar după o sarcină dusă la termen. Expunerea glandei la estrogeni este urmată de dezvoltarea și proliferarea ductelor galactofore, iar influența progesteronului este necesară pentru diferențierea ductelor galactofore și a lobulilor. Tipul 1 de lobul, numit unitate terminală ductal-lobulară (6-11 per unitate) apare la femei nulipare post-pubertal și se dezvoltă la tipul 2 lobular, cu o morfologie mai complexă și un număr de structuri ductale mai mare per lobul. În timpul sarcinii are loc o diferențiere suplimentară în lobuli de tipul 3 și 4. Glanda mamară complet diferențiată prezintă o proliferare celulară redusă și o formare scăzută a ER. Țesutul mamar al femeilor nulipare în postmenopauză conține lobuli nediferențiați de tipul 1, din care se dezvoltă carcinomul ductal și tipul 2, din care se dezvoltă carcinomul lobular. Proporția tipului 2 scade după menopauză, explicând incidența mai redusă a cancerului lobular la femei în vârstă. La femeile pare, în menopauză, modificările endocrinologice din timpul sarcinii determină diferențe relevante în țesutul glandular mamar față de nulipare, explicând incidența ridicată a cancerului de sân la nulipare.

De aceea s-a sugerat mimarea condițiilor hormonale din sarcină prin TSH la femeile în postmenopauză. Efectul benefic asupra ratei apoptozei este un argument pentru administrarea secvențială a progestinelor în cadrul regimurilor estrogen/progestine.

### 2. Efectele progestinelor asupra apoptozei

Diferențierea și apoptoza celulară sunt un important mecanism de protecție la nivelul sânelui.

Durata expunerii la progestine are importanță majoră. Expunerea celulelor la progestine în ultima fază a ciclului celular determină trecerea în faza S, efect tranzitoriu, dar expunerea prelungită produce supresia ciclinelor, cu supresia

celulelor în faza G. Foidart și col. au constatat reducerea proliferării celulare în cursul unei terapii progestinice de 14 zile, în timp ce femeile ce luau doar estrogeni au avut o proliferare celulară masivă sub stimulare estrogenică. Același grup a constatat că progesteronul are efect inhibitor dependent de doză, iar estradiolul are efect stimulator dependent de doză. Efectul apoptotic maxim apare la 72 ore de la întreruperea administrării progestinei, aceasta declanșând mecanismul apoptotic. De aici propunerea logică de administrare secvențială a progestinei(14zile), pentru a obține suficientă inhibiție a proliferării și o rată maximă a apoptozei.

MPA s-a demonstrat că stimulează reducerea mai mult decât oxidarea la nivelul celulelor glandulare mamare, iar adăugarea sa la estrogeni echini conjugați, ce furnizează predominant estronă, crește activitatea mitogenică a celulelor epiteliale ale sânelui.

### 3. Efectele progestinelor pe insulină și IGF-1

Există ipoteze conform cărora insulina și IGF-1, mitogeni extrem de potenți, au un rol semnificativ în inducerea cancerului de sân, în special în asociere cu rezistența la insulină. Del Giudice a constatat nivele plasmatiche semnificativ crescute ale IGF-1 și IGF-2 la 99 paciente cu cancer de sân recent diagnosticat. Se pare că și obezitatea nelegată de rezistența la insulină este implicată în dezvoltarea cancerului de sân. Campagnoli a arătat că administrarea orală de estrogeni, față de cea transdermală, reduce nivelul seric al IGF-1 prin creșterea IGF-1. Nivelul IGF-1 a rămas constant prin adăugarea didrogesteronului, în timp ce riscul a crescut prin adăugarea NETA.

Progestinele fără efecte glucocorticoide pot fi folosite pentru a evita posibilitatea exacerbării rezistenței la insulină. În acest sens combinația 17 $\alpha$ -estradiol cu didrogesteron s-a dovedit avantajoasă. Îmbunătățind rezistența la insulină, ce joacă un rol important în prevenția bolilor cardiovasculare, avantajul acestei terapii devine evident.

### 4. Semnificația balanței estrogen/progesteron pentru țesutul mamar

Efectul insuficienței luteale prelungite pe țesutul normal rămâne necunoscut. În timpul ciclului menstrual normal, secreția progesteronică regulată duce la involuția fibroblastică a sânelui și la diminuarea graduală a țesutului glandular. În contrast, repetiția neregulată a stimulării, datorate unui dezechilibru între secreția de estrogeni și progesteron va determina procese de îmbătrânire distrofică în țesutul mamar și modificări patologice.

Stimularea mitotică duce la dezvoltarea adenoamelor și fibroadenoamelor, în timp ce statusul edematos repetat induce scleroză reactivă în țesutul conjunctiv. Aceste mastopatii, când sunt asociate cu displazia sunt considerate un factor de risc pentru dezvoltarea cancerului de sân, incidența fiind de 3-4 ori mai mare.

Mastodinia sau edemul în peri- sau post-menopauză pot fi asociate cu dominanță estrogenică relativă, fiind indicată terapie adecvată hormonală corectoare. Inițial doza de estrogeni trebuie redusă, ulterior progestina trebuie evaluată și eventual schimbată (în special dacă a fost folosită o progestină cu efect estrogenic).

Studiul influenței progestinelor asupra cancerului de sân trebuie să țină cont efectele diferite ale lor, progestinele folosite în TSH având deseori în comun doar efectul de a



induce transformarea secretorie a unui endometru proliferat. Riscul depinde de tipul progestinei și de regimul utilizat.

Factorii de risc potențiali asociați cu administrarea pe termen lung a progestinelor trebuie evitați pe cât posibil. Consecințele utilizării diferitelor progestine trebuie cunoscute și uzul lor adaptat parametrilor individuali. Pentru a optimiza efectul protector al mecanismului apoptozei, regimurile secvențiale sunt de preferat celor continue.

O întrebare importantă ce așteaptă răspuns este dacă progestine precum nomegestrolacetat, nesteron și trimegeston sun capabile de a proteja sânul de degenerarea neoplazică.

De Ligniers și col. au stabilit că riscul relativ de cancer de sân pe an de TSH este de 1.005, nefiind astfel justificată întreruperea precoce a TSH. La femeile fără boală coronariană diagnosticată, ce este contraindicația clasică pentru TSH, selecția progestinelor fără efecte estrogenice, androgenice și glucocorticoide este recomandată pentru tratamentul pe termen lung.

## 5. Estron-sulfataza și controlul său în cancerul de sân

La nivelul țesutului tumoral al sânului este pe deplin aplicabil conceptul intracrin, unde un hormon are un răspuns biologic în același țesut în care este produs din două motive:

(1) țesutul malign acumulează cantități extensive de estrogeni (neconjugăți și sulfoconjugăți), în special la pacienți în postmenopauză; (2) sistemul enzimatic pentru biotransformarea și transformarea metabolică a estrogenilor este abundent în acest țesut. Răspunsul biologic la hormonii steroizi în țesutul țintă este supus modulării unei varietăți enzimatice ce pot controla accesul la receptori, fie prin convertirea hormonilor în forme cu afinitate mai mare pentru receptor, fie prin inactivare. O posibilă cale de a bloca efectul estradiolului la nivelul țesutului tumoral este prin anti-estrogeni, iar alt mod este prin anti-enzime (anti-sulfataza, anti-aromatiza, anti-17 $\beta$ -hidroxisteroid dehidrogenaza). Deși în prezent se folosește extensiv anti-aromatiza cu rezultate benefice, calea estron-sulfatazei este cea mai importantă în biotransformarea E2 la nivelul țesutului malign al sânului. Tot aici a fost dovedită existența steroid sulfo-transferazei, care convertește estrogenul în sulfatul său.

Estradiolul este unul din cei mai importanți factori în creșterea și evoluția tumorilor de sân hormonal dependente, acestea având capacitatea de a sintetiza local E2 activ prin două căi metabolice: calea aromatazei, ce convertește androstendionul în estronă (E1) prin aromatizare, urmată de reducerea E1 la E2 pe calea 17 $\beta$ -HSD tip 1 și calea sulfatazei care transformă precursorul estronsulfat în E1 pe calea sulfatazei din țesutul adipos, urmat de reducerea la E2 pe calea 17 $\beta$ -HSD.

Estron sulfatul și sulfataza sunt importante în cancerul de sân pentru că:

1. E1S este cel mai abundent estrogen circulant în plasma femeii în postmenopauză, cu nivele de 2-10 ori mai mari decât ale E1 și E2.

2. pentru că estrogen sulfatii nu se leagă de receptorii estrogenici (ER), E3S trebuie hidrolizat de sulfatază. E1 convertit în E2, crește numărul receptorilor progesteronici (PR) și proteinei pS2 și a catepsinei D [10,15] în celulele maligne dependente hormonal E17S ce nu sunt hidrolizați de sulfatază nu au acțiuni biologice.

3. incidența cancerului mamar este mai mare în menopauză după încetarea funcției ovariene, iar nivelul E2 și E1S este de 7-11 ori mai mare în țesutul tumoral față de plasmă.

4. concentrația E1S în tumoră este mai mare la femeile în postmenopauză față de cele în premenopauză.

5. concentrația tisulară de E1S este mai mare în tumoră față de țesutul normal la sânului [1].

6. activitatea sulfatazei este foarte intensă în tumorile mamare benigne și maligne comparativ cu țesutul normal al sânului [8].

7. măsurătorile cantitative indică nivele ale estron-sulfatazei de 40-500 ori mai mari decât ale aromatazei în țesutul tumoral al sânului.

Activitatea estron-sulfatazei este mare în celulele maligne ale sânului hormonal dependente și este foarte scăzută în celulele maligne hormonal independente intacte [12]. ARNm al sulfatazei este prezent în ambele tipuri celulare.

Blocarea căii sulfatazei constituie o alternativă promițătoare pentru reducerea nivelului E2. În ultimii ani a fost testat potențialul inhibitor a unei game largi de compuși.

Tamoxifenul și metabolitul său mai puternic, 4-hidroxi-tamoxifenul au fost raportate ca inhibitori ai activității sulfatazei, probabil prin mecanism non-competitiv [13].

In vitro, pe culturi de celule maligne de sân variate progestine (nomegestrol acetat, promegeston, progesteron, medrogeston, 17-deacetyl norgestimat) pot produce inhibiția semnificativă a activității estron-sulfatazei [2]. Recent s-a demonstrat că didrogesteronul și derivații 20-dihidro sunt inhibitori potenți ai estron-sulfatazei în linia de celule maligne MCF-7 și T-47D [11].

Tibolonul este un derivat de 19-nortestosteron cu proprietăți estrogenice, progesteronice și androgenice, folosit ca monoterapie în tratamentul simptomelor climacterice și pentru prevenirea osteoporozei, fără stimularea endometriului. Tibolonul și metabolii săi mai activi Org 4094, 30.126, OM 38 sunt inhibitori potenți ai sulfatazei la concentrații mici în liniile de celule maligne ale sânului MCF-7 și T-47D.

Estron-3-0-sulfamat (EMATE) este un inhibitor steroidic sintetic potent al sulfatazei, inhibând la doze mici in vitro 99% din activitatea estron-sulfatazei [7]. În schimb, activitatea puternic estrogenică a sa nu permite uzul clinic.

Estron- fosfatul și DHEA-fosfat sunt alți inhibitori potenți ai estrogen-sulfatazei.

Alte studii au încercat dezvoltarea unor inhibitori ai sulfatazei fără activitate estrogenică reziduală prin sinteza unor derivați E2 cu diverși radicali adăugați, cel mai potent fiind derivatul E2 17 $\alpha$ -benzil. Când acești derivați sunt adăugați unei structuri estradiolice, efectul inhibitor combinat este mult mai potent.

Inhibiția prin compuși nesteroidieni - acești compuși au o structură sulfamat-cumarin triciclică, activi in vitro și in vivo, nu au acțiuni estrogenice, dar cel mai potent inhibitor in vivo nu corespunde celui mai bun in vitro.

Studii recente au arătat efectul paradoxal al E2 pe liniile celulare MCF-7, T-47D de a bloca propria bioformare, prin inhibarea într-o manieră dependentă de doză a activității estron-sulfatazei de conversie a E2S la E2.

## 6. 17 $\beta$ -hidroxisteroid dehidrogenaza la nivelul sânului

Este o enzimă larg răspândită la nivelul sânului, implicată în conversia formelor 17 $\beta$ -ceto ale hormonilor steroidieni



sexuali la forma activă 17 $\beta$ -hidroxi, cu activitate mai intensă în faza secretorie a ciclului menstrual, în epiteliul glandular fiind exprimate tipurile 1 și 2 de ARNm.

Studiile tumorilor de sân in vivo și in vitro au arătat că, preferențial, conversia se face prin reducerea E1 la E2. Tipul 1 al enzimei este găsit în citoplasma celulelor maligne ale sânnului. Dar tipul activității enzimatice (oxidative sau reductive) este dependent de condițiile locale, metabolice sau experimentale ce includ: natura și concentrația cofactorilor (NADPH, NADP) și a substratului, pH-ul, localizarea subcelulară a enzimelor. In vitro, studiile arată activitatea predominant oxidativă a enzimei (tipul 1, izoforma reductivă, dar au fost detectate și izoformele 2,4 cu activitate oxidativă), dar in vivo predomină activitatea reductivă.

Efectul stimulator al progestinelor depinde de sensibilitatea prealabilă la estrogeni. În celulele epiteliale din sânul normal, promegestonul crește activitatea oxidativă a 17 $\beta$ -HSD (E2 la E1).

Progestinele pot induce activitatea 17 $\beta$ -HSD în celulele T-47D hormono-dependente.

S-a demonstrat că MPA stimulează activitatea reductivă (E1 la E2) a celulelor MCF-7 când roșu fenol este scos din mediul de cultură, sugerându-se că aceasta ar fi calea prin care progestinele cresc proliferarea celulară in vivo. Alți autori au constatat că, la incubarea celulelor maligne hormonal dependente ZR-75-1 cu MPA calea oxidativă a fost predominantă, efect ce implică receptorul androgenic. Alte progestine ca progesteronul, levonorgestrelul și noretisteronul cresc atât activitatea oxidativă, cât și pe cea reductivă a enzimei în celulele MCF-7, iar promegestonul crește activitatea oxidativă. Nomegestrolul inhibă enzima în celulele T-47D, dar nu are efect notabil în celulele MCF-7. Medrogestonul scade activitatea reductivă a tipului 1 al 17 $\beta$ -HSD în celulele MCF-7, T-47D, efect dependent de concentrație. Recent s-a demonstrat că didrogesteronul și derivații săi 20-dihidro inhibă conversia E1 la E2 în celulele maligne T-47D.

## 7. Sulfotransferaza și controlul ei în cancerul de sân

Controlul formării sulfoconjugatilor, inactivi biologic, la nivelul sânnului reprezintă un mecanism important de modulare a activității biologice locale a E2.

Medrogestonul, derivat pregnanic, folosit în tratamentul deficienței patologice de progesteron, are activitate secretorie pe uterul pregătît estrogenic, este termogenic și acționează ca anti-estrogen și anti-gonadotropinic. În celulele MCF-7 și T-47D are efect bifazic pe activitatea sulfotransferazei: la concentrații mici stimulează formarea estrogen-sulfatului în ambele linii, iar la concentrații mari nu modifică activitatea enzimei în linia MCF-7 și o inhibă în linia T-47D.

## 8. Posibila corelare a activității sulfo-transferazei (EST) și proliferarea celulelor maligne ale sânnului

În celulele normale ale sânnului EST, la concentrații nanomolare ale E2 formează E2S biologic inactiv, blocând efectul proliferativ al E2. În celulele maligne EST nu este prezentă, dar fenol sulfotransferaza este activă la concentrații micromolare ale E2.

Cum medrogestonul stimulează EST în celulele canceroase și blochează proliferarea celulelor T-47D, s-a

sugerat că efectul său antiproliferativ este corelat cu efectul stimulator al EST în celulele canceroase.

## Efectele diferite ale progestinelor asupra liniilor celulare ale cancerului de sân

TSE este contraindicată femeilor cu istoric de cancer desân, dar studii epidemiologice, de laborator și clinice sugerează că anumite combinații estroprogestative au un efect benefic [3,14].

Estrogenii stimulează proliferarea, pe când progestogenii promovează apoptoza în celulele sânnului normale și maligne [5,6,9]. Apoptoza este un proces biologic activ, controlat genetic, ce joacă un rol opus mitozei în reglarea volumului țesutului.

Recent a fost inițiat un studiu privind efectul E2, dihidrodidrogesteronului, noretisteronului acetat (NETA), dienogestului, tibolonului, MPA și progesteronului asupra culturilor de celule maligne ale sânnului MCF-7 în ceea ce privește proliferarea și apoptoza.

Studiul a relevat că MPA, NETA, E2 și dienogestul stimulează proliferarea, dihidrodidrogesteronul (DHD) se comportă neutru, iar progesteronul induce apoptoza. Combinațiile E2+MPA, E2+NETA și E2+dienogest stimulează proliferarea, E2+progesteron se comportă neutru, iar E2+DHD și tibolonul induc apoptoza. S-a demonstrat că progestogenii au o acțiune bifazică pe ciclul celular: expunerea acută stimulează celula printr-un prim ciclu mitotic celular, iar expunerea cronică demonstrează inhibiția creșterii în faza G1 a ciclului secundar.

Din studiu reies concluzii referitoare la importanța Ciclului D1, un marker al proliferării celulare, în formarea cancerului de sân [4]. Majoritatea datelor indică, comparativ cu celulele normale ductale, Ciclul D1 este supraexprimată în aproape 50% din celulele maligne ale sânnului, fiind corelată cu sinteza de estrogeni locală. În aceste celule, estrogenii stimulează inducerea sintezei ARNm al Ciclului D1. S-a demonstrat că șoarecii ce nu au Ciclul D1 sunt rezistenți la cancerul de sân indus de oncogenele neu și ras, ambele cunoscute a acționa pe calea proteinkinazei mitogen-activate, care este importantă pentru acțiunea estrogenilor la nivelul celulelor maligne ale sânnului. Datele de laborator ale studiului oglindesc comportamentul biologic al celulelor in vivo.

## CONCLUZII. IMPLICAȚII TERAPEUTICE

Una din căile posibile de a bloca efectul E2 în cancerul de sân este utilizarea antiestrogenilor (tamoxifen) care se leagă de receptorul estrogenic, cu reducerea riscului recurenței și creșterea supraviețuirii globale. Altă cale este folosirea anti-enzimelor ce blochează biosinteza E2 la nivelul tumorii. În prezent este în uz o anti-aromatază, cu rezultate benefice. Date recente au arătat că unele progestine (promegeston, nomegestrol acetat, medrogeston, didrogesteron și derivații săi 20-dihidro) și tibolonul pot stimula activitatea sulfotransferazei în celulele tumorale hormono-dependente.

Efectele stimulatorii și inhibitorii pe controlul enzimelor implicate în formarea și transformarea estrogenilor în cancerul de sân pot fi reunite sub conceptual de modulatori estrogenici enzimatici selectivi (SEEM).



Astăzi, când datele disponibile legate de efectul in vivo al progestinelor asupra țesutului glandular mamar rămân controversate, este foarte important de stabilit criteriile adecvate pentru evaluarea acțiunii lor. Datele recente arată că unele progestine se opun clar efectelor favorabile ale estrogenilor pe un număr important de procese metabolice, influențând nivelul IGF-1, enzimele responsabile de sinteza estradiolului. Progestinele fără efect androgenic inhibă aceste enzime.

Efectul hormonilor steroizi sexuali asupra incidenței cancerului de sân stârnește multe dezbateri. Unele studii au arătat un risc crescut de dezvoltare a cancerului de sân la paciente sub terapie de substituție estrogenică (TSE) de până la 10% pentru fiecare 5 ani, iar altele au sugerat că unele progestine pot determina proliferarea neoplazică. Experimente clinice recente sugerează că riscul cancerului de sân poate fi influențat de calea de metabolizare a estradiolului și de factori exogeni precum fumatul, care influențează metabolismul estradiolului, crescând riscul.

Cancerul de sân ce apare sub terapia de substituție hormonală (TSH) este mai puțin agresiv, cu stadializare mai bună, grading histologic inferior, dimensiuni tumorale mai mici și invadare axilară mai redusă în momentul diagnosticului. De asemenea, prognosticul este mai bun, cu tendința de a se îmbunătăți cu creșterea duratei TSH.

Bush și col. acordă puțină consistență studiilor care au estimat riscul cancerului de sân la femei ce foloseau TSE comparativ cu cele ce nu foloseau și studiilor ce evaluează riscul în funcție de durata folosirii. Oricum s-a constatat un risc mai mic de deces prin cancer de sân la femeile ce foloseau TSE.

Datele actuale nu sprijină ipoteza conform căreia estrogenii cresc riscul apariției cancerului de sân, iar terapia de substituție combinată crește riscul mai mult decât estrogenii singuri.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Chetrite G, Cortes-Prieto J, Wright F, Pasqualini JR.** Comparison of estrogen concentrations, estrone sulfatase and aromatase activities in normal and in cancerous human breast tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2000; 72:23-7.

2. **Chetrite G, Paris J, Bottela J, Pasqualini JR.** Effect of nomegestrol acetate on estrone sulfatase and 17 $\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase activities in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58:525-31.

3. **DiSaia PJ, Brester WR, Ziogas A, Anton-Culver H.** Breast cancer survival and hormone replacement therapy. A cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000; 53:541-5.

4. **Foster JS, Henley DC, Ahamed S, Wimalasena J.** Estrogens and cell-cycle regulation in breast cancer. *Trends Endocrinol Metabol* 2001; 12:320-7.

5. **Franke HR, Kole S, Haanen C, Vermes I.** In vitro effects of estradiol, dydrogesteron, tamoxifen and cyclophosphamide on proliferation vs. death in human breast cancer cells. *Cancer Lett.* 2003; 190:113-8.

6. **Gompel A, Somai S, Chaouat M.** Hormonal regulation of apoptosis in breast cells and tissues. *Steroids* 2000; 65:593-8.

7. **Howarth NM, Purohit A, Reed MJ, Potter BVL.** Estrone sulfamates: potent inhibitors of estrone sulfatase with therapeutic potential. *J Med Chem* 1994; 37:219-21.

8. **Imoto S, Mitani F, Enomoto K, Fujiwara K, Ikeda T, Ishimura Y.** Influence of estrogen metabolism on proliferation of human breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 42:57-64.

9. **Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A.** A prospective study on women with a history of breast cancer and with or without estrogen replacement therapy. *Maturitas* 2001; 39:217-35.

10. **Pasqualini JR, Gelly C, Lecerf F.** Estrogen sulfates: biological and ultrastructural responses and metabolism in MCF-7 human breast cancer cell. *Breast Cancer Res Treat* 1986; 8:233-40.

11. **Pasqualini JR, Thole HH, Chetrite GS.** Dydrogesteron (Duphaston) and its 20-dihydro-derivative as selective estrogen enzyme modulators in human breast cancer cell lines. Effects on sulfatase and on 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase activity. *Anticancer Res.* 2004, in press.

12. **Pasqualini JR, Schatz B, Varin C, Nguyen B-L.** Recent data on estrogen sulfatases and sulfotransferases activities in human breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41:323-9.

13. **Santner SJ, Santen RJ.** Inhibition of estrone sulfatase and 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase by antiestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45:383-90.

14. **Stoll BA.** Hormone replacement therapy in women treated for breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:1909-13.

15. **Vignon F, Terqui M, Westley B, Rochefort H.** Effects of plasma estrogen sulfates in mammary cancer cells. *Endocrinology* 1980; 20:353-62.