

## INFLUÊNCIA HORMONAL NA CARCINOGENESE MAMÁRIA EM CADELAS

BOCARD, Marcelo

DABUS, Daniela Marques Marciel

TENTRIN, Thais de Campos

LIMA, Gabriela da Silva

Acadêmicos da Associação Cultural e Educacional de Garça

BARIANI, Mario Henrique

Docente da Associação Cultural e Educacional de Garça - FAMED

### Resumo

As cadelas apresentam-se com incidência maior de neoplasias mamárias, comparativamente com outras fêmeas de espécies animais domésticas. A importância de estudos e pesquisas mais profundas a respeito de tumores de mama em caninos tem aumentado, devido à frequência com que casos desse tipo surgem na clínica de pequenos animais e às semelhanças que têm com os tumores de mama na mulher. Os hormônios esteróides sexuais femininos, principalmente o estrógeno e a prolactina, intervêm na pseudogestação, são seguramente os mais implicados nas neoplasias desempenhando um papel fundamental no desenvolvimento dos tumores de mama em cadelas.

Palavras-Chave: Carcinogênese hormonal, tumor de mama, cadelas.

Tema central: Medicina Veterinária

### Abstract

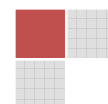
The female dogs show the highest incidence of mammary neoplasias, when compared with other species of domestic female animals. The importance of studies and research of breast tumor in dogs has increased the frequency of cases of this type in clinic of small animals and because of similarity with the breast cancer in woman. The feminine sexual hormones steroids, mainly the estrogen and the prolactin, intervene on the pseudogestation, surely are implied in neoplasias playing a basic paper in the development of breast tumors in dogs.

Keywords: Hormone carcinogenicity, breast cancer, dogs

Track central: Veterinary Medicine

## 1. INTRODUÇÃO

As neoplasias mamárias correspondem a cerca de 50% dos tumores das cadelas. São detectados em animais de meia idade a velhos, sem predisposição



racial. As neoplasias de mama ocorrem quase que exclusivamente nas fêmeas, mas cães machos com hiperestrogenismo decorrente do sertolioma também podem apresentá-la (MEUTEN, 2002). O estrógeno, a prolactina, a progesterona os andrógenos e até os hormônios tireoidianos estão envolvidos na carcinogênese mamária (NOGUEIRA & BRENTANI, 1996).

As pseudocieses e o uso de anticoncepcionais à base de progestágenos também aumentam a chance de desenvolvimento de tumor de mama devido a disfunção hormonal (O'KEEFE, 1997).

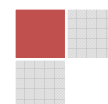
Quando há descontrole da secreção hormonal, ocorre perda da homeostasia celular advindo várias alterações, dentre elas o câncer. Os hormônios estão dentre os vários fatores indutores ou promotores da carcinogênese. Sejam endógenos ou exógenos, eles estimulam a proliferação celular predispondo às alterações genéticas (HENDERSON & FEIGELSON, 2000). O câncer é causado, na maioria dos casos, por mutação ou ativação anormal dos genes que controlam o crescimento celular, resultando em modificações progressivas da biologia celular caracterizadas por alterações na proliferação, diferenciação e na interação das células com o meio extracelular (COTRAN et al., 2000).

A importância dos tumores de mama em caninos tem aumentado, devido à frequência com que casos desse tipo surgem na clínica de pequenos animais e devido às similaridades com o câncer de mama humano. Inclusive tem sido proposto, em muitos trabalhos, o estudo dessas lesões na espécie canina como modelo comparativo para espécie humana (SCHNEIDER, 1970; PELETEIRO, 1994; DALECK et al., 1998).

O objetivo desta revisão é discutir alguns aspectos relacionados à influência hormonal na etiologia de tumores mamarias em cadelas.

## 2. CONTEUDO

O conceito da influência hormonal no tumor de mama foi observada primeiramente em mulheres e descrito por Cooper em 1836, o qual observou que os tumores variavam em tamanho durante o ciclo menstrual, apresentando pequeno tamanho macroscópico no início do ciclo menstrual e na menopausa. Em 1896,



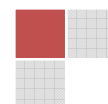
Beatson observou remissão dos tumores mamários em mulheres submetidas à ovariectomia (FRANK et al., 1979).

A hipótese de que alguns hormônios aumentam a incidência das neoplasias em cadelas foi postulada pela primeira vez por BITTNER et al. (1948). Mas, ainda há controvérsias sobre a gênese das neoplasias hormônio-dependentes. Pressupõe-se que na carcinogênese hormonal, diferente daquela induzida por vírus ou agentes químicos, a proliferação celular não necessita de um agente iniciador específico. Os hormônios induzem proliferação celular com conseqüentes mutações genéticas que darão origem à célula neoplásica (MEUTEN, 2002). No entanto, para CARREÑO et al. (1999), a participação dos hormônios na carcinogênese se restringe à proliferação das células já transformadas por outros carcinógenos.

Os genes específicos envolvidos na progressão das neoplasias hormônio-dependentes permanecem desconhecidos, contudo, acredita-se que os oncogenes, os genes supressores tumorais e os genes do reparo do DNA estejam envolvidos na carcinogênese hormonal, principalmente naquela induzida pelos esteróides sexuais (HENDERSON & FEIGELSON, 2000).

Tem-se verificado crescente evidência da etiologia hormonal para o tumor de mama em cadelas, sendo que o índice de risco varia entre cadelas castradas e não castradas e depende ainda da fase em que a intervenção cirúrgica é efetuada. A ovariário-histerectomia (OH) realizada antes do primeiro estro reduz o risco de desenvolvimento da neoplasia mamaria para 0,5%; este risco aumenta significativamente nas fêmeas esterilizadas após o primeiro ciclo estral (8,0%) e o segundo (26%). A proteção conferida pela castração desaparece após os dois anos e meio de idade, quando nenhum efeito é obtido (JOHNSTON, 1993; MacEWEN & WITHROW, 1996).

O risco de desenvolvimento do câncer de mama é essencialmente determinado pela intensidade e duração da exposição do epitélio mamário à ação conjunta da prolactina e do estrógeno (KOJIMA et al., 1996). Aparentemente a prolactina facilita a ação mitótica do estrógeno, aumentando o número de seus receptores. Mas a possibilidade da prolactina estimular a atividade mitótica das células do epitélio mamário não pode ser afastada (MULDOON, 1981).



O estrógeno promove o crescimento celular por estimular a liberação do fator de crescimento tumoral alta e do fator de crescimento semelhante à insulina e por inibir o fator de crescimento tumoral, além de estimular o crescimento ductal. Entretanto, o risco de desenvolvimento de neoplasias malignas tem sido observado na administração contínua e em altas doses de estrógeno associado a progesterona (MacEWEN & WITHROW, 1996).

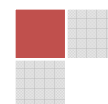
Em cães a progesterona exógena estimula a síntese de hormônio do crescimento na glândula mamária com proliferação lóbulo-alveolar e conseqüente hiperplasia de elementos mioepiteliais e secretórios, induzindo a formação de nódulos benignos em animais jovens (MEUTEN, 2002).

Receptores para estrógeno, progesterona, andrógenos, prolactina e para o fator de crescimento epidermal já foram demonstrados nos tumores de mama de cadelas, havendo também a coexistência desses receptores numa mesma neoplasia (MEUTEN, 2002).

Em cadela, é elevada a proporção de tumores benignos da mama que apresentam um aumento de receptores de estrógeno e progesterona. Ao contrário, apenas uma parte das neoplasias malignas apresenta esses receptores e em concentrações menores, pois com a progressão do tumor e aumento da malignidade ocorre redução da dependência hormonal (JONHSTON, 1993). Além disso, há correlação inversa entre o número de receptores para estrógeno com a atividade da glucose- 6-fosfatase e da 6-fosfogluconato-desidrogenase, enzimas conhecidas por estarem relacionadas com a malignidade das células neoplásicas. Contudo, trabalhos que relacionam os receptores para esteróides sexuais com o desenvolvimento de tumores mamários na cadela são escassos (NERURKAR et al., 1990).

### 3. CONCLUSÃO

Através desta revisão de literatura é possível concluir que o desenvolvimento do tumor mamário, em cadelas, é evento já programado nos primeiros anos de vida, sendo influenciado pelo estímulo hormonal na maturidade. A carcinogênese hormonal ocorre devido a uma a proliferação desorganizadas de células mamárias,



que se desenvolvem a partir de mutações genéticas. A ovário-histerectomia precoce parece ser o único método da prevenção das variações hormonais, que ocorrem durante as fases do ciclo estral, que, sem dúvida, influencia no desenvolvimento desses tumores; contudo se realizada no momento da exérese cirúrgica do tumor de mama, em cadelas, não tem efeito protetor sobre o aparecimento de novos tumores, metástases ou mesmo, sobre o prolongamento de vida do paciente; o uso de anticoncepcionais à base de progestágenos também aumenta a chance de desenvolvimento de tumor de mama.

#### 4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

BITTNER, J.J. **The causes and control of mammary cancer in mice.** Harvey Lect, v.42, p.221-246, 1948.

CARREÑO, M.S.R.; PEIXOTO, S.; GIGLIO, A. Reposição hormonal e cancer de mama. **Rev Soc Bras Canc**, n.7, p.41- 50, 1999.

COTRAN, R.S.; KUMAR, V.; ROBBINS, S.L. **Patologia estrutural e funcional.** 6.ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 2000. 1400p.

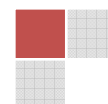
DALECK C.R., FRANCESCHINI P.H., ALESSI A.C., SANTANA A.E. & MARTINS M.I.M. Aspectos clínico e cirúrgico do tumor mamário canino. **Ciência Rural.** 28: 95-100. 1998.

FRANK, D.W., KIRTON, K.T., MURCHISON, T.E. Mamary tumors and serum hormones in the bitch: Treated with medroxyprogesterone acetate or progesterone. **Fertility and Esteiüity**, v.31, n.3, p.340-346, 1979.

HENDERSON, B.E.; FEIGELSON, H.S. Hormonal carcinogenesis. **Carcinogenesis**, v.21, n.3, p.427-433, 2000.

JOHNSTON S.D. Reproductive systems. In: Slatter D. (Ed). Textbook of Small Animal Surgery. 2nd edn. Philadelphia: Saunders, pp. 2177-2199,1993.

MacEWEN, E.G., WITHROW, S.J. **Tumors of the mammaryv gland.** In: WITHROW, S.J., MacEWEN, E.G.. Small animalclinical oncology. 2 ed. Philadelphia : Saunders, 1996. p.356-372.



MEUTEN, D.J. **Tumors in domestic animals**. 4.ed. Iowa State : Univ. California, 2002. 788p.

NOGUEIRA, C.R.; BRENTANI, M.M. Triiodothyronine mimics the effects of estrogen in breast cancer cell lines. **J Steroid Biochem Mol Biol**, v.59, n.3/4, p.271-279, 1996.

NERURKAR, V.R. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase activities in normal canine mammary gland and in mammary tumours and their correlation with oestrogen receptors. **J Comp Pathol**, v.102, p.191-195, 1990.

O'Keefe D.A. 1997. **Tumores do sistema genital e das glândulas mamárias**. In: Ettinger S.J. & Feldman E.C. (Eds). *Tratado de Medicina Interna Veterinária*. 4 ed. São Paulo: Manole, pp. 2344-2354.

PELETEIRO M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. **Port Ciência Vet**, v.89, p.10-34, 1994.

SCHINEIDER, R. Comparison of age, sex, and incidence rates in human and canine breast cancer. **Cancer**, v.26, n.2, p.419- 426, 1970.

