

## NEOPLASIAS MAMARIAS EM CADELAS: INFLUÊNCIA HORMONAL E EFEITOS DA OVÁRIO-HISTERECTOMIA COMO TERAPIA ADJUVANTE

### CANINE MAMMARY TUMORS: HORMONAL INFLUENCE AND EFFECTS OF OVARIOHYSTERECTOMY AS AN ADJUVANT THERAPY

Cláudia Sampaio Fonseca<sup>1</sup> Carlos Roberto Daleck<sup>2</sup>

#### - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA -

#### RESUMO

As neoplasias mamárias constituem aproximadamente 50% dos tumores diagnosticados em cadelas. Apesar dos hormônios sexuais femininos desempenharem papel fundamental no desenvolvimento desses tumores em mamíferos, o valor da supressão hormonal pela ovário-histerectomia como auxiliar no tratamento do tumor de mama em caninos permanece controverso. Discute-se ainda se a realização da ovário-histerectomia após o diagnóstico influencia ou não o crescimento e progressão do tumor na glândula afetada ou em outras glândulas mamárias. O objetivo desta revisão é discutir alguns aspectos relacionados à influência hormonal na etiologia de tumores mamárias em cadelas, assim como o valor terapêutico da castração, quando realizada no momento da mastectomia.

**Palavras-chave:** tumor de mama, cadelas, hormônios esteróides sexuais, mastectomia, ovário-histerectomia

#### SUMMARY

The mammary neoplasms comprises approximately 50% of the diagnosed tumors in the bitch. Although female sexual hormones play a fundamental role in the development of these tumors in mammals, the value of the suppression hormonal (ovariohysterectomy) as an adjuvant treatment remains controversial. There are still arguments on whether the ovariohysterectomy after diagnosis of the tumor possesses influences the growth and progression of the tumor on the affected gland or on other mammary glands. The objective of this review is to discuss some aspects related to the hormonal

*influence in the pathogenesis of the canine tumor, as well as the therapeutic value of spaying, when accomplished in the moment of the mastectomy.*

**Key words:** mammary tumor, bitches, sexual steroid hormones, mastectomy, ovariohysterectomy.

#### INTRODUÇÃO

A importância dos tumores de mama em caninos tem aumentado, devido à frequência com que casos desse tipo surgem na clínica dos animais de companhia e devido às semelhanças que têm com os tumores de mama na mulher.

Os hormônios esteróides sexuais femininos, principalmente o estrógeno, desempenham papel fundamental no desenvolvimento dos tumores de mama em mamíferos, incluindo as cadelas. Porém, o valor da supressão hormonal através da ovário-histerectomia como tratamento adjuvante do tumor de mama permanece, no entanto, controverso.

#### INFLUÊNCIA HORMONAL NA ETIOLOGIA DO TUMOR DE MAMA

O conceito da influência hormonal no tumor de mama em mulheres foi primeiramente

<sup>1</sup>Médico Veterinário, Doutorando em Medicina Veterinária, Área de Concentração Cirurgia Veterinária pela Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Campus de Jaboticabal. Rodovia Carlos Tonanni, km 5, 14870-000, Jaboticabal – SP. E-mail: sampaiof@fcav.unesp.br. Autor para correspondência.

<sup>2</sup>Médico Veterinário, Doutor, Professor Adjunto, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, UNESP, Campus de Jaboticabal.

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).

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 ovarió-histerectomia (OH) realizada antes do primeiro estro reduz o risco de desenvolvimento da neoplasia mamária 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 (FANTON & WITHROW, 1981; WITHROW & SUSANECK, 1986; JOHNSTON, 1993; Mac EWEN & WITHROW, 1996).

O possível papel da glândula pituitária no tumor de mama canino também tem recebido atenção, sendo que alguns relatos conflitantes foram publicados sobre a elevação dos níveis de prolactina em cães portadores dessa neoplasia. Sabe-se que a prolactina é necessária para manutenção da atividade secretória, não desempenhando papel sobre a proliferação celular da glândula mamária. As alterações proliferativas que ocorrem no tecido mamário durante a gestação estão associadas aos hormônios de crescimento e à progesterona (BERNSTEIN & ROSS, 1993). A prolactina estimula o crescimento do tumor mamário através da sensibilização celular aos efeitos do estrógeno, promovendo aumento no número de receptores de estrógeno (HOLLANDER & DIAMOND, 1978; MORRISON, 1998). Segundo HOLLANDER & DIAMOND (1978), tanto o estrógeno quanto a prolactina são necessários ao crescimento de tumores mamários.

Em estudo clínico e experimental, GILES *et al.* (1978) demonstraram que 66% dos cães Beagle que receberam contraceptivos orais contendo compostos à base de progesterona e estrógenos, durante cinco a sete anos, desenvolveram nódulos mamários, dos quais 95% eram benignos. Demonstraram ainda, em outro estudo realizado em cadelas submetidas a elevadas doses de progesterona, por 75 semanas, ocorrência de hiperplasia mamária com atividade secretória, resultando no aparecimento de nódulos displásicos, histologicamente semelhantes a estágios iniciais de tumores mistos benignos.

MIALOT *et al.* (1981) observaram baixa prevalência de neoplasias mamárias entre animais

que receberam injeções de progestágenos com o objetivo de prevenir o aparecimento do estro. Para que o tumor de mama se desenvolva é necessária administração prolongada (MIALOT *et al.*, 1981) ou doses muito elevadas de progestágenos (MIALOT *et al.*, 1981; MORRISSON, 1998).

Receptores de estrógeno (ER) e de progesterona (PR) têm sido identificados, em cadelas, em tecido mamário normal, em neoplasias benignas e em carcinomas (MOULTON, 1990). De forma geral, nos tumores malignos, a expressão dos genes que codificam os receptores desses hormônios pode estar diminuída, em particular nas neoplasias de maior grau de malignidade ou nas fases mais avançadas da doença (MIALOT *et al.*, 1981; PELETEIRO, 1994). Aproximadamente 80% dos tumores e 95% dos tecidos mamários normais apresentam concentrações detectáveis de ER, PR, ou ambos, e que cerca de 72% dos tumores mamários em cadelas apresentam ambos os tipos de receptores, e menos de 20% apresentam somente um tipo de receptor (DONNAY *et al.*, 1995). Em outro estudo sobre receptores hormonais, os autores relataram que 50% dos tumores contêm concentrações detectáveis dos dois receptores (MIALOT *et al.*, 1981). A presença de ER no citoplasma de células tumorais é sinal claro da dependência hormonal dessas neoplasias, e a presença simultânea de ER e PR, considerado como marcador da ação estrogênica, reforça ainda mais essa dependência. Em cadelas, o aumento de estradiol sérico associado ao proestro pode estimular as células que expressam ER a sintetizarem PR (SARTW *et al.*, 1992).

Estrógeno e progesterona atravessam a membrana celular por processo passivo e ligam-se a receptores proteicos específicos no citoplasma da célula alvo do tumor. Subsequentemente, o complexo esteróide-receptor se move em direção ao núcleo, onde se liga à cromatina, promovendo aumento na síntese de RNA mensageiro, de RNA ribossômico e síntese proteica, que irá alterar a função celular. Outras atividades sintéticas induzidas incluem a produção de receptores citoplasmáticos adicionais, e possivelmente a indução de PR (BRENNAN, 1975; JOHNSTON, 1993).

Animais com tumores de mama contendo ER e PR, ou somente ER, apresentam melhor prognóstico que aqueles que possuem somente PR, visto que a presença dos primeiros correlaciona-se com tumores bem diferenciados (MIALOT *et al.*, 1981; SARTIN *et al.*, 1992). A diminuição da relação ER/PR em carcinomas mamários, que originariamente continham esses receptores, tem sido associada com diminuição da diferenciação celular e progressão da doença, tanto em cães, quanto em humanos (SARTIN *et al.*, 1992).

O estudo de linhagens celulares tem demonstrado que o estrógeno regula a proliferação celular, de várias maneiras e formas específicas: i) por aumentar os fatores de crescimento do grupo "a" e o fator de crescimento IGF-1 que estimulam o crescimento das células tumorais, e ii) por inibir o fator de transformação "P" que deprime a atividade proliferativa (DÃO *et al.*, 1982; LESPAGNARD *et al.*, 1987; ESCRICH, 1990; HULKA *et al.*, 1994).

LESPAGNARD *et al.* (1987) estudaram a influência dos hormônios estrógeno e progesterona sobre os parâmetros cinéticos celulares em tumores de mama, induzidos *in vitro*, e concluíram que o estrógeno e, em menor grau, a progesterona podem estimular a replicação celular tanto em tumores que expressam ER e PR, quanto naqueles que não os expressam.

BERNSTEIN & ROSS (1993) avaliaram os níveis séricos e urinários de estrógeno em pacientes com tumor de mama e naqueles sem lesões aparentes, não encontrando diferenças consistentes entre os dois grupos. Além disso, SARTIN *et al.* (1992) não obtiveram sucesso na dosagem de estrógeno plasmático em cadelas não castradas, portadoras e tumor de mama, no momento da cirurgia, porque o nível hormonal era inferior ao limite mínimo passível de ser detectado no ensaio. Para WITHROW & SUSANECK (1986), a determinação hormonal, no momento em que o tumor é apresentado ao clínico, não indica relação de causa e efeito, devido ao tempo decorrido entre o aparecimento do tumor e o desenvolvimento clínico atual.

O longo período de tempo necessário para o desenvolvimento de tumor de mama, em animais submetidos à terapia hormonal, indica que os hormônios agem como promotores e não iniciadores no desenvolvimento da neoplasia mamária. Quando as neoplasias são induzidas por hormônios esteróides, geralmente, tornam-se dependentes de altos níveis desses hormônios para sua multiplicação, essa é a fase de dependência do tumor. Finalmente, todos os tumores cuja indução tenha ocorrido através de um suporte hormonal, tendem a se tornar autônomos. Essa autonomia, a fase final desse tipo de carcinogênese, é característica comum aos tumores hormônio-dependentes. Quando essa fase ocorre, já houve perda das características de diferenciação celular da linhagem de origem e, morfológicamente, as células tumorais tomam-se indiferenciadas (BRENNAN, 1975).

Em estudo feito por ESCRICH (1990), altas doses de estrógeno estimularam a multiplicação das células mamárias em mulheres e promoveram o recrudescimento de tumores previamente regredidos pela ovariectomia. LESPAGNARD *et al.* (1987)

demonstraram que em tumores mamários de cães, a proliferação celular é significativamente exacerbada pelo estrógeno e, em menor grau, pela progesterona.

As alterações cíclicas que ocorrem nos níveis sanguíneos de estrógeno e progesterona, em fêmeas, e as interrelações entre estes hormônios na regulação do desenvolvimento de tecidos alvo, justificam o estudo da progesterona no tumor de mama. Apesar da progesterona não ser considerada carcinogênica, ela pode atuar como potente agente co-carcinogênico estimulando o crescimento de tumores de mama causados por vírus e agentes químicos (McGUIRE *et al.*, 1911).

A replicação de células neoplásicas de mama pode ser estimulada por doses fisiológicas de estrógeno e progesterona quando aplicados por via intramuscular (DÃO *et al.*, 1982). Nesse caso, os hormônios promoveriam aceleração na replicação celular, aumentando a susceptibilidade dessas células aos efeitos letais de agentes citotóxicos.

Existe um conjunto de dados significativo que aponta para a possibilidade dos hormônios e, em particular, os esteróides, desempenharem papel importante na etiologia dos tumores mamários. É possível que ao agirem como fatores iniciadores, ou mesmo promotores, seja estimulando a multiplicação celular, seja alterando o genoma das células, não tenham por si só a capacidade de desencadear o desenvolvimento de uma neoplasia. No entanto, ao atuarem em conjunto com outros fatores e em fases diferenciadas da formação do tumor, é possível que desempenhem papel determinante (PELETEIRO, 1994).

#### **EFEITOS DA OVÁRIO-HISTERECTOMIA COMO TERAPIA ADJUVANTE PARA OS TUMORES MAMÁRIOS CANINOS**

O papel dos hormônios esteróides femininos, especialmente o estrógeno, no desenvolvimento dos tumores mamários, em cadelas, está bem estabelecido e aceito pela grande maioria dos pesquisadores. Entretanto, o real valor da terapia hormonal com OH no tratamento desse tumor em cadelas permanece controverso. As opiniões dos profissionais veterinários permanecem divididas quanto à realização da OH após o diagnóstico do tumor possuir alguma influência sobre o crescimento e progressão do mesmo ou sobre o desenvolvimento de tumores em outras glândulas.

A importância da OH como terapia adjuvante para o tumor de mama ainda não está esclarecida. Inicialmente se pensava que a castração das cadelas com tumores promoveria regressão dos mesmos, pela remoção da influência estrogênica

(FANTON & WITHROW, 1981). Em estudo realizado por OSIPOV *et al.* (1972), as cadelas portadoras de neoplasias mamárias, submetidas à ovariectomia e mastectomia apresentaram maior taxa de sobrevivência quando comparadas àquelas, com tumores semelhantes, que foram tratadas somente com a mastectomia. Porém, estudos mais recentes (ALLEN & MAHAFFEY, 1989; MORRIS *et al.*, 1998) têm demonstrado que a OH realizada no momento da remoção do tumor não tem efeito protetor sobre o aparecimento de novos nódulos ou sobre a taxa de sobrevivência.

A ovariectomia realizada no momento da exérese cirúrgica do tumor de mama, em cadelas, não protege o tecido mamário contra o risco de subsequente aparecimento do tumor ou mesmo contra formação de metástases (THEILEN & MADEWELL, 1979; MORRIS *et al.*, 1998).

Conceitos atuais sobre os mecanismos de formação tumoral sugerem que a transformação neoplásica seja fenômeno compreendido por vários estágios, com diferentes fatores exercendo influências nestes estágios, sendo que deve ser considerado um longo período entre a exposição a esses fatores e o desenvolvimento de uma massa clinicamente detectável.

O tumor de mama é resultante de processo carcinogênico compreendido por vários estágios sequenciais, incluindo iniciação, promoção, dependência e autonomia. Independentemente do fator iniciante da carcinogênese como radiação, substâncias químicas ou infecções virais, fatores endócrinos são os responsáveis pela promoção do tumor. A fase seguinte desse processo é a dependência hormonal, na qual as células tumorais alvo diferem das normais por necessitarem do estímulo hormonal para sua sobrevivência e não somente para manutenção da atividade secretória. Se o porte hormonal for removido, todas as células desaparecerão nessa fase. Finalmente, todos os tumores hormonalmente dependentes tendem a se tornar autônomos, quando a capacidade de síntese de hormônios específicos desaparece e, morfológicamente, as células se tornam indiferenciadas. A progressão das neoplasias da fase de dependência hormonal para a independência, associada à transformação de crescimento lento para rápido e invasivo, é a regra geral do tumor de mama (BRENNAN, 1975).

De acordo com a teoria de BRENNAN (1975), a supressão hormonal teria valor terapêutico na remissão de tumores mamários que ainda estariam na fase de dependência hormonal. Porém, o que se observa na prática clínica e cirúrgica é que somente a OH não promove a remissão do tumor,

além da mesma não atuar como fator protetor de recidivas quando realizada no momento da exérese cirúrgica da neoplasia (MORRIS *et al.*, 1998).

ALLEN & MAHAFFEY (1989) também relataram a ausência de efeitos da OSH sobre o aparecimento de metástases, novos tumores e, ainda, sobre o prolongamento de vida dos animais portadores de neoplasias mamárias, quando realizada no momento da mastectomia. Contrariando os supracitados autores, MISDORP (1988) relatou possível efeito protetor da OH contra recidivas, em algumas cadelas portadoras de neoplasias mamárias, porém não conseguiu suporte estatístico.

YAMAGAMI *et al.* (1996) pesquisaram o papel da OH, quando realizada no momento da mastectomia, em cadelas portadoras de neoplasias mamárias, e os resultados obtidos demonstraram que essa prática não tem efeito sobre o prognóstico e sobrevivência dos animais com tumores.

Ao relacionar que os tumores benignos possuem ER e PR, e que nos tumores malignos a expressão de ER está diminuída, poder-se-ia inferir que os tumores malignos não estariam sob grande influência hormonal. Porém, o que se observa é que independentemente do grau de diferenciação celular do tumor, a OH realizada no momento da cirurgia não tem efeito benéfico tanto no caso de carcinomas invasivos ou bem definidos. Ainda em acordo com essa teoria, MORRIS *et al.* (1998) observaram que em cadelas com tumores mamários malignos, a remoção da principal fonte de estrógeno endógeno pela OH não possui efeito sobre a progressão do tumor já estabelecido.

## CONCLUSÕES

Os dados coletados nesta revisão da literatura permitem concluir que o desenvolvimento do tumor mamário, em cadelas, é evento já programado nos primeiros anos de vida, sendo que não é influenciado pela supressão do estímulo hormonal na maturidade; a OH 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; a OH 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; terapia endócrina adjuvante apropriada após a detecção dos receptores hormonais parece ser uma área promissora no tratamento de cães com tumores mamários que não respondem somente à técnica de mastectomia.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, S.W., MAHAFFEY, E.A. Canine mammary neoplasia: prognostic indicators and response to surgical therapy. **Journal of the American Animal Hospital Association**, v.25, p.540-546, 1989.
- BERNSTEDM, L., ROSS, R.K. Endogenous hormones and breast cancer risk. **Epidemiological Reviews**, v.15, p.48-65, 1993.
- BRENNAN, M.J. Endocrinology in cancer of the breast: status and prospects. **American Journal of Clinical Pathology**, v.64, p.797-809, 1975.
- DÃO, T.L., SINHA, D.K., NEMOTO, T., *et al* Effect of estrogen and progesterone on cellular replication of human breast tumors. **Cancer Research**, v.42, p.359-362, 1982.
- DONNAY, I., RAUIS, J., DEVLEESCHOUWER, N., *et al* Comparison of estrogen and progesterone receptor expression in normal and tumor mammary tissues from dogs. **American Journal Veterinary Research**, v.56, n.9, p. 1188-1194, 1995.
- ESCRICH, E. Hormone-dependence of experimental mammary tumors. **Revista Espanola de Fisiologia**, v.46, n.1, p.89-94, 1990.
- FANTON, J.W., WITHROW, S.J. Canine mammary neoplasia: an overview. **California Veterinarian**, v.7, p.12-16, 1981.
- FRANK, D.W., KIRTON, K.T., MURCHISON, T.E., *et al*. Mammary tumors and serum hormones in the bitch: Treated with medroxyprogesterone acetate or progesterone. Fertility and Sterility, v.31, n.3, p.340-346, 1979.
- GILES, A.A., KWAPIEN, R.P., GEIL, R.G., *et al*. Mammary nodules in beagle dogs administered investigational oral contraceptive steroids. **Journal of the National Cancer Institute**, v.60, n.6, p.1351, 1978.
- HOLLANDER, V.P., DIAMOND, E.J. Hormonal control in animal breast cancer, in: SHARMA, R.K., CRISS, W.E. **Endocrine control in neoplasia**. New York : Raven, 1978. p.93-119.
- HULKA, B.S., LIU, E.T., LININGER, R.A. **Steroid hormones and risk of breast cancer**. **Cancer**, v.74, p. 1111-1124, 1994.
- JOHNSTON, S.D. Reproductive systems. In: SLATTER, D. **Textbook of small animal surgery**. 2 ed. Philadelphia : Saunders, 1993. v.2. p.2177-2199.
- LESPAGNARD, L., KISS, R., DANGUY, A., *et al*. *In vitro* studies of canine mammary tumors: influence of 17 beta estradiol and progesterone on cell kinetics parameters. **Oncology**, v.44, p.292-301, 1987.
- MacEWEN, E.G., WITHROW, S.J. Tumors of the mammary gland. In: WITHROW, S.J., MacEWEN, E.G.. **Small animal clinical oncology**. 2 ed. Philadelphia : Saunders, 1996. p.356-372.
- McGUIRE, W.L., JULIAN, J.A., CHAMNESS, G.C. A role for progesterone in breast cancer. **Annals New York Academy of Sciences**, v.89, p.90-100, 1971.
- MIALOT, J.P., LAGNEAU, F., PARODI, A.L., *et al*. Tumores mamários na cadela. **A Hora Veterinária**, ano.1, n.2, p.33-39, 1981.
- MISDORP, W. Canine mammary tumours: protective effect of late ovariectomy and stimulating effect of progestins. **Veterinary Quarterly**, v.10, n.1, p.26-33, 1988.
- MORRIS, J.S., DOBSON, J.M., BOSTOCK, M. *et al*. Effect of ovariectomy in bitches with mammary neoplasms. **The Veterinary Record**, v.142, p.656-658, 1998.
- MORRISSON, W.B. Canine and feline mammary tumors. In: MORRISSON, W.B. **Cancer in dogs and cats. Medical and surgical treatment**. Baltimore :Williams & Wilkins, 1998. Cap.39. p.591-598.
- MOULTON, J.E. Tumors of the mammary gland. In: MOULTON, J.E.. **Tumors in domestic animals**. 3 ed. University of California, 1990. p.518-550.
- OSTOV, N.E.; LAGOVA, N.D.; PONOMARKOV, V.I. Spontaneous mammary gland tumors of a dog as a model for experimental tumor therapy. **Bulletin of Experimental Biology and Medicine**, v.74, p.948-949, 1972.
- PELETEIRO, M.C. Tumores mamários na cadela e na gata. **Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias**, v.89, n.509, p. 10-28, 1994.
- SARTIN, E.A., BARNES, S., KWAPIEN, P., *et al* Estrogen and progesterone receptor status of mammary carcinomas and correlation with clinical outcome in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v.38, n.11, p.2196-2200, 1992.
- THEILEN, G., MADEWELL, B.R. Tumors of the mammary gland. **Veterinary Cancer Medicine**, v.12, p.192-203, 1979.
- YAMAGAMI, T., KOBAYASHI, T., TAKAHASHI, K., *et al* Influence of ovariectomy at the time of mastectomy on the prognosis for canine malignant mammary tumours. **Journal of Small Animal Practice**, v.37, n.10, p.462-464, 1996.
- WITHROW, S.J., SUSANECK, S.J. Tumors of the canine female reproductive tract. in: MORROW, D. A. **Current therapy in theriogenology**. Philadelphia : Saunders, 1986. p.521-523.