



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Hormonell påverkan vid uppkomst och utveckling av juvertumörer hos hund

Sofia Larsson

Självständigt arbete i veterinärmedicin, 15 hp

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 26

Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Uppsala 2012



Sveriges lantbruksuniversitet
Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap

Hormonell påverkan vid uppkomst och utveckling av juvertumörer hos hund

The effect of hormones in canine mammary tumors

Sofia Larsson

Handledare:

Eva Hellmén, SLU, Institutionen för anatomi, fysiologi och biokemi

Examinator:

Mona Fredriksson, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Nivå: Grund, G2E

Utgivningsort: SLU Uppsala

Utgivningsår: 2012

Omslagsbild: -

Serienamn, delnr: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen Nr. 2012: 26
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap, SLU

On-line publicering: <http://epsilon.slu.se>

Nyckelord: juvertumör, hormoner, hund, steroider, tillväxthormon, prolaktin, IGF-1, EGF cancer

Key words: mammary tumor, hormones, canine, steroids, growth hormone, prolactin, IGF-1, EGF, cancer

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

SAMMANFATTNING	1
SUMMARY	2
INLEDNING.....	3
MATERIAL OCH METODER.....	3
LITTERATURÖVERSIKT	4
Hur påverkar olika hormoner uppkomst och utveckling av juvertumörer?	4
Anatomi	4
Riskfaktorer	4
Hundens normala östralcykel.....	4
De olika hormonernas normala funktion	4
Progesteron	5
Östrogen	5
Prolaktin	5
Growth hormone (GH) och Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)	5
Epidermal growth factor (EGF).....	5
Hur påverkar olika hormoner utveckling av juvertumörer?	5
GH och IGF-1.....	5
Prolaktin	6
Steroider.....	6
Epidermal growth factor (EGF).....	7
DISKUSSION	7
LITTERATURFÖRTECKNING.....	10

SAMMANFATTNING

Under puberteten börjar hundens juver att utvecklas. Detta kräver närvaro av ett flertal olika hormoner, exempelvis östrogen, progesteron, prolaktin och tillväxthormon (GH). Men även tillväxtfaktorer så som insulinlik tillväxtfaktor 1 (IGF-1) och epidermal growth factor (EGF) krävs. Samma hormoner och tillväxtfaktorer kan leda till juverhyperplasi och medföra en ökad risk för juvertumörer.

Juvertumörer är en av de vanligaste tumörtyperna hos tikar och representerar ungefär 70 % av alla cancerfall. Den typiska patientbilden är en äldre, okastrerad tik eller en tik som blivit kastrerad senare i livet. Ungefär hälften av alla juvertumörer är elakartade. Man har sett att de hundar som någon gång har diagnosticerats med en malign juvertumör löper större risk att utveckla nya tumörer senare i livet, jämfört med om hunden tidigare har haft en benign tumör.

Det är sedan länge känt att tidig påverkan av endogena äggstockshormoner är en viktig riskfaktor för utveckling av juvertumörer. Risken minskar betydligt om tiken kastreras efter det första löpet men innan det andra löpet, jämfört med om kastreringen sker senare i livet. Ytterligare en indikation på att risken ökar vid hormonell exponering är vid behandling med medroxiprogesteron acetat (MPA), som kan användas för att skjuta upp eller avbryta löp (p-piller eller p-spruta). Detta ger upphov till juverförstoring med palperbara noduli samt en ökad risk för nodulär hyperplasi och adenom. Även ålder är en viktig riskfaktor, där man har sett att risken ökar linjärt vid 8 års ålder och uppåt.

Steroidhormoner har ett samband med ett flertal olika hormoner och tillväxtfaktorer, däribland prolaktin, GH och EGF. Man har noterat högre nivåer av samtliga hormoner och tillväxtfaktorer i stora, snabbväxande och elakartade tumörer. Progesteron stimulerar en autokrin produktion av GH. GH ökar sedan den lokala/systemiska sekretionen av IGF-1. IGF-1 fungerar som en lokal tillväxtfaktor som stimulerar proliferation av juvertumörer. Vid ett överuttryck av dess receptor, IGF-1R, uppkommer störningar i proliferationen, vilket får som följd att neoplastiska celler bildas. Flera hormoner och tillväxtfaktorer har alltså ett samband.

Forskningen om juvertumörer på hund är inte bara aktuellt för hunden i sig, utan även för bröstcancerforskning hos människa, där hunden används som modelldjur.

SUMMARY

The mammary glands start to develop during puberty. The development is regulated by several hormones: for example progesterone, estrogen, prolactin, growth hormone (GH); and growth factors: insulin like growth factor 1 (IGF-1) and epidermal growth factor (EGF). The same group of hormones and growth factors can lead to mammary hyperplasia and increase the risk of mammary tumors.

Mammary tumors are one of the most common neoplastic diseases in the female dog, and represent approximately 70 % of all cancer cases. The typical patient is an unspayed older female dog or a dog that has been spayed later in life. Approximately 50 % of the neoplasms are malignant. It has been noticed that dogs that have been diagnosed with malignant mammary tumors have a greater risk to develop new neoplasms later in life, in comparison to if the dog earlier had a benign neoplasm.

It has been known since a long time that the influence of endogenous ovarian hormones is an important risk factor for the development of mammary neoplasms. The risk decreases if the dog is ovariehysterectomized between the first and second estrus, compared to if this occur later in life. Another indication that the risk increases with exposure of ovarian hormones is if the bitch gets treated with medroxyprogesterone acetate (MPA), a contraceptive pill with the purpose to postpone or interrupt estrus. This results in mammary enlargement, palpable mammary gland nodules and an increased risk of nodular hyperplasia and adenomas. The age is also an important risk factor. It has been discovered that the risk increases at approximately 8 years and increases linearly after that.

Steroid hormones have a correlation with several other hormones and growth factors, for example prolactin, GH and EGF. It has been noticed that the levels of these hormones are higher in large, high proliferative malignant tumors. Progesterone stimulates an autocrine GH production; GH stimulates thereafter a local or systemic secretion of IGF-1. This peptide acts as a local growth factor, stimulating proliferation of mammary neoplasms. An over expression of its receptor IGF-1R leads to disorders in the proliferation, which leads to that neoplastic cells are formed.

The research on canine mammary tumors is not just of importance for the canine species; the dog today is used as a model for human breast cancer.

INLEDNING

Juvertumörer är en av de vanligaste tumörtyperna hos tikar, och utgör ungefär 70 % av cancerfallen (Merlo et al., 2008). Den klassiska bilden av en hund med juvertumörer är en äldre tik, som är okastrerad eller kastrerad senare i livet. Ungefär hälften av alla tumörer är maligna. Flera olika faktorer så som ras, ålder, hormonell påverkan, diet och fetma är associerade riskfaktorer för utveckling av juvertumörer hos hund (Sorenmo et al., 2010). Det finns vissa faktorer som är relaterade till överlevnadstiden, så som histologisk typ (där odifferentierade tumörer, inflammatoriska carcinom och sarkom har en sämre prognos), tumörens storlek, metastaser och ulcerationer (Chang et al., 2005). Man har sett att tikar som tidigare har diagnosticerats med en malign juvertumör har en ökad risk att utveckla nya tumörer senare i livet jämfört med om tumören varit benign (Sorenmo et al., 2009).

Det som är särskilt intressant är hur olika hormoner påverkar uppkomst och utveckling av juvertumörer. Dels hur hormonerna samverkar med varandra, men också om det finns skillnader i hormonnivå och uttryck av receptorer, beroende på om tumören är benign eller malign. Om tidig kastrering kan minska risken för uppkomst av juvertumörer är också av intresse, liksom om användning av hormonderivat, som exempelvis medroxiprogesteron acetat (MPA) i syfte att skjuta upp eller avbryta löp, påverkar juvertumöruppkomsten.

Juvertumörforskning på hund är inte bara av intresse för hundar i sig, utan hund kan även användas som modelldjur för forskning på bröstcancer hos människa (Queiroga et al., 2008).

MATERIAL OCH METODER

För att söka efter information behövde jag till en början få bättre förståelse om ämnet. Jag började därför med att läsa om juvertumörer hos hund i allmänhet, både i artiklar på internet och i böcker. Jag läste också om hur de olika hormonerna påverkar juvret normalt, dels på vilket sätt de verkar men även vad de har för anknytning till varandra. Detta gjorde det lättare att söka vidare eftersom det gav upphov till många sökord som jag kunde använda. Därefter använde jag olika databaser, t.ex. *Scopus*, *PubMed* och *ScienceDirect*, men mestadels *Web of Knowledge* för att söka information. I början läste jag en del review artiklar, för att se vart forskningen står idag. Sedan gick jag över till att läsa mer specifika artiklar. Det var relativt lätt att hitta allmän information om juvertumörer på hund, men de flesta av artiklarna angående hormoner fokuserade dock mest på steroider.

De sökord som användes var mammary tumor, steroids, growth hormone, IGF-1, EGF, lymph drainage, risk factors, canine, cancer i olika kombinationer. För de träffar jag fick fram letade jag också bland deras referenser och hittade mer artiklar den vägen, samt även genom relaterade artiklar som föreslagits av databasen. En del problem har varit att begränsa antalet källor som får användas, men också att gå tillbaka till ursprungsartiklarna, då flera av dessa inte har gått att öppna/hitta.

LITTERATURÖVERSIKT

Hur påverkar olika hormoner uppkomst och utveckling av juvertumörer?

Anatomi

De flesta hundar har fem par juver, varav två par thorakala, två par abdominella och ett par inguinala. Flera spenkanaler mynnar i varje spene (Dyce, Sack & Wensing, 2002). Juvren består av ett nätverk av gångar som omges av ett fettrikt och fibrovaskulärt stroma (Sorenmo et al., 2010). Hos de tre främsta paren mammarkörtlar sker det lymfatiska dränaget genom axillarlymfknutorna, medan de två bakre paren mammarkörtlar dräneras via de yttre inguinallymfknutorna. Det finns alltså en kommunikation mellan de tre första paren mammarkörtlar och mellan det fjärde- och det femte paret (Patsikas et al., 1996 a, Patsikas et al., 1996 b).

Riskfaktorer

De två mest kända riskfaktorerna för utveckling av juvertumörer är hormonell påverkan (Schneider et al., 1969) och ålder, där man har sett en ökad risk runt 8 år. Därefter ökar risken linjärt med ökad ålder (Taylor GN et al., 1976). Risken för att utveckla juvertumörer ökar under de första brunstcyklarna. En hund som blivit kastrerad innan det första löpet har endast 0,5 % risk att utveckla juvertumörer senare i livet. Sidoeffekter kan dock medföra att risken blir högre. Om kastreringen istället sker efter det första- eller andra löpet är risken 8 % respektive 26 %. Kastrering efter det tredje löpet ger ingen skyddande effekt. Det är alltså tidigt i livet som tiken är mest känslig för hormonpåverkan (Schneider et al., 1969).

Hundens normala östralcykel

Östrus är den period då tiken är mottaglig för parning, vilket resulterar i ett förändrat beteende. Östralcykeln varar ca 2,5 – 3 veckor med ett intervall på 6 – 8 månader beroende på ras. Cykeln kan delas in i fyra olika faser:

- Proöstrus (förbrunst)
- Östrus (höglöp)
- Metöstrus (efterbrunst)
- Diöstrus (viloperiod)

Folikelfasen består av både proöstrus och östrus. Proöstrus räknas från den första dagen då man ser en blödning från vulva. Folliklarna i äggstockarna mognar och börjar utsöndra östrogen i ökande mängd. Detta resulterar i ägglossning och östrus inleds.

Metöstrus och diöstrus utgör lutealfasen. Under metöstrus börjar en eller flera corpus luteum/corpora lutea (gulkropp/ar) att utvecklas i äggstockarna. Detta är en period då varken progesteron eller östrogen dominerar. Under diöstrus börjar sedan corpus luteum att sekretera progesteron och perioden avslutas med att denna genomgår lytolys, (dvs. corpus luteum går i apoptos, för att sedan fagocyteras av makrofager) (Sjaastad, Sand, Hove, 2010).

De olika hormonernas normala funktion

Under puberteten börjar äggstockarna att bilda östrogen och progesteron. Juvret har receptorer för båda dessa hormoner. Östrogen gör att mjölkgångarna växer och alveolerna förgrenas,

men även tillväxthormon (GH) och glukokortikoider behövs för att mjölkgångarna ska kunna utvecklas normalt. Utvecklingen av alveoli kräver också närvaro av progesteron och prolaktin. Dessa två hormoner är även nödvändiga för att spenen ska utvecklas fullständigt (Sjaastad, Sand, Hove 2010).

Progesteron

Progesteron sekreteras av corpus luteum, placentan, testiklarna och binjurebarken (Rang et al., 2012). Dess främsta funktion är att skapa en bra miljö för fostret och påverkar bl.a. tillväxt och differentiering av juver, samt förbereder det för mjölksyntes (Sjaastad, Sand, Hove, 2010). Progesteron minskar antalet östrogenreceptorer i reproduktionsorganen samt inducerar GH-syntes (Rang et al., 2012).

Östrogen

Östrogen bildas i äggstockarna, livmodern, placentan och testiklarna. Det har flera funktioner, bl.a. tillväxt och utveckling av juver. Östrogen inducerar syntes av progesteronreceptorer i hypothalamus, adenohipofysen, livmodern och vaginan. Östrogenets verkan påverkas av prolaktin, som ökar antalet östrogenreceptorer i juvret (Rang et al., 2012).

Prolaktin

Prolaktin bildas i adenohipofysen och verkar på flera sätt. Det stimulerar tillväxt och differentiering av juvervävnad under dräktighet, samt medierar signaler som startar mjölksekretion efter befruktning. Prolaktinsekretion stimuleras av östrogen, som har en direkt effekt på prolaktinproducerande celler i hypofysen. Detta leder till att juverceller differentierar och mjölk börjar produceras (Sjaastad, Sand, Hove, 2010).

Growth hormone (GH) och Insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

GH kallas också för somatotropin och bildas i adenohipofysen. GH stimulerar normal tillväxt genom att påverka många olika vävnader och samverka med andra hormoner. Detta hormon stimulerar t.ex. levern att producera en peptid som kallas för IGF-1. IGF-1 hämmar i sin tur GH sekretionen genom negativ feedback på både hypofysen och hypothalamus (Rang et al., 2012). IGF-1 reglerar även intracellulära signaleringsvägar, angiogenes och antiapoptotiska proteiner som t.ex. Bcl-2, survivin och cIAP-2 (Dolka et al., 2011).

Epidermal growth factor (EGF)

EGF är en polypeptid som deltar i regleringen av celledelning i t.ex. epidermis. Detta sker när dess receptor EGFR binder till EGF. Då aktiveras ett intracellulärt enzym (EGFR-TK) som därmed stimulerar till celledelning (Nationalencyklopedin, 2012). Det finns ett samband mellan IGF-1 och EGF, där IGF-1 är viktig för progressionen av cellcykeln. Denna tillväxtfaktor krävs för att EGF ska kunna reglera G₁-S fasen i cellcykeln. Detta leder till DNA-syntes (Stull et al., 2002).

Hur påverkar olika hormoner utveckling av juvertumörer?

GH och IGF-1

Koncentrationen av GH skiljer sig åt mellan normal vävnad, benigna tumörer och maligna tumörer. Ju mer malign tumören är desto högre är koncentration av GH. (Queiroga et al., 2008). Storleken av tumören och tillväxthastigheten är också av betydelse, där GH-nivåerna

är högre i stora och snabbväxande tumörer. Även de tumörer som har fäst till underliggande vävnad och gett upphov till hudulcerationer har en högre koncentration av GH (Dolka et al., 2011). Det finns ett starkt samband mellan GH och IGF-1, då GH stimulerar en lokal eller systemisk sekretion av IGF-1. Detta förklarar varför också IGF-1- nivåerna är högre i maligna tumörer än i benigna. (Queiroga et al., 2008). Även dess receptor IGF-1R finns i högre koncentration i elakartade tumörer (Dolka et al., 2008).

IGF-1 fungerar som en lokal tillväxtfaktor som stimulerar proliferation av juvertumörer (Queiroga et al., 2008). IGF-1R är också viktig för proliferationen, men även för differentiering av epitelceller. Man har sett att proliferationen sker i högre grad hos de tumörer som uttrycker IGF-1R. Det finns också ett samband mellan uttryck av IGF-1R, p53 och Bax (en proapoptotisk faktor). Uttryck av IGF-1R initierar apoptos, men vilka mekanismer som ligger bakom är dock oklart. Då IGF-1R överuttrycks blir konsekvensen att proliferationsstörningar uppkommer, vilket får till följd att neoplastiska celler bildas. Ett överuttryck av IGF-1R är också relaterat till höga uttryck av p53, som i sin tur är relaterat till malignitet och hög proliferation av tumören. Detta är oftast associerat med en dålig prognos. Man har sett ett ökat uttryck av IGF-1R i de neoplastiska celler som uttrycker östrogenreceptoralfa- (ER α) och progesteronreceptorer (PR) (Dolka et al., 2011).

Prolaktin

Liksom GH ökar nivåerna av prolaktin efter tumörens allvarlighetsgrad. Man har funnit ett starkt samband mellan koncentrationerna av prolaktin och steroidhormonerna progesteron (P4), dehydroepiandrosteron (DHEA), androstenedion (A4), testosteron, 17 β -estradiol, estron sulfat (SO 4 E1) och tumörens storlek. Dessa hormonnivåer är högre i stora och snabbväxande maligna tumörer jämfört med små och långsamväxande. Även förekomst av ulcerationer och/eller inbindning till hud och underliggande vävnad är relaterat till ökade prolaktin- och steroidnivåer. Denna forskargrupp har dragit slutsatsen att neoplastiska juvertumörceller kan fungera som ett endokrint organ och syntetisera både prolaktin och steroidhormoner på ett autokrint/parakrint sätt (Queiroga et al., 2005).

Steroider

Juvertumörer är tydligt beroende av steroidhormoner, med tanke på hur risken minskar om tiken kastreras tidigt (Schneider et al., 1969). Steroidnivåerna har visats vara högre i maligna tumörer jämfört med benigna (Queiroga et al., 2005). Behandling med p-piller eller p-spruta med medroxiprogesteron acetat (MPA) som aktiv substans, är ett alternativ för att skjuta upp eller avbryta löp. MPA är ett progesteronderivat, som har 20-30 gånger större förmåga att motverka ovulation än det naturliga progesteronet har. Effekten sker genom negativ feed-back på hypofysen (Fass, 2012). Behandling har visat sig orsaka en förstoring av juver med palperbara noduli samt en ökad risk för nodulär hyperplasi och adenom. Man såg även att koncentrationerna av GH ökade hos behandlade hundar (Concannon et al., 1981). Man har noterat att östrogen- och progesteronreceptorer finns i mindre utsträckning i maligna tumörer än i benigna tumörer och normal vävnad. Även metastaserna var negativa för dessa receptorer (Rutterman et al., 1998). Maligna tumörer som saknar progesteronreceptorer prolifererar snabbare än de som har receptorn. Detta indikerar att dessa tumörer är mindre beroende av steroidhormoner (Gerald et al., 2000).

Vid behandling med aglepristone (RU534) som är en progesteronreceptorantagonist. (behandling med hormonreceptorantagonister kallas för endokrin terapi) såg man att substansen hade en anti-proliferativ verkan hos progesteronreceptorpositiva (PR-positiva) tumörer. Detta indikerar att progesteronreceptorer har en påverkan på tillväxtkontrollen. Behandlingen gav dock ingen effekt på apoptosförmågan hos dessa tumörceller (Guil-Luna et al., 2011). Studier har sedan tidigare visat att alla benigna juvertumörer och två tredjedelar av de maligna juvertumörerna uttrycker progesteronreceptorer (Gerald et al., 2000). Detta skulle kunna öka möjligheterna för användning av progesteronreceptorantagonister hos dessa tumörer (Guil-Luna et al., 2011).

Epidermal growth factor (EGF)

EGF är inblandad i tumorigenesen för juvertumörer hos hund. Det finns en positiv korrelation mellan EGF och steroidhormonerna progesteron (p4) estradiol (E2), androgen (A4) och dehydroepiandrosterone (DHEA) i maligna tumörer, men inte i benigna. Storleken av tumören och tillväxthastigheten är relaterat till EGF- nivåerna i maligna tumörer, där EGF-koncentrationen är högre i stora och snabbväxande tumörer. Man har sett att EGF- nivåerna även är högre om tumören har fäst till underliggande vävnad och gett upphov till hudulcerationer. Man fann de högsta koncentrationerna av EGF i solida carcinom och carcinosarcom, som histologiskt sett är aggressiva tumörer. Detta innebär att det finns ett samband mellan EGF- nivåer och malignitet (Queiroga et al., 2009).

DISKUSSION

Forskningen om hur juvertumörer påverkas av hormoner är idag ett aktuellt ämne, både inom hund- och humanforskningen. Det krävs dock mer forskning och uppföljningsstudier. Hund kan användas som modelldjur för forskning om bröstcancer på människa, (Queiroga et al., 2008) en viktig skillnad man dock bör ha i åtanke är östralcykeln/menstruationscykeln. Den största skillnaden är att kvinnor har mens en gång i månaden, medan tikar endast löper cirka två gånger per år. Tikens, liksom människans lutealfas domineras av progesteron. Hos människa varar dock lutealfasen och därmed också progesterontoppen under en mycket kortare period än hos hund (Sjaastad, Sand, Hove 2010). Människans progesterontoppar är dock tätare. Detta betyder att tikar påverkas under längre tid av endogent progesteron än vad människa gör, vilket skulle kunna resultera i att tikar lättare drabbas av juvertumörer till följd av detta.

Sambandet mellan juvertumörer och endogena hormoner från äggstockarna har varit känt sedan länge. Det är tidigt i livet som tiken är som mest känslig för exponering av hormoner. Vid kastrering innan det första löpet är risken endast 0,5 % att utveckla juvertumörer senare i livet. Det finns dock risk för sidoeffekter. Om kastreringen istället sker efter det första- eller andra löpet, är risken 8 % respektive 26 %. Kastration efter det tredje löpet har ingen skyddande effekt (Schneider et al., 1969). Om man som hundägare vet att man inte vill låta sin tik gå i avel, är tidig kastrering ett bra alternativ med avseende på risken för juvertumörer. Kastrering innan hunden blivit könsmogen (dvs. innan det första löpet) kan jag dock tänka mig resulterar i sidoeffekter så som en omogen tik samt att sekundära könskaraktärer inte utvecklas. Schneider et al., 1969 rekommenderar kastrering mellan det första och andra löpet,

vilket jag håller med om, med tanke på risken för oönskade effekter om kastreringen sker för tidigt. 8 % är fortfarande är en väldigt låg risk för att tiken ska drabbas av juvertumörer.

Ett annat alternativ för att förhindra dräktighet är p-piller/p-spruta. Behandling med den aktiva substansen medroxiprogesteron acetat (ett progesteronderivat) har visat sig resultera i juverförstoring med palperbara noduli. Behandling medför också en ökad risk för nodulär hyperplasi och adenom. Dessutom ses ökade koncentrationer av GH (Concannon et al., 1981). Detta är ytterligare en indikation på att tidig kastrering är att föredra om man inte vill låta sin tik gå i avel. De ökade GH- nivåerna hos hundar behandlade med MPA skulle kunna bero på att GH påverkas av progesteron (oavsett om progesteronet har endogent eller exogent ursprung menar forskarna). Progesteron stimulerar en autokrin produktion av GH. GH leder sedan till en ökad sekretion av IGF-1, som i sin tur stimulerar proliferation av juvertumörer (Queiroga et al., 2008).

Proliferationen av juvertumörer sker i högre grad om IGF-1R uttrycks. Vid ett överuttryck av IGF-1R uppkommer proliferationsstörningar, vilket får till följd att neoplastiska celler bildas. Man har sett att denna receptor finns i större utsträckning hos de celler som uttrycker östrogen- och progesteronreceptorer (Dolka et al., 2011).

Receptorer för både östrogen och progesteron finns i mindre omfattning i maligna tumörer och metastaser jämfört med benigna tumörer. (Rutterman et al., 1998). Vid avsaknad av dessa receptorer sker proliferationen i snabbare takt, vilket är en indikation på att maligna tumörer är mindre beroende av steroidhormoner (Geraldles et al., 2000). En forskargrupp har föreslagit att juvertumörceller skulle kunna undgå att östrogenreceptorn ($ER\alpha$) inte finns eller har nedreglerats genom att istället byta till en EGF- beroende signaleringsväg (Queiroga et al., 2009).

Som tidigare nämnt har Dolka et al., 2011 dragit slutsatsen att proliferationen sker i snabbare takt om IGF-1R finns närvarande. Enligt dessa forskare finns IGF-1R i större utsträckning hos de celler som uttrycker progesteron- och östrogenreceptorer. Detta talar emot Geraldles et al., 2000, som har visat att proliferationen sker i snabbare takt vid avsaknad av steroidreceptorer. Detta skulle då innebära att även IGF-1R finns uttryckt i mindre mängd hos dessa celler.

Det finns ett starkt samband mellan steroidhormoner och prolaktin, där nivåerna är högre i stora, snabbväxande och elakartade tumörer. Neoplastiska juvertumörceller kan fungera som ett endokrint organ och syntetisera både prolaktin och steroidhormoner på ett autokrint/parakrint sätt. Man tror att båda dessa hormoner fungerar som lokala tillväxtfaktorer som stimulerar proliferation av tumören. (Queiroga et al., 2005). Även EGF har ett samband med steroidhormoner, där koncentrationerna är högre i stora, snabbväxande maligna tumörer (Queiroga et al., 2009). Koncentrationen av GH ökar också efter tillväxthastighet, storlek och malignitet (Dolka et al., 2011). Att GH- nivåerna tenderar att vara högre i maligna tumörer skulle kunna bero på att GH produceras autokrint och/eller parakrint i större utsträckning ju allvarligare tumören är (Queiroga et al., 2008).

Av de hormoner och tillväxtfaktorer som jag har tagit upp, har alla på något sätt ett samband med steroidhormoner. Det verkar som att maligna tumörer är mindre beroende av steroidhormoner, eftersom receptorerna för östrogen- och progesteron nedregleras/försvinner

ju mer elakartad tumören är (Ruttermann et al., 1998). Koncentrationsnivån av samtliga hormoner och tillväxtfaktorer ökar dock efter graden av malignitet (Queiroga et al., 2005; Queiroga et al., 2009; Dolka et al., 2011). Anledningen till detta är kanske (som Queiroga et al., 2005 kommit fram till gällande prolaktin och steroidhormoner) att juvret börjar fungera som ett endokrint organ och själv syntetiserar dessa hormoner.

LITTERATURFÖRTECKNING

- Chang, S.C., Chang, C.C., Chang, T.J., Wong, M.L. (2005). Prognostic factors associated with survival two years after surgery in dogs with malignant mammary tumors: 79 cases (1998-2002). *Javma- Journal of The American Veterinary Medical Association* 227 (10) 1625-1629
- Concannon, P.W., Spraker, T.R., Casey, H.W., Hansel, W. (1981). Gross and histopathologic effects of medroxyprogesterone acetate and progesterone on the mammary glands of adult beagle bitches. *Fertility And Sterility* 36 373-387
- Dolka, I., Motyl, T., Malicka, E., Sapierynski, R., Fabisiak, M. (2011). Relationship between receptors for insulin-like growth factor-1, steroid hormones and apoptosis-associated proteins in canine mammary tumors. *Polish Journal of Veterinaty Sciences* 14(2) 245-251
- Dyce, K.M., Sack, W.O. & Wensing, C.J.G. (2002). *Textbook of veterinary anatomy*. 3rd edition. Saunders Elsevier Science. USA. 363-365
- Fass. Fass.se OM DJURLÄKEMEDEL [online] (2012)
Tillgänglig:
http://www.fass.se/LIF/produktfakta/artikel_produk_t.jsp?NplID=19851004000057&DocTypeID=4&UserTypeID=1 [2012-03-05]
- Geraldes, M., Gärtner, F., Schmitt, F. (2000). Immunohistochemical study of hormonal receptors and cell proliferation in normal canine mammary glands and spontaneous mammary tumours. *The Veterinary Record* 146 403-406
- Guil-Luna, S., Sa'nchez-Ce'spedes, Milla'n. Y., De Andre's, F.J., Rollo'n, E., Domingo, V., Guscetti, F., Marti'n de las Mulas, J. (2011). Aglepristone Decreases Proliferation in Progesterone Receptor-Positive Canine Mammary Carcinomas. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 25 518-523
- Merlo, D.F., Rossi, L., Pellegrino, C., Ceppi, M., Cardellino, U., Capurro, C., Ratto, A., Sambucco, P.L., Sestito, V., Tanara, G., Bocchini, V. (2008). Cancer incidence in pet dogs: findings of the animal tumor registry of Genoa, Italy. *Journal of Veterinary Internal Medicine* 22 (4) 976-984
- Nationalencyklopedin. Eidermal tillväxtfaktor [online] (2012)
Tillgänglig: <http://www.ne.se/epidermal-tillv%C3%A4xtfaktor> [2012-03-01]
- Patsikas, M.N., Dessiris, A. (1996a): The lymph drainage of the mammary glands in the bitch: a lymphographic study. Part 1: The 1st, 2nd, 4th and 5th mammary glands. *Anatomia, Histologia, Embryologia* 25 (2)131 -138
- Patsikas, M.N., Dessiris, A. (1996b): The lymph drainage of the mammary glands in the bitch: A lymphographic study .2. The 3rd mammary gland. *Anatomia, Histologia, Embryologia* 25 (2) 139 -143

- Queiroga, F.L., Pérez-Alenza, D., Silvan, G., Pena, L., Illera, J.C. (2009). Positive correlation of steroid hormones and EGF in canine mammary cancer. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 115 9-13
- Queiroga, F.L., Pérez-Alenza, M.D., Silvan, G., Pena, L., Lopes, C., Illera, J.C. (2005). Role of steroid hormones and prolactin in canine mammary cancer. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 94 181-187
- Queiroga, F.L., Pérez-Alenza, M., Silvian, S., Pena, L., Lopes, C.S., Illera, J.C. (2008). Crosstalk between GH/IGF-1 axis and steroid hormones (progesterone, 17 β -estradiol) in canine mammary tumours. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 110 76-82
- Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R.J., Henderson, G. (2012). *Rang and Dale's Pharmacology. 7th edition. Elsevier Inc. 396-397, 420-421*
- Rutteman, G.R., Misdorp, W., Blankenstein, M.A., Van den Brom, W.E. (1998). Oestrogen (ER) and progesterin receptors (PR) in mammary tissue of the female dog: Different receptor profile in non-malignant and malignant states. *British Journal of Cancer* 58, 594-599
- Schneider, R., Dorn, C.R., Taylor, D.O.N. (1969) Factors influencing canine mammary cancer development and postsurgical survival. *Journal of the National Cancer Institute* 43(6) 1249-1261
- Sjaastad, O.V., Sand, O., Hove, K. (2010) *Physiology of Domestic Animals. 2nd edition. Scandinavian veterinary press. 238, 704-706, 715-715, 741-744*
- Sorenmo, K.U., Kristiansen, V.M., Cofone, M.A., Shofer, F.S., Breen, A-M., Langeland, M., Mongils, C.M., Grondahl, A.M., Teige, J., Goldschmidt, M.H. (2009) Canine mammary gland tumours; a histological continuum from benign to malignant; clinical and histopathological evidence. *Veterinary and comparative oncology* 7 (3) 162-172
- Soremo, K.U., Rasotto, R., Zappulli, V., Goldschmidt, M.H. (2010). Development, Anatomy, Histology, Lymphatic Drainage, Clinical Features, and Cell Differentiation Markers of Canine Mammary Gland Neoplasms. *Veterinary Pathology* 48(1) 85-97
- Stull, M.A., Richert, M.M., Loladze, A.V., Wood, T.L. (2002). Requirement for IGF-1 in Epidermal Growth Factor- Mediated Cell Cycle Progression of Mammary Epithelial Cells. *Endocrinology* 143 (5) 1872-1879
- Taylor, G.N., Shabestari, L., Williams, J., Mays, C.W., Angus, W., McFarland, S. (1976): Mammary neoplasia in a close Beagle colony. *Cancer Research* 36 2740-2743