

62
2eq.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA VETERINARIA Y ZOOTECNIA



**CARACTERIZACION CITOLOGICA DE
ADENOCARCINOMAS DE GLANDULA MAMARIA
CANINA Y SU CORRELACION HISTOLOGICA.**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

P R E S E N T A :

EURIDICE PADILLA GOMEZ

ASESORES: MVZ. NURIA DE BUEN DE ARGUERO.
MVZ. MCV. ENRIQUE ABURTO FERNANDEZ.

MEXICO, D. F.

1997

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

Con todo mi cariño a:

María de la Luz Gómez Oliver

Eugenio Padilla García

Fernando, Eugenio y Marcela

Artemio y Tonatiuh.

No los escogí... no los cambiaría nunca.

DANTE :

***Pudiste haber llegado antes
o tal vez después. Pero
llegaste a tiempo.***

Te amo.

AGRADECIMIENTOS

A mis asesores. Nuria de Buen de A. y Enrique Aburto Fernández , por todo el apoyo y conocimientos compartidos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia y el Departamento de Patología.

A Roberto Padilla, Laura Romero, Ignacio Rangel y Josefina del Rio por su ayuda, observaciones y su amistad.

A Rosa Lora, Luis Antonio Morales, Carmen Ramos, Eduardo Miranda, Eugenio Córdoba y Emma Serrano, por toda la lata que les di.

A mis compañeros y amigos : Toño, Lulú, Ricardo, Armando, Jair, Juanito, Martha, Javier, Silvia, Elsa Mirna y Rodolfo

A mi maniscuis Diana Mociño

A mis amigas de siempre Gaby, Nelly y Gina.

A todas las personas que me brindan su cariño sin esperar nada a cambio, familia Oliver Morales, Gómez..... Rodriguez, Adriana Ch. Alva, Victoria Corkidi y fam.

Y los que faltan.

En especial a mi madre, Luchis. Por estar siempre ahí, junto a mi.

Y sobre todo a los perros amigos incondicionales. RAIDER, CANDIDA, GONTHA Y SISIRISCO

CONTENIDO

	<u>Pagina</u>
RESUMEN.....	1
INTRODUCCION.....	2
MATERIAL Y METODOS.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSION.....	16
CONCLUSIONES.....	20
LITERATURA CITADA.....	22
CUADROS.....	26
FIGURAS.....	29

RESUMEN

PADILLA GOMEZ, EURIDICE. Caracterización citológica de adenocarcinomas de glándula mamaria canina y su correlación histológica. (Bajo la asesoría de MVZ Nuria de Buen de A. y MVZ MCV Enrique Aburto Fernández). El diagnóstico citológico de lesiones de glándula mamaria se ha incrementado notablemente tanto en la mujer como en la perra, y representa un óptimo instrumento en el manejo preoperatorio de lesiones de mama que permite establecer un diagnóstico temprano y decidir el tratamiento adecuado. A pesar de que en la mujer existen criterios citológicos precisos para el diagnóstico de neoplasias malignas, en la perra no hay hasta el momento con un criterio unificado de malignidad, y en este estudio se emplearon las tablas que clasifican citológicamente las neoplasias de glándula mamaria de la mujer en grados. El presente estudio tuvo la finalidad de proporcionar información que permita establecer un diagnóstico confiable de adenocarcinomas de glándula mamaria en cánidos. Se realizó la revisión de 30 Punciones con aguja delgada (PAD) con diagnóstico de adenocarcinoma mamario y su correspondiente biopsia, las punciones fueron efectuadas en el Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. En el estudio citológico se determinaron características de alteraciones nucleares según la tabla de Black simplificada por Cajulis, con los datos obtenidos se hizo un análisis estadístico para medir el grado de correlación entre el diagnóstico citológico y el diagnóstico histológico. Se observó una alta correlación entre el grado nuclear citológico y el grado nuclear histológico (84%). De lo anterior concluimos que existe correlación entre las características celulares de malignidad encontradas a la citología y los hallazgos histológicos.

INTRODUCCION

Anatomía e histología de la glándula mamaria

El tejido glandular mamario en la perra está formado de glándulas sudoríparas modificadas, el tamaño la anatomía y la histología dependen del sexo, edad y estado fisiológico de cada individuo. El número de glándulas varía de 4 a 6 pares, lo más común son 5 pares; estas se disponen en cadenas bilaterales simétricas que se extienden ventralmente desde la región torácica hasta a la región inguinal, 2 pares torácicas, 2 abdominales y 1 par inguinal. La glándula mamaria en la perra representa el órgano de lactación y está formado por un sistema túbulo-alveolar glandular sostenido por estroma de tejido conectivo y recubierto por piel (3,5,6,14,23,31).

En el tercio distal del pezón desembocan de 8 a 22 conductos revestidos por un epitelio estratificado plano, los cuales se originan de un seno del pezón y están rodeados por un esfínter de músculo liso. Los senos del pezón están revestidos por dos capas de epitelio cilíndrico y una de células mioepiteliales de forma fusiforme; después se ramifican en pequeños conductos de donde se originan los alvéolos, en donde se observan dos capas, una de células mioepiteliales y otra de epitelio cilíndrico simple (5,14,23,31).

Los lobulillos están formados por un conglomerado de alvéolos con sus conductos secretores y tejido conectivo. Las porciones secretoras del órgano se encuentran revestidas por dos capas celulares, una de epitelio cilíndrico simple y otra de células mioepiteliales de aspecto estrellado (5,14,23,31).

Sistema Vascular.

Las glándulas torácicas son irrigadas por ramas de arterias esternales y arterias torácicas internas. También contribuyen al aporte sanguíneo ramas cutáneas de arterias intercostales desde la T7 hasta T13 y arterias torácicas laterales.

Las glándulas abdominal e inguinal, están irrigadas por ramas mamarias de arterias epigástricas. La arteria epigástrica superficial craneal irriga a la mama abdominal craneal y se anastomosa con la arteria epigástrica superficial caudal. La última arteria, una rama de la pudenda externa, corre craneal e irriga a las glándulas inguinal y abdominal caudal terminando en numerosas ramas que se anastomosan con ramas de la arteria epigástrica superficial craneal. El retorno venoso es paralelo al suministro arterial.

Se debe considerar que la corriente sanguínea puede diseminar células malignas de glándula mamaria a través de la pared torácica, por venas torácicas internas o intercostales (14,31)

Sistema Linfático

La anatomía del sistema linfático es otro mecanismo de diseminación de células neoplásicas.

Las glándulas torácicas craneal, caudal y la abdominal craneal drenan al linfonodo axilar de cada lado y la glándula abdominal caudal e inguinal, drenan a una red común hacia el linfonodo inguinal superficial. Algunas veces hay conexión entre los vasos linfáticos de los pares craneal y caudal de las glándulas abdominales, si esto ocurre hay la posibilidad de una diseminación retrógrada de células neoplásicas de una glándula inguinal a una torácica o viceversa (14,31).

Sistema nervioso

Las glándulas mamarias torácicas craneales son inervadas por ramas ventrales del 4º, 5º, y 6º nervios cutáneos. Las torácicas caudales, reciben ramas ventrales del 6º y 7º nervios cutáneos. Las abdominales e inguinales son inervadas por el nervio inguinal y ramas superficiales ventrales de los primeros 3 nervios lumbares: iliohipogástrico craneal, caudal e ilioinguinal. A su vez, fibras simpáticas acompañan a los vasos sanguíneos, músculo liso del pezón y piel. Aunado al control nervioso, la secreción de la glándula mamaria es regulada por hormonas (14,31).

Alteraciones de glándula mamaria

En la glándula mamaria se puede encontrar lesiones inflamatorias, no inflamatorias y /o neoplásicas.

Entre las inflamatorias se encuentran: Mastitis aguda y crónica, que es causada por agentes bacterianos y con menor frecuencia por hongos.

Las lesiones no inflamatorias que más se presentan son: Galactostasia, galactorrea, agalactia, y ectasia de los ductos, también pueden presentarse quistes mamarios, hiperplasia lobular y necrosis grasa.

En cuanto a las neoplasias, estas se dividen en benignas y malignas. Las benignas se clasifican en, fibroadenomas, adenomas, mioepiteliomas, papilomas y tumores mixtos. Las neoplasias malignas son, adenocarcinoma papilar, tubular, carcinoma sólido, anaplásico, carcinoma del pezón, tumores de origen mesenquimatoso, osteosarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, combinaciones (lipo- fibro, osteosarcoma), sarcoma de células reticulares, carcinosarcoma, mioepitelioma maligno y tumor mixto maligno(6,21,33).

Incidencia y características histológicas de malignidad en neoplasias de glándula mamaria

Las neoplasias de glándula mamaria en cánidos constituyen un problema clínico frecuente y ocupan el segundo lugar de las neoplasias en la perra. Aproximadamente el 65% de los neoplasias son tumores mixtos benignos y 25% corresponden a carcinomas, el resto son hiperplasias, adenomas, tumores mixtos malignos, mioepiteliomas y sarcomas, donde puede haber más de un tipo. La historia clínica y el examen físico pueden aportar información de gran utilidad para el diagnóstico como; diámetro del tumor, mayor a 5 cm., velocidad de crecimiento, infiltración a tejidos adyacentes, invasión de linfonódulos regionales, eritema, edema y ulceración, que apoyan la identificación de una lesión maligna; sin embargo, algunos de estos hallazgos pueden ser indistintos en tumores malignos y benignos. Otros indicadores más específicos como, grado de diferenciación celular, atipias, invasión del estroma, así como permeación linfática y vascular, son identificables solo a través de el examen citológico e histológico (25,27).

Características macroscópicas e histológicas de adenocarcinomas de glandula mamaria

Los adenocarcinomas de glándula mamaria se caracterizan por mostrar un crecimiento rápido e infiltrante, destruyendo tejido normal adyacente. Presentan adherencias fibrosas sobre la piel y bajo la fascia superficial, la piel se llega a adelgazar y a veces a ulcerar. Varían en tamaño y apariencia, el promedio es de 8 cm., con un rango de 2 a 20cm. Son frecuentemente irregulares o de forma redonda, ovoide, discoide, pobremente circunscritos

y sin cápsula. Por lo general son suaves y están compuestos por tejido glandular nodular, o difuso, su color varía de blanco grisáceo a blanco amarillento.

A veces presentan entre los nódulos, tabiques blancos de tejido conectivo denso, así como quistes de tamaño variable con crecimientos papilares y con líquido mucoso color ámbar; en muchas neoplasias es común encontrar hemorragias y focos de necrosis (3,12,21,25).

Histológicamente las células malignas tienden a ser hiper cromáticas, los nucleolos son a menudo prominentes, las mitosis son numerosas y atípicas, las irregularidades en el tamaño y forma de las células son clara expresión de la malignidad de un tumor de mama; cuanto mayor es el polimorfismo celular, más alto es el grado de malignidad del tumor, sin olvidar que existen tumores malignos de mama con claro monomorfismo. Las células neoplásicas se disponen en palizadas, grupos y papilas, también revistiendo conductos. Las células neoplásicas infiltran hacia el estroma o bien a tejidos sanos adyacentes a través de alvéolos y ductos. Otro dato de invasión tumoral y malignidad de un adenocarcinoma es el crecimiento neoplásico en el interior de los vasos linfáticos y sanguíneos (3,12,21,25).

Aspectos relevantes de la punción con aguja delgada

Gracias a la punción con aguja delgada (PAD), se ha incrementado notablemente el diagnóstico certero de lesiones de glándula mamaria tanto en la mujer como en la perra. La PAD representa un óptimo instrumento en el manejo preoperatorio de lesiones en glándula mamaria que permite establecer un diagnóstico temprano y decidir el tratamiento adecuado. Es un método simple, económico, rápido, inocuo, atraumático que no necesita anestesia. La aplicación clínica del diagnóstico citológico de las neoplasias de glándula mamaria en el perro es variada; si una lesión es diagnosticada como benigna la opción es la remoción

quirúrgica o posponer la cirugía en caso de que el animal presente otras complicaciones. La literatura señala que cuando las neoplasias son pequeñas, menores a 1 cm de diámetro, es difícil obtener material por punción, por lo tanto pueden emitirse diagnósticos falsos (1,8,9,27,29).

Las neoplasias de glándula mamaria en la perra representan un problema para el diagnóstico citológico, ya que suele ser muy sensible pero poco específico, debido a que no siempre se cuentan con todos los elementos que permitan establecer con precisión el tipo de neoplasia, considerando las limitaciones y variables de este método, la confirmación histológica por biopsia se recomienda cuando el paciente sea sometido a terapia, radiación, cirugía radical o eutanasia como una posible decisión (34).

Características citológicas de adenocarcinomas de glándula mamaria.

Los frotis de adenocarcinomas de glándula mamaria contienen abundantes células, las cuales se encuentran agrupadas o sueltas, las células son redondas, con núcleo basófilo redondo, desplazado a la periferia, el citoplasma ocasionalmente contiene vacuolas las cuales contienen producto secretor, las características celulares pueden variar según el grado de diferenciación de las neoplasias (6,22)

Las características citológicas de malignidad que se pueden observar en los adenocarcinomas son las siguientes:

Características celulares: Variación de la morfología celular (pleomorfismo) en la misma población, hiperchromasia, variación en el tamaño (anisocitosis), canibalismo, pérdida de la relación núcleo-citoplasma, agrupamiento irregular de las células y pérdida de la cohesividad

Características nucleares: Variación en el tamaño (anisocariosis), forma y número de núcleos, presencia de lóbulos, hendiduras, proyecciones, y pliegues, patrón y distribución de cromatina irregular, variación en el grosor de la membrana nuclear, variación en el tamaño forma y número del nucleolo, moldeamiento nuclear y figuras mitóticas anormales.

Características del citoplasma: Márgenes celulares irregulares, vacuolización y contenidos citoplásmicos como gránulos, productos de secreción y material fagocitado (34).

A pesar de que en la mujer existen criterios citológicos precisos para el diagnóstico de neoplasias malignas y su clasificación, en la perra no se cuenta hasta el momento con un criterio unificado de malignidad.

Desde 1955 se han propuesto tablas que ponen más énfasis en el grado nuclear como son: la tabla de Black.(4), la modificada de Black por Fisher (4) y la simplificada de Black por Cajulis (4,7). El grado nuclear era utilizado de rutina solamente en el diagnóstico histológico, sin embargo, desde hace un tiempo también se usa en el diagnóstico citológico, existen varios reportes que contemplan su aplicación y utilidad en los aspirados con aguja delgada para establecer un diagnóstico de malignidad y emitir un diagnóstico fácil y rápido. El presente estudio tiene la finalidad de comparar las características citológicas de los adenocarcinomas de glándula mamaria, establecer relación entre ellos; así como, proporcionar información que permita establecer un diagnóstico citológico confiable de adenocarcinomas de glándula mamaria en cánidos.

HIPOTESIS

Las características citológicas de los adenocarcinomas de glándula mamaria en la perra permitirán establecer su correlación histológica.

OBJETIVOS

- 1) Caracterizar los hallazgos citológicos en las distintas neoplasias malignas de estirpe epitelial (carcinomas) de glándula mamaria canina.**
- 2) Determinar si existe correlación entre las características celulares de malignidad encontradas en la citología y los hallazgos histológicos de dichos tumores.**

MATERIAL Y METODOS

Se realizó la revisión de 30 PAD de glándula mamaria con diagnóstico citológico de adenocarcinoma y su correspondiente biopsia. Las punciones fueron efectuadas en el Departamento de Patología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la U.N.A.M.

Previa desinfección del área con alcohol y sin anestesia se procedió a realizar la PAD de glándula mamaria mediante una jeringa de 10 ml. , aguja de N° 21 y portajeringa Cameco. Con el material obtenido se realizaron frotis, los cuales se fijaron en alcohol al 70% por 15 minutos y se tiñeron mediante la técnica de Papanicolaou, descrita por Oertel (15,27).

En todos los casos se realizó la remoción quirúrgica de la neoplasia, de los cuales se obtuvieron pequeños fragmentos de tejido mamario de las áreas más representativas al examen macroscópico. Dichas muestras fueron fijadas en formalina amortiguada (pH 7.4) al 10%. Se procesaron para su inclusión en parafina y se realizaron cortes de 4 μ m de espesor, los cuales se tiñeron con hematoxilina y eosina (HyE) y fueron montados en portaobjetos para su observación en el microscopio de luz.

Los criterios de malignidad utilizados para el diagnóstico histológico fueron: Pleomorfismo celular, atipias celulares, invasión estromal, invasión de linfonódulos, permeación vascular y linfática por parte de las células neoplásicas(2,25,34).

En el estudio citológico se determinaron las siguientes características de alteraciones nucleares según la tabla de Black simplificada por Cajulis (4).

Bajo Grado

- 1.- Uniformidad nuclear
- 2.- Cromatina fina no granular
- 3.- Nucleolo ausente o poco visible
- 4.- < a 3 mitosis por campo de 10 HPF o seco debil.
- 5.- Núcleo pequeño ($\leq 3 X$, de tamaño de un linfocito maduro o un glóbulo rojo).

Alto Grado

- 1.- Anisonucleosis.
- 2.- Cromatina granular.
- 3.- Nucleolo aparente a X 100.
- 4.- ≥ 3 mitosis por 10 HPF o seco debil.
- 5.- Núcleo grande ($> 3 X$, el tamaño de un linfocito maduro o un glóbulo rojo.)

Análisis estadístico

Se midió el grado de asociación entre el diagnóstico citológico (carcinoma de alto y bajo grado de malignidad) y el diagnóstico histológico. Se llevó a cabo el cálculo de las medidas de asociación mediante la prueba de chi cuadrada modificada por Maentel- Haenszel, para tablas de contingencia con 25% o más celdas con valores iguales o menores a 5. Se fijó una significancia de $P < 0.1$

RESULTADOS

La concordancia de las 30 PAD diagnosticadas en la citología como adenocarcinomas, en el estudio histológico, fue en 19 de los casos (63.3%), el resto se diagnosticaron de la siguiente manera 6 adenomas (20%), 3 tumores mixtos benignos(10%), 1 tumores mixto maligno (3.3%) y 1 sarcoma osteogénico (3.3%) (Figura 1).

En lo que se refiere a la clasificación citológica según la tabla de Black simplificada por Cajulis, 16 se clasificaron con alto grado de malignidad, de los cuales 13 fueron adenocarcinomas y 14 de bajo grado de malignidad de los cuales 6 correspondieron a adenocarcinomas (Cuadro 1). En la histopatología, 3 de los 6 casos diagnosticados como bajo grado de malignidad fueron de alto grado, lo que corresponde a una correlación del 84% (Figura 6,7).

Se obtuvo también el porcentaje de presentación de otras características de malignidad que no se incluyeron en el estudio, se sumaron las 3 citologías que resultaron de alto grado después del estudio histopatológico, para un total de 16 adenocarcinomas de alto grado, en los cuales, se observaron escotaduras nucleares en un 56%, multinucleación en un 43%, moldeamiento nuclear y canibalismo en un 31% (Figura 9, 11).

En el análisis estadístico se estudiaron las características citológicas de tipo nuclear, entre las neoplasias benignas (Adenomas y tumor mixto benigno) y las malignas (Adenocarcinoma, tumor mixto maligno y sarcoma osteogénico). De dichas características solo la anisonucleosis ($P < 0.10$) y núcleo pequeño ($P < 0.01$) fueron estadísticamente significativas;

esto es, la mayoría de las neoplasias benignas (80%), presentaron núcleo pequeño, mientras que la mayoría de las neoplasias malignas (76.19%), presentaron anisonucleosis (Cuadro 2). Con una confianza del 95% se obtuvieron intervalos de las características de malignidad encontradas en las neoplasias benignas en la citología; las características de alto grado anisonucleosis y cromatina granular y las de bajo grado como, cromatina fina y nucleolo ausente se presentan entre el 1-25% de los casos. Nucleolo prominente, característica de alto grado y uniformidad nuclear, de bajo grado se presentan en un 3.3-9.3% de los casos. Núcleos pequeños característica de bajo grado se presentan en un intervalo de 8-38%. Las mitosis son una característica ausente en las neoplasias benignas (Adenoma y tumor mixto benigno) (Cuadro 3).

Se analizaron también los datos clínicos importantes en 28 de los 30 casos estudiados, los cánidos eran hembras en su totalidad, de las cuales el 33.33% fueron de raza indefinida, 16.66% Pastor Alemán, 13.33% Cocker spaniel, 6.66% Poodle, 6.66% Daschund y 3.33% de las razas Doberman, Akita, Beagle y Collie barbudo respectivamente. En el 6.66% de los casos no se determinó la historia clínica (Figura 2).

Las edades de los animales se presentaron en un rango de 3 a 18 años, con un promedio de 7.4 años. (Figura 3)

El tamaño de las neoplasias de glándula mamaria se encontró en un rango de 1.5 cm a 30cm. de diámetro con un promedio de 7.35 cm. Las neoplasias malignas presentaron un tamaño promedio mayor de 4.48 cm comparado con las benignas (Figura 4).

La localización de las neoplasias en las mamas afectadas fue la siguiente: 54.8% en el quinto par (inguinal), 16.6% en el cuarto par (abdominal caudal), 14.2% en el tercer par (abdominal craneal) y 4.8% en el segundo y primer par (torácicas); del total de las neoplasias el 59.5% se

localizó en la cadena izquierda de la perra y el 40.5% en la cadena derecha. El 73% de los casos se presentaron de forma unilaterial y el 27% bilateral (Figuras 5).

En los datos obtenidos se observó, que el tiempo de evolución de las neoplasias, fué de lmes a 7 años y que 4 de las 30 neoplasias fueron recidivas .

DISCUSION

En términos generales, los resultados de este estudio son similares a otros trabajos realizados en medicina veterinaria y humana (1,4,7,8,9,10,13,16,17,20,24,26,28,32,35,36). Cabe señalar que no hay estudios previos en medicina veterinaria que clasifiquen a los adenocarcinomas mamarios en grados de malignidad mediante el estudio citológico. La concordancia del 63.3% obtenida en este estudio cito-histopatológico es un valor bueno, ya que estudios previos señalan un 42% a 79% (1,20); mientras que en medicina humana la correlación es más alta, entre un 76.9% y 98% (10,28,32); esta diferencia se debe a que existen más estudios de series largas que han proporcionado información de utilidad. Aunque en el presente estudio se intentó garantizar que las muestras histológicas fueran obtenidas del mismo sitio de la neoplasia del que se obtuvo la citología dichas áreas no siempre resultaron ser las más adecuadas para el estudio citológico; si la necrosis o la inflamación eran muy extensas las muestras no resultaban ser totalmente representativas para la citología (1). El tamaño de la neoplasia, es otro factor importante, Park *et al.*(28) indican que de áreas muy pequeñas se obtiene material insuficiente, lo cual es un problema muy común, pues se pueden presentar diagnósticos de células atípicas; o si la neoplasia es muy grande, puede tener áreas con diferentes tipos de neoplasia y en la citología resulta un diagnóstico diferente (19). A veces las células epiteliales altamente reactivas pueden presentar núcleos grandes, nucleolos prominentes, anisonucleosis, cromatina granular y causan gran confusión, más aún cuando falta cohesión entre ellas. Otras alteraciones que llegan a provocar una mala interpretación, son los cambios fibroquísticos y las células

apócrinas y estas pueden presentar algunas atipias celulares (1,28,32), lo que ocasionó los 11 falsos positivos de este estudio.

En cuanto a la clasificación de Cajulis según la tabla de Black simplificada (4); en la mayoría del material predominó un alto grado nuclear; los mismos estudios realizados en humanos demuestran que esto es frecuente pues casi el 70% de los adenocarcinomas ductales presentan poca diferenciación y por lo tanto un alto grado nuclear.(8). La concordancia entre el grado nuclear citológico (GNC) y el grado nuclear histológico (GNH) del 84% está dentro del rango encontrado en la literatura, 40 a 95%, (7,24), New et al,(26) mencionan que la variabilidad se debe a numerosos factores, como son los diferentes esquemas usados para dar un grado nuclear, la evaluación de materiales con diferentes métodos de fijación y las diferentes tinciones (36). La diferencia de correlación entre el GNC y el GNH se observó en un 16%, y se debe a la presencia de diferentes grados de atipia celular en una misma neoplasia y a la interpretación subjetiva de cada patólogo en la clasificación de las neoplasias, por esta razón, se debe tratar de normar criterios en cuanto a las características de malignidad que se utilizan para cada tabla (7,8).

El hecho de que sólo la anisonucleosis y los núcleos pequeños, de todas las características nucleares evaluadas, hayan sido estadísticamente significativos, se debe al tamaño de la muestra. La anisonucleosis es una característica que muestra claramente la malignidad de una neoplasia, lo que está ampliamente documentado en la literatura (1,24,35). La presencia de núcleos pequeños es una característica que se presentó en la mayoría de las neoplasias benignas, lo que no está de acuerdo con lo señalado en la literatura.

En la citología solo 2 casos presentaron mitosis atípicas en adenocarcinomas de alto grado, pero no resultó ser significativo. Esto puede ser una causa que contribuya a la falta de concordancia entre la citología y la biopsia (8).

La cromatina granular y nucleolos prominentes tampoco resultaron significativos, sin embargo, la literatura menciona que son componentes que ayudan a distinguir una característica maligna de una benigna y por lo tanto, también lo separa en alto y bajo grado.(1,24)

Tal como señala la literatura humana (1), deben tomarse en cuenta otras características de malignidad, tales como escotaduras, moldeamiento nuclear, canibalismo y multinucleación en los adenocarcinomas de alto grado, dato que concuerda con este estudio, ya que no fueron encontrados en adenocarcinomas de bajo grado ni en neoplasias benignas.

Los resultados encontrados en las características de sexo, raza, edad, tamaño de la neoplasia, localización y tiempo de evolución son similares a lo descrito por diferentes autores. En el estudio las perras de raza indefinida fueron las que presentaron la mayor frecuencia, seguidas de Pastor alemán y Cocker spaniel; hay autores que difieren al señalar en sus trabajos cierta predisposición de raza, consideran que las neoplasias benignas y malignas se presentan más en razas puras (13), otros mencionan una mayor frecuencia en perras criollas (13,16,17,18,30).

La edad promedio en las 30 perras fue de 7.4 años con un rango de 3 a 18 años; estos datos son similares a los que señala la literatura. La influencia de la edad sobre la aparición de las neoplasias es ya conocida, en general los autores coinciden en que la incidencia de neoplasias de mama aumentan con la edad (13,17,25,34).

El tamaño de las neoplasias, que se presentaron en un rango de 1.5 a 30 cm. de diámetro, con un promedio de 7.35cm. es un dato similar al señalado por Moulton. En promedio, el tamaño de las neoplasias malignas fue mayor que las benignas, lo cual menciona la literatura(13,25,34).

En cuanto al tiempo de evolución de las neoplasias, el rango que se observó es muy amplio, de 1 mes a 7 años; el desarrollo de las neoplasias malignas es mucho menor, puede ir de pocas semanas a meses, a diferencia de una neoplasia benigna, que puede llevar algunos años, tomando en cuenta que una neoplasia benigna con el tiempo puede derivar en una neoplasia maligna.(13,17).

En cuanto a la localización de las neoplasias, estas observaciones coinciden con algunos autores, los cuales mencionan que cerca de un 60% de las neoplasias en la perra están localizadas en la quinta y cuarta glándula y la incidencia va decreciendo de la tercera a la primera (13,16,17,18,34).

CONCLUSIONES

- Es importante considerar que las características de malignidad, como escotaduras nucleares, multinucleación, moldeamiento nuclear y canibalismo, solo se presentaron en los adenocarcinomas de alto grado de malignidad y por lo tanto son una ayuda al dar un diagnóstico citológico.
- Las características citológicas de los adenocarcinomas de glándula mamaria en la perra permiten establecer su correlación histológica en la mayoría de los casos.
- Existe correlación entre las características celulares de malignidad encontradas en la citología y los hallazgos histológicos.
- La concordancia obtenida entre el diagnóstico citológico de glándula mamaria y el diagnóstico histológico (63.3%), es un valor bueno en medicina veterinaria.
- Este estudio confirma que el grado nuclear citológico de glándula mamaria tiene una alta concordancia con la histología (84%), y también que los grados de malignidad pueden ser fácilmente establecidos si se usa la tabla de Black simplificada.

- El diagnóstico citológico ofrece una herramienta más para apoyar el diagnóstico clínico, y a su vez, aportar más información a los citopatólogos veterinarios, para reducir los casos falsos positivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Allen SW, Prasse KW, Mahaffey EA. Cytologic differentiation of benign from malignant canine mammary tumors. *Vet Pathol* 1986; 23: 649-655.
2. Azzopardi GJ, Cheik FO, Hartman HW, *et al.* The world health organization histological Typing of breast tumors 2^a ed. American Society of clinical pathologists. 1982; 78 : 806-816.
3. Banks WJ. Applied veterinary histology. U.S.A: Williams and Wilkins press, 1983: 430-434.
4. Cajulis SR., Hwang S, *et al.* Simplified nuclear grading of fine needle aspirates of breast carcinoma : Concordance with corresponding histologic nuclear grading and flow cytometric data. *Diagn Cytopathol* 1993; 11: 124-130.
5. Comark D.H. : *Histología de Ham.* 9^a ed. México: Ed. Harla, 1988: 789-795.
6. Cowell RL, Tyler DL. Diagnostic cytology of the dog and cat. 2^a ed. U.S.A: American Veterinary Publications, 1993: 84-87.
7. Dabbs DJ, Silverman J. Prognostic factors from the fine-needle aspirate : Breast carcinoma nuclear grade. *Diagn Cytopathol* 1994; 10: 203-208.
8. Dabbs DJ. Role of nuclear grading of breast carcinoma in fine needle aspirations specimens. *Acta Cytol* 1993; 37 : 361-366.
9. de Buen de AN, Candanosa AE, Castillo AG. Diagnostico citológico en veterinaria análisis de 3563 casos. *Vet Mex* 1988; 19: 211-215.

10. de Souza RP, Sunil NN, Menezes S. FNA biopsy of breast lesions and histopathologic correlation. Analysis of 837 cases in four years. *Acta Cytol* 1997; 41: 705-712.
11. Dei Tos PA, Giustina DD, de Martín V, Libera DD, Bittesini L. Aspiration biopsy cytology of tubular carcinoma of the breast. *Diagn. Citopathol* 1994; 11: 146-150.
12. Escudero DA, Martínez RJM, Espinosa AJ, Sánchez PA, García IM, Ferreras EM. Tumores de la mama en la perra. I. Aspectos epidemiológicos. *An Fac Vet León* 1985; 29: 61-71.
13. Escudero DA, Martínez RJM, Espinosa AJ, Sánchez PA, García IM, Ferreras E.M. Tumores de la mama en la perra. III. Clasificación y tumores malignos. *An Fac Vet León* 1985; 29: 83-98.
14. Evans HE, Christensen GC. In *Millers Anatomy of the dog*. 2ª ed. Philadelphia: WB Sanders Company, 1979:101-105.
15. Fentanes de TE, Guevara CE. *Citología clínica*. 2ª ed. México D.F. La prensa médica mexicana, S.A. de C.V., 1990.
16. Ferreira de AG, Pedraza OF, Arango RM. *Vet Mex* 1997; 28: 257-259.
17. Fidler IJ, Abt DA, Brodey RS. The biological behavior of canine mammary neoplasms. *J.A.V.M.A.* 1967; 151: 1311-1318.
18. Fidler IJ, Brodey RS. A necropsy study of canine malignant mammary neoplasms. *J.A.V.M.A.* 1967; 151: 710-714.
19. Fowler EH, Wilson GP, Koestner A. Biologic behavior of canine mammary neoplasms based on a histogenetic classification. *Vet Path* 1974; 11: 212- 229.

- 20.Griffiths GL, Lumsden JH, Valli VE. Fine needle aspiration cytology and histologic correlation in canine tumors. *Vet Clin Pathol* 1984; 13: 13-16.
- 21.Jubb K, Kennedy P, Palmer N. Pathology of domestic animals. 4thed. Vol III USA.: Academic press, INC., 1993.
- 22.Koss GL, Diagnostic citology and its histopathologic bases. 4thed. Pennsylvania: JB Lippincot comp, 1992: 1302-1314.
- 23.Koss GL, Woyke S, Olszewski W. Biopsia por aspiración. Argentina: Ed. Panamericana, 1988.
- 24.Krzysztof M, *et al.* Cytologic nuclear grade of malignant breast aspirates as a predictor of histologic grade. *Acta Cytol* 1997; 41: 1107-1111.
- 25.Moulton EJ. Tumors in domestic animals 3rded. USA: University of California press, 1990: 518-543.
- 26.New,N, Howat A. Nuclear grading of breast carcinoma. *Acta Cytol* 1994; 38: 969-970.
- 27.Oertel CY. Fine Needle Aspiration of the breast. USA: Butterworth press. 1987:1-33.
- 28.Park IA, Ham EK. FNA cytology of palpable breast lesions. *Acta Cytol* 1997; 41: 1131-1138.
- 29.Robinson IA, Jackson PA, Kissin MW.Lobular carcinoma of the breast : Cytological features supporting the diagnosis of lobular cancer. *Diagn Cytopathol* 1995; 13: 196-201.
- 30.Shunemann de AA. Tumores de la glándula mamaria en perras (análisis de 100 casos). *Vet Mex* 1993; 4: 137-139 .
- 31.Silver IA.:Simposium on mammary neoplasia in the dog and cat - I. The anatomy of the mammary gland of the dog and cat. *J small anim Pract* 1966;7:689-696.

32. Tishman BR. Enfermedades no neoplásicas de la glándula mamaria en la perra, estudio recapitulativo. (tesis). México (D.F.): UNAM, 1987.
33. Willis SL, Ramzy, I. Analysis of false results in a series of 835 fine needle aspirates of breast lesions. *Acta Cytol* 1995; 39: 858-864.
34. Withrow SJ, Mac Ewen E.G. *Clinical Veterinary Oncology*. Pennsylvania: JB Lippincot comp, 1989.
35. Wolberg H, *et al*. Statiscal aproach to fine needle aspiration. Diagnostic of breast masses. *Acta Cytol* 1987; 31: 737-741.
36. Zoppi JA, Pellicer EM, Sunblad, AS. Cytohistologic correlationof nuclear grade in breast carcinoma. *Acta Cytol* 1997; 41: 701-704.

**CUADRO 1. CLASIFICACION DE 30 ADENOCARCINOMAS DE
GLANDULA MAMARIA CANINA EN ALTO Y BAJO GRADO DE
MALIGNIDAD Y SU CORRELACION HISTOLOGICA.**

DIGNOSTICO HISTOLOGICO	DIAGNOSTICO CITOLOGICO		TOTAL	%
	<u>Alto Grado</u>	<u>Bajo Grado</u>		
Adenocarcinoma	13	6	19	63.3
Adenoma	1	5	6	20
Tumor mixto benigno	2	1	3	10
Tumor mixto maligno	1	0	1	3.3
Sarcoma osteogénico	0	1	1	3.3
Total	17	13	30	100

CUADRO 2. COMPARACION DE LAS CARACTERISTICAS NUCLEARES DE MALIGNIDAD ENTRE LAS NEOPLASIAS BENIGNAS Y MALIGNAS, MEDIANTE LA PRUEBA DE CHI-CUADRADA MODIFICADA POR MAENTEL-HAENSZEL

CARACTERISTICAS CITOLOGICAS	NEOPLASIAS MALIGNAS		NEOPLASIAS BENIGNAS		VALOR de P
Alto grado	+	-	+	-	
Anisonucleosis	16	5	4	5	0.09*
Cromatina granular	10	11	4	5	0.875
Nucleolo prominente	10	11	3	6	0.477
Núcleo grande	6	15	1	8	0.308
Mitosis $\geq 3/40x$.	2	10	0	9	----
Bajo grado	+	-	+	-	
Uniformidad nuclear	3	19	1	8	0.851
Cromatina fina	5	16	4	5	0.266
Nucleolo ausente	7	14	4	5	0.569
Núcleo pequeño	4	17	7	2	0.003*
Mitosis \leq	0	2	0	9	----

* Estadísticamente significativa ($P < 0.1$).

Neoplasias maligna (Adenocarcinoma, tumor mixto maligno y sarcoma osteogénico).
Neoplasias benignas (Adenomas y tumor mixto benigno).

CUADRO 3. INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 95% EN LAS DIFERENTES CARACTERISTICAS CITOLOGICAS DE LAS NEOPLASIAS BENIGNAS (Adenoma y tumor mixto benigno).

CARACTERISTICAS CITOLOGICAS	INTERVALO DE CONFIANZA
<u>Alto grado</u>	
• Anisonucleosis	<u>Valor de P</u> 1-25%
• Cromatina granular	1-25%
• Nucleolo prominente	1-21%
• Núcleo grande	3.3-9.3%
• Mitosis $\geq 3/40x$	0
<u>Bajo grado</u>	
• Uniformidad nuclear	3.3-9.3%
• Cromatina fina	1-25%
• Nucleolo ausente	1-25%
• Núcleo pequeño	8-38%
• Mitosis $\leq 3/45x$	0

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DIAGNOSTICO HISTOPATOLOGICO DE 30 NEOPLASIAS DE GLANDULA MAMARIA

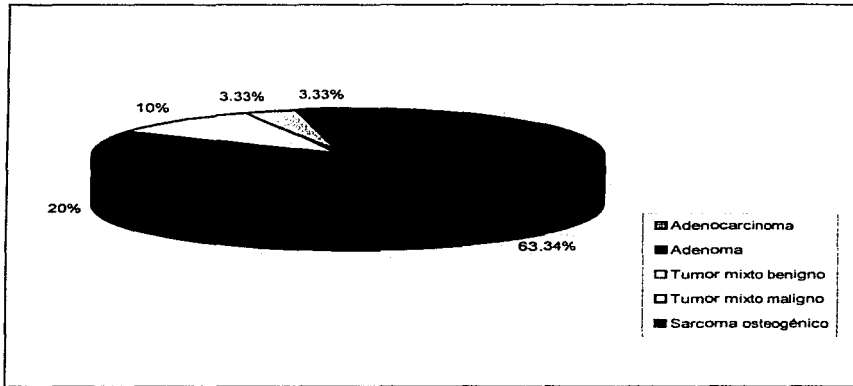


Figura 1. Correlación histopatológica de 30 adenocarcinomas diagnosticados por citología.

RAZAS



Figura 2. Distribución de razas de 30 cánidos con diagnóstico citológico de adenocarcinoma.

EDAD

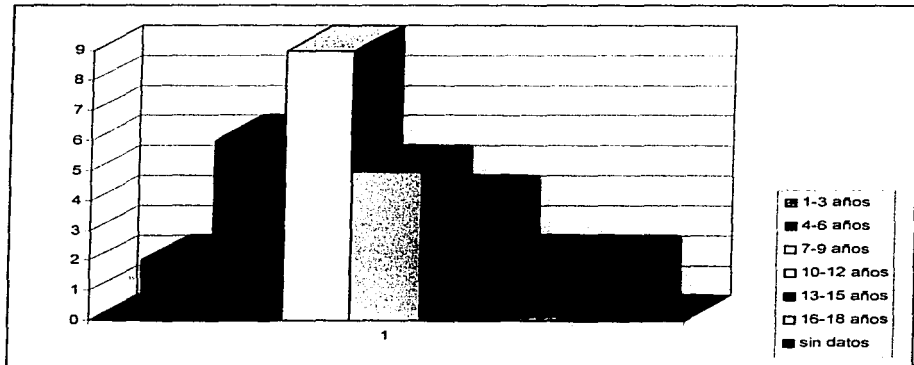


Figura 3. Distribución de la edad en 30 cánidos con diagnóstico citológico de adenocarcinoma de glándula mamaria.

TAMAÑO DE LAS NEOPLASIAS

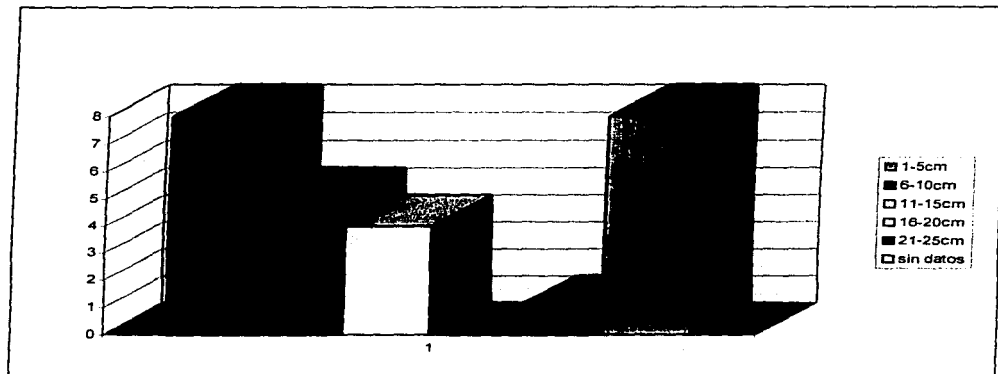


Figura 4. Distribución del tamaño de 30 neoplasias diagnosticadas como adenocarcinomas por la citología.

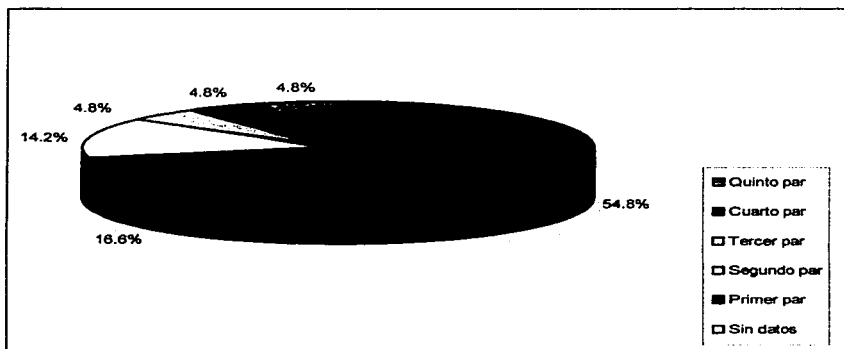
LOCALIZACION DE 30 NEOPLASIAS EN LA GLANDULA MAMARIA

Figura 5. Relación de la glándula mamaria afectada y porcentaje de neoplasias encontradas.

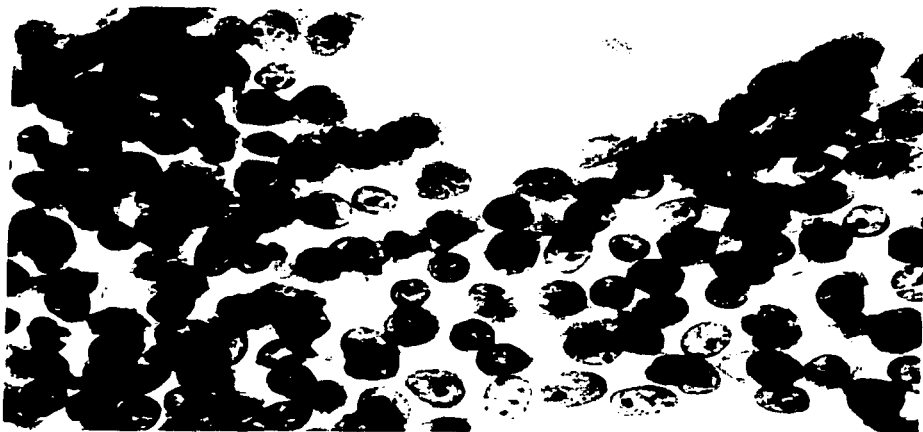


Figura 6. Punción con aguja delgada (PAD) de un adenocarcinoma con características de bajo grado de malignidad. Papanicolaou, 1000x.



Figura 7. PAD de un adenocarcinoma de glándula mamaria canina con características de alto grado de malignidad, donde se observa, multinucleación (↗), pérdida de la relación núcleo-citoplasma y canibalismo (↖) Papanicolaou, 1000x.



Figura 8. Corte histológico de un adenocarcinoma de glándula mamaria canina, donde se observa, la proliferación de células epiteliales ductales (↗). H & E, 100x.



Figura 9. Correlación citológica del mismo caso que se muestra en la figura 8, se aprecian características de alto grado de malignidad y se observan células en anillo de sello (S); pérdida de la relación núcleo-citoplasma, pliegues (↗) y escotaduras. Papanicolaou, 1000x.

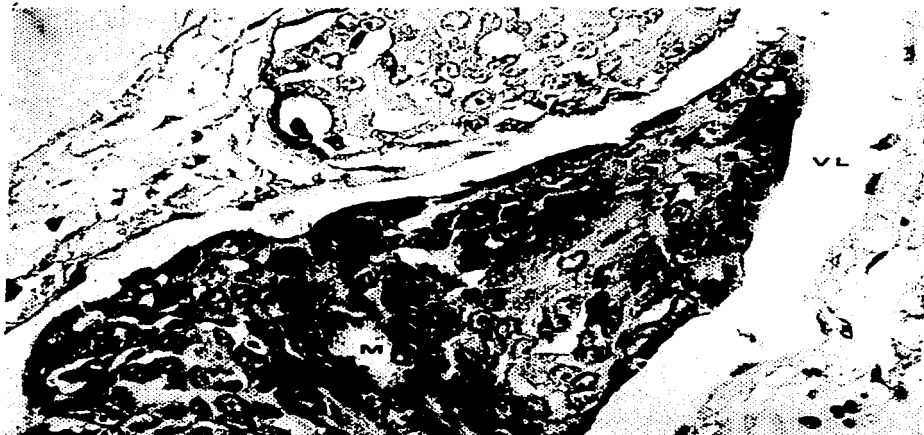


Figura 10. Corte histológico de un adenocarcinoma de glándula mamaria canina. Se observa con grupos de células malignas (M) en la luz del vaso linfático (VL). H & E, 400x.



Figura 11. PAD de adenocarcinoma de glándula mamaria canina, nótese un grupo de células con características de alto grado de malignidad, así como, escotaduras (↑), moldeamiento nuclear (MN), y desproporción núcleo citoplasma. Papanicolaou, 1000x.