

Importancia de la clasificación histológica y grado histológico en la clínica diaria de los tumores de mama caninos para establecer un pronóstico asertivo.

FERNÁNDEZ MARTÍNEZ M D. GUIL LUNA S. MILLÁN RUIZ Y.

DEPARTAMENTO DE ANATOMÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA COMPARADAS Y TOXICOLOGÍA. FACULTAD DE VETERINARIA. UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

Resumen del Trabajo

El estudio histopatológico sigue siendo fundamental para el diagnóstico definitivo de los tumores mamarios caninos. En los últimos años, los patólogos han estado utilizando 2 clasificaciones histológicas, la de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) de 1999 y la propuesta por Goldschmidt y colaboradores en 2011 que ha sido plasmada y consensuada en la última clasificación internacional por Zappulli y colaboradores (2019); además se han utilizado varios métodos para determinar el grado histológico de malignidad. Es bien sabido que el subtipo y el grado histológico son factores pronósticos, pero no hay suficientes estudios que analicen la utilidad pronóstica de estas últimas clasificaciones en los tumores mamarios caninos. El objetivo planteado en este estudio fue comparar las clasificaciones histológicas de las lesiones de la glándula mamaria canina propuesta por la O.M.S en 1999 y la nueva de Zapulli y cols. en 2019 así como 2 métodos de cuantificación del grado histológico de malignidad en una misma serie de 94 tumores mamarios (benignos y malignos). Empleando ambas clasificaciones no se encontraron diferencias significativas en la proporción de tumores benignos y malignos, 17% (16/94) y 83% (78/94) respectivamente, pero sí en los subtipos de los carcinomas ya que la clasificación de 2019 subdividió los carcinomas en más categorías: simples, no simples y carcinomas asociados a ductos. Los resultados obtenidos con ambos métodos de graduación sí fueron diferentes ya que hubo un mayor número de carcinomas de grado 1 (51.3%) con el método de Peña y colaboradores de 2013 que con el de Lagadic y Estrada (27%) de 1990. En conclusión, sería importante indicar en los informes histopatológicos qué clasificaciones histopatológicas se utilizan porque dependiendo de ella el pronóstico de la enfermedad puede variar. Además, se deberían realizar más estudios de seguimiento para determinar la utilidad diagnóstica de esta nueva clasificación histopatológica.

Introducción

Los tumores de la glándula mamaria son los tumores más frecuentemente diagnosticados en las perras no castradas. Entre los factores de riesgos con mayor importancia en el desarrollo de dichos tumores se encuentran: la edad, la exposición a hormonas esteroideas y la raza. El pronóstico de las perras con carcinomas mamarios se basa en datos clínicos como la determinación del estadio clínico así como en el estudio histopatológico, que incluye el subtipo histológico y el grado histológico de malignidad [1]. Tradicionalmente, para determinar el estadio clínico de una perra con carcinoma mamario se empleaba el Sistema "TNM" propuesto por la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) en 1980 [2] y posteriormente fue modificado por Rutteman y colaboradores [3], el cual se ha demostrado tener valor pronóstico.

Las características fenotípicas de las poblaciones celulares mamarias son de gran utilidad en el diagnóstico de los tumores de mama ya que determinan un patrón de crecimiento que puede influir en la evolución de la enfermedad [4]. Los tumores mamarios

caninos presentan grandes variaciones morfológicas debido a la participación de células epiteliales luminales, mioepiteliales y células de origen mesenquimal. Debido a esta variabilidad numerosas clasificaciones histológicas se han propuesto, pero no todas han tenido un valor pronóstico demostrado como la propuesta por Misdorp y colaboradores en 1999 ya que estos autores determinaron que los carcinomas complejos y mixtos tenía mejor pronóstico que los tumores simples. El grado histológico de malignidad también se ha demostrado que es de gran utilidad en la emisión del pronóstico de la enfermedad incluso de mayor valor que el subtipo ya que se valoran distintos criterios como la atipia celular, la formación de túbulos y el número de mitosis en el tumor.

Objetivos

Comparar 2 sistemas de clasificación [5,6] en una serie de tumores para identificar las limitaciones y ventajas de cada una de ellas en el diagnóstico de rutina.

Comparar los 2 sistemas de graduación histológica [7,8] en una serie de tumores para identificar las limitaciones y ventajas de cada una de ellas en el diagnóstico de rutina.

Material y métodos

Los tumores incluidos en este estudio fueron 94 neoplasias de la glándula mamaria (78 malignas y 16 benignas) los cuales se procesaron de manera rutinaria para el estudio histopatológico con Hematoxilina-Eosina. Se utilizaron 2 clasificaciones histológicas, la de la OMS propuesta por Misdorp y colaboradores en 1999 y la de Zappulli y colaboradores en 2019 que es una adaptación a la propuesta por Goldschmidt y colaboradores en 2011. Además, se realizó el grado histológico de malignidad utilizando 2 métodos, el de Lagadic y Estrada (1990) y el de Peña y colaboradores (2013) en ambos se valoran el grado de diferenciación celular, la formación de túbulos y el número de mitosis, pero con distintas puntuaciones.

Resultados y discusión

De los 94 tumores analizados observamos que, utilizando ambas clasificaciones la proporción de tumores benignos vs. malignos fue similar: 83% malignos y 17% de tumores benignos. En un estudio realizado recientemente de características similares al nuestro (Canadas y cols., 2019) los autores tampoco observaron diferencias en las proporciones de tumores benignos vs. malignos entre las dos clasificaciones utilizadas.

Según los criterios de la clasificación de la O.M.S., de los 78 tumores malignos diagnosticados, 39 fueron carcinomas simples (39/78 [50%]), 22 carcinomas complejos (22/78 [28%]) y 17 tumores mixtos (17/78 [22%]). Dentro de los tumores malignos, el subtipo tumoral más frecuentemente diagnosticado fue el carcinoma simple (39/78 [50%]), dato que concuerda con otros estudios realizados utilizando esta misma clasificación [11,12,13] el cual incluye los subtipos tubulopapilar, sólido y anaplásico. En otros estudios se ha observado una mayor proporción de carcinomas complejos, pero la clasificación utilizada fue la de Goldschmidt et al de 2011 ([10]. Al utilizar la nueva clasificación observamos que 2 de los 78 tumores no eran tumores infiltrantes y se diagnosticaron de carcinoma in situ, los 76 restantes se reclasificaron: 27 carcinomas simples, 39 carcinomas no simples, 5 carcinomas asociados a ductos, 3 carcinomas especiales y 2 Carcinosarcomas. Los 27 carcinomas simples se subclasicaron en: 11 carcinomas sólidos, 8 carcinomas tubulares, 4 tubulopapilares, 2 carcinomas anaplásicos, 1 comedocarcinoma y 1 carcinoma micropapilar invasivo. Al comparar ambas clasificaciones, se observó el aumento de los subtipos tumo-

rales en la clasificación de Zapulli y colaboradores, así como la agrupación del tumor mixto y carcinoma complejo en una única categoría, el carcinoma no simple, y la aparición del subtipo carcinoma asociado a ductos. Estos cambios proporcionan una mejor clasificación desde el punto de vista descriptivo, pero no tanto a nivel de comportamiento biológico, además de dificultar el diseño de estudios clínicos ya que el número de casos de algunos subtipos son muy bajos.

Cuando realizamos el grado histológico de malignidad según Lagadic y Estrada y Peña y colaboradores a los carcinomas de nuestra serie encontramos diferencias reseñables. Según Lagadic y Estrada, se obtuvieron 21 (21/78 [27%]) carcinomas de grado I, 33 (33/78 [42%]) de grado II, y 24 (24/78 [31%]) de grado III. Y al utilizar el método de Peña y colaboradores se obtuvieron: 2 carcinomas de grado 0 (2/78 [2.6%]), 40 tumores de grado I (40/78 [51.3%]), 16 de grado II (16/78 [20.5%]) y 20 de grado III (20/78 [25.6%]). Analizando los resultados obtenidos observamos que utilizando el criterio de Lagadic y Estrada, los carcinomas de grado II fueron los más numerosos seguidos del grado III y I; sin embargo, utilizando el método de Peña y cols., el grupo de carcinomas más abundante fue el de grado I, seguido del III y II. Nuestros datos indican la necesidad de reseñar el método de graduación histológica utilizado ya que éste influiría en la emisión del pronóstico de los carcinomas mamarios. En nuestro estudio nos ha faltado realizar el análisis de estos resultados con la capacidad de predecir la evolución de la enfermedad neoplásica y confirmar o no si la nueva clasificación tiene utilidad pronóstica.

Conclusiones

La proporción de tumores benignos y malignos fue similar con ambas clasificaciones empleadas.

La nueva clasificación de 2019 es más compleja y con mayores subtipos histológicos lo que complicaría la recolección del número suficiente de casos para estudios epidemiológicos.

En la nueva clasificación aparecen nuevos subtipos histológicos en los cuales es necesario recurrir a técnicas inmunohistoquímicas y además se debe comprobar su comportamiento biológico con estudios clínicos.

El grado histológico de Lagadic y Estrada presenta un exceso de malignidad al contrario que el sistema propuesto en Zapulli y cols., donde hay un mayor porcentaje de carcinomas de grado I.

REFERENCIAS

1. GOLDSCHMIDT M.H., PEÑA L., ZAPPULLI V. (2017). Chapter 17: *Tumors of the mammary gland*, in: *Tumors in Domestic Animals*. Meuten D.J. (Ed.), John Wiley & Sons, Inc, Iowa, USA. 723-765.
2. OWEN L.N. (1980). World Health Organization TNM Classification of Tumors in Domestic Animals. Primera Edición. Ginegra. 457-461. Rutteman 2001
3. RUTTEMAN G.R., WITHROW S.J., MACEWEN E.G. (2001). *Tumors of the mammary gland*, in: *Small Animal Clinical Oncology*. Withrow S.J., MacEwen E.G. (Ed.), WB Saunders, Philadelphia: 455-477.
4. ABADIE J., NGUYEN F., LOUSSOUARN D., PEÑA L., GAMA A., RIEDER N., BELOUSOV A., BEMELMANS I., JAILLARDON L., IBISCH C., CAMPONE M. (2017). *Canine invasive mammary carcinomas as models of human breast cancer. Part 2: inmunophenotypes and prognostic significance*. Breast cancer research and treatment, 167:459-468.
5. MISDORP W., ELSE R.W., HELLMÉN E., LIPSCOMB T.P. (1999). *Histological classification of the mammary tumours of the dog and the cat*, in: *World Health Organization International Histological Classification of Tumors of Domestic Animals*. Shulman F.L. (Ed.), Armed Forces Institute of Pathology. Washington DC: 16-29.
6. Zappulli V., Peña L., Rasotto R., Goldschmidt M.H., Gama A., Seruggs J.L., Kiupel M. (2019). *Surgical Pathology of Tumors of Domestic Animals*. Kiupel M. (Ed.), Davis-Thompson Foundation, Washington DC, EEUU.
7. LAGADIC M., ESTRADA M. (1990). *Tumeurs mamaires de la chienne: critères du prognostic histologique et intérêt d'un grading*. Rec Med Vet Ec Alfort, 166: 1035-1042.
8. PEÑA L., DE ANDRES P.J., CLEMENTE M., CUESTA P., PÉREZ-ALENZA M.D. (2013). *Prognostic value of histological grading in noninflammatory canine mammary carcinomas in a prospective study with two-years follow-up: relationship with clinical and histological characteristics*. Veterinary Pathology, 50: 94-105.
9. GOLDSCHMIDT M.H., PEÑA L., RASOTTO R., ZAPPULLI V. (2011). *Classification and grading of canine mammary tumors*. Veterinary Pathology, 48(1): 117-131.
10. CANADAS A., FRANÇA M., PEREIRA C., VILAÇA R., VILHEN A., TINOCO F., SILVA M.J., RIBEIRO J., MEDEIROS R., OLIVEIRA P., DIAS-PEREIRA P., SANTOS M. (2019). *Canine mammary tumors: comparison of classification and grading methods in a survival study*. Veterinary Pathology, 56(2): 208-219.
11. MARTÍN DE LAS MULAS J., MILLÁN Y., DIOS R. (2005). *A prospective analysis of immunohistochemically determined estrogen receptor alpha and progesterone receptor expression and host and tumors factors as predictors of disease-free period in mammary tumors of the dog*. Veterinary pathology, 42: 200-212
12. SANTOS A.A., LOPES C.C., RIBEIRO J.R., MARTINS L.R., SANTOS J.C., AMORIM I.F., GÄRTNER F., MATOS A.J. (2013). *Identification of prognostic factors in canine mammary malignant tumours: a multivariable survival study*. BMC veterinary research, 9: 1.
13. SANTOS M., CORREIA-GOMES C., MARCOS R., SANTOS A., DE MATOS A., LOPES C., DÍAS-PEREIRA P. (2015). *Value of the Nottingham histological grading parameters and Nottingham Prognostic Index in canine mammary carcinoma*. Anticancer research, 35: 4219-4227.