

l) Tipos de intervención según procedencia

La tabla que aparece en el mismo apartado de los resultados nos aporta las siguientes ideas:

* La frecuencia de casos propios de Traumatología es prácticamente igual en ambos medios, rural y urbano.

* Existe una mayor incidencia de las intervenciones sobre el Aparato Urogenital y Operaciones Correctoras y con Fines Estéticos en los animales procedentes de un ambiente urbano. Ello se debe a un mayor interés en el aspecto externo y la estética de los animales de compañía, con respecto a un determinado estándar racial y hábito, así como a una mayor necesidad de la esterilización de los mismos, por evidentes razones de convivencia, en el medio urbano.

* Se observa también un mayor porcentaje de asistencias quirúrgicas sobre el Aparato Digestivo en animales rurales, posiblemente debido a la ingestión de dietas más desequilibradas en este medio.

* El resto de las intervenciones presentan proporciones similares en ambos ambientes.

m) Tipos de intervención por sexos

Las intervenciones realizadas sobre la Piel, Aparato Digestivo y Correctoras o con Fines Estéticos fueron más frecuentes en los machos, al contrario, en las hembras destacan las que se realizaron sobre el Aparato Respiratorio, Organos de los Sentidos y las incluidas bajo el epígrafe de "otras".

Considerando todos los machos y hembras de forma independiente, los porcentajes más elevados, se corresponden en ambos sexos con las intervenciones realizadas sobre el Sistema Músculo-esquelético y Piel.

n) Sexos por especies

El porcentaje de machos predomina en las especies felina, equina, porcina y en las incluidas en el grupo denominado como otras. Las hembras fueron más frecuentes en las especies canina y bovina.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BONAFONTE, J.L.; USON, J.; SAN ROMAN, F.; VILORIA, A.J. (1982).- Casuística de cinco años de clínica canina. *Hygia Pecoris*, 4 (3): 9-17.
- 2) BONAFONTE, J.L.; SAN ROMAN, F.; SANCHEZ-VALVERDE, M.A.; MARTIN, E. (1986).- Estudio estadístico de diez años de clínica quirúrgica en pequeños animales. *Medicina Veterinaria*, 3 (2) :105-111.
- 3) GONZALO CORDERO, J. M.; ORDEN RECIO, M. A.; ALONSO BLANCO, A. (1967).- Estadísticas Clínicas del Curso 1967-68. Consulta Pública de la Facultad de Veterinaria de León. *Anales de la Facultad de Veterinaria de León*. N.º XIII, pg. 449-459.
- 4) GONZALO CORDERO, J. M.; ORDEN RECIO, M. A.; ALONSO BLANCO, A. (1970).- Estadísticas Clínicas del Curso 1969-70. Consulta Pública Gratuita de la Facultad de Veterinaria de León. *Anales de la Facultad de Veterinaria de León*. N.º XVI, pg. 405-413.
- 5) GONZALO, J.M.; ORDEN, M.A.; SERANTES, A.; VAZQUEZ, C.; SANCHEZ, J.; DEL RIO, J. (1990).- Estadísticas Clínicas del Servicio de Patología Quirúrgica, Cirugía y Radiología de la Facultad de Veterinaria de León, pertenecientes al curso 1989-90. *Anales de la Facultad de Veterinaria de León*. N.º XXXVI, pg. 75-83.

MORFOPATOLOGIA DE LOS TUMORES DE INTESTINO GRUESO INDUCIDOS EN EL RATON POR DIMETILHIDRAZINA.

(MORPHOPATHOLOGY OF THE GROSS BOWEL TUMOURS INDUCED BY DIMETHYLHYDRAZINE IN MICE).

A.M. Bravo Moral,*
J.M. Martínez Rodríguez,*
M.J. García Iglesias,*
M.C. Ferreras Estrada,*
y A. Escudero Díez,*

Palabras clave: Dimetilhidrazina. Ratones. Tumores intestinales.
Key words: Dimethylhydrazine. Mice. Bowel tumours.

SUMMARY

The induction of large bowel tumours after the sc administration of DMH to both sexes NMRI mice was described. In the ascending colon the mucinous cell carcinoma was the main one and in the descending colon the adenocarcinoma. The tumour incidence in males was so higher than in females. In the anus a high incidence of squamous cell carcinoma was observed.

RESUMEN

Se describe la inducción de tumores de intestino grueso, tras la administración subcutánea de DMH en ratones NMRI pertenecientes a ambos sexos. A nivel del colon ascendente, se observó un predominio del carcinoma mucinoso y en el colon descendente, del adenocarcinoma. Destacó la incidencia sustancialmente mayor de tumores en los machos respecto de las hembras. En las márgenes del ano se observó una elevada incidencia de carcinomas espinocelulares.

* Unidad Docente de Histología y Anatomía Patológica. Facultad de Veterinaria.
Universidad de León.

An. Fac. Vet. León, 1991, 37, 89-104

INTRODUCCION

La 1,2-Dimetilhidrazina (DMH), es un carcinógeno alquilante que actúa transfiriendo grupos metilo a las macromoléculas de las células diana^{14,27,28}. Las macromoléculas objeto de metilación son el ADN^{4,5,7,9,10,18,24,29,34,35}, el ARN^{3,26} y las proteínas asociadas al ADN³.

Se ha establecido la distinta susceptibilidad genética al carcinógeno, entre distintas estirpes de ratón, con el grado de alteración del ADN, de tal manera que, en las estirpes más susceptibles, se produce una mayor alteración de los ácidos nucleicos a nivel del colon, hígado y riñón, que en las estirpes menos susceptibles, con la misma dosis de carcinógeno^{4,5}. Asimismo, existe correlación entre las lesiones nucleares inducidas y los niveles de dosis de DMH⁴¹.

En la estirpe NMRI, se han realizado muy pocos estudios⁴⁰ y tan solo en hembras, por lo cual, en esta experiencia pretendemos conocer la incidencia de las lesiones provocadas en el intestino grueso por la DMH, así como realizar su descripción morfológica, tanto en machos como en hembras.

Al igual que otros autores²¹, consideramos al ratón como un modelo muy útil para el hombre, ya que existen algunas semejanzas referentes al desarrollo de tumores de intestino grueso, tales como que los carcinomas tienden a ser más frecuentes en los extremos proximal y distal, que las neoplasias en su mayoría son polipoides, incluidas las malignas, que cuanto mayor es la lesión, mayores son las probabilidades de malignidad de la misma y que, histológicamente, las lesiones encontradas en el ratón son muy similares a las observadas en el hombre.

Con nuestro trabajo pretendemos establecer la susceptibilidad de esta estirpe de ratones a la DMH, así como las posibles diferencias existentes entre ambos sexos para utilizarlo como modelo en la valoración posterior de la acción de otras sustancias.

MATERIAL Y METODOS

Para este estudio hemos empleado 160 ratones albinos de la estirpe NMRI de ambos sexos, repartidos en dos lotes.

A las 6 semanas de edad, los animales del lote I recibieron la primera dosis de DMH, 22 mg/kg, por vía subcutánea en la espalda, seguida de otras 8 dosis a intervalos semanales, completando una dosis total de DMH por cada animal de 198 mg/kg.

La DMH fue suministrada por la casa SIGMA en forma de clorhidrato, y las soluciones se prepararon disolviendo 0'4 g del producto base en 100 ml de vehículo, a temperatura ambiente. El vehículo estaba constituido por una solución salina estéril al 0'9 % de ClNa, estabilizada con un 1'5% de EDTA y neutralizada a pH 7'2 mediante la adición de NaOH.

Los animales del lote II recibieron, desde las 6 hasta las 14 semanas de edad ambas inclusive, 9 dosis subcutáneas del vehículo, igualmente a intervalos semanales.

El sacrificio se llevó a cabo por sobredosis de éter etílico, desde las 25 semanas a intervalos quincenales, sacrificándose un macho y una hembra de cada Lote, hasta las 97 semanas de edad, tras lo cual se procedía a la extracción del intestino grueso. Después de separar las distintas porciones se realizaba su apertura longitudinal y vaciado del contenido, limpiando cuidadosamente la mucosa con tampón fosfato Sörensen y examinándola bajo una lupa de luz fría.

Tras el examen macroscópico, las muestras se introdujeron en solución fijadora de Bouin alcohólico para los estudios de microscopía óptica y en glutaraldehído al 2'5% en

tampón fosfato Sörensen 0'1 M de pH 7'4-7'6 y posteriormente en tetróxido de osmio al 1%, para su estudio con el microscopio electrónico.

De las muestras incluidas en parafina, se realizaron cortes seriados de 4 micrómetros de espesor a 3 niveles distintos, que se tiñeron con Hematoxilina-Eosina, Tricómico de Van Gieson y Pas-Azul Alcán, esta última técnica para diferenciar histoquímicamente los mucopolisacáridos ácidos y neutros. Las muestras para microscopía electrónica se incluyeron en resina Epon 812. Los cortes semifinos se tiñeron en caliente con una solución acuosa de azul de toluidina al 1% y los ultrafinos con acetato de uranilo y citrato de plomo.

RESULTADOS

En los animales del lote II (controles) no observamos el desarrollo de lesiones a nivel gastrointestinal. En los animales tratados con DMH (lote I) señalamos, en primer lugar, la incidencia parcial según su localización, del grupo de lesiones denominadas por nosotros como preneoplásicas, para significar aquellas alteraciones que preceden y pueden favorecer el desarrollo de un cáncer, pero no poseen los elementos esenciales del proceso neoplásico (Tabla I).

TABLA I

Incidencia de las lesiones preneoplásicas en los animales tratados con DMH según su localización.

	SEXO	CIEGO		COLON		RECTO		TOTAL	
		N.º*	%**	N.º	%	N.º	%	N.º	%
CARCINOMA	Machos	—	—	1	3,33	4	13,33	5	16,66
"IN SITU"	Hembras	—	—	1	2,70	2	5,41	3	8,11
FOCOS DE ATIPIA	Machos	—	—	1	3,33	—	—	1	3,33
	Hembras	—	—	—	—	—	—	—	—
DISPLASIA DE CRIPTAS	Machos	—	—	3	9,99	—	—	3	8,11
	Hembras	—	—	3	8,11	—	—	3	8,11
INVASIVIDAD DE CRIPTAS	Machos	—	—	2	6,66	—	—	2	6,66
	Hembras	—	—	9	24,32	—	—	9	24,32

* Número de animales afectados

** Porcentaje de animales afectados respecto del total (machos, n = 30; hembras, n = 37).

Entre estas lesiones preneoplásicas destacó la invasividad de las criptas en las hembras, a nivel del colon, y el carcinoma "in situ" en los machos, a nivel del colon y recto. Microscópicamente el carcinoma "in situ" ofrecía un armazón conjuntivo de base ancha y rodeado de abundantes glándulas tubulares ramificadas; sin embargo, en la porción interior existía una clara displasia de las estructuras glandulares, las cuales se presentaban irregulares, muy comprimidas unas contra otras y constituidas por células atípicas, con clara pseudoestratificación nuclear y ausencia total de diferenciación mucosa (Foto 1).

Observamos globalmente una mayor incidencia de lesiones preneoplásicas en las hembras que en los machos, con un 29'73% y un 26'66% de animales afectados respectivamente. Por el contrario, la incidencia de tumores en los machos fue sustancialmente mayor que en las hembras (66'66% y 37'34%, respectivamente), localizados fundamentalmente a nivel del recto.

En cuanto a la incidencia global de tumores, observamos en ambos sexos un predominio de los malignos sobre los benignos, con una proporción de 5:1 en los machos y de 6'5:1 en las hembras.

En los tumores benignos no observamos predominio de uno sobre otro en ambos sexos (Tabla II), si bien describimos la inducción de fibromas, a nivel del colon, que presentaron un crecimiento endofítico y expansivo, aunque provocaban el desplazamiento e incluso la destrucción de las criptas (Foto 2). Estaban constituidos por células mesodérmicas, fundamentalmente fibroblastos, con algunos histiocitos y células plasmáticas.

TABLA II
Incidencia de tumores benignos en los animales tratados con DMH según su localización

TUMORES BENIGNOS	SEXO	CIEGO		COLON		RECTO		TOTAL	
		N.º(*)	%	N.º(*)	%	N.º(*)	%	N.º(*)	%
POLIPO MICROADENOMATOSO	Machos	-	-	-	-	1 (1)	3,33	1 (1)	3,33
	Hembras	-	-	-	-	-	-	-	-
ADENOMA TUBULAR	Machos	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hembras	-	-	-	-	1 (1)	2,70	1 (1)	2,70
CISTOADENOMA TUBULAR	Machos	-	-	1 (1)	3,33	-	-	1 (1)	3,33
	Hembras	-	-	-	-	-	-	-	-
FIBROMA	Machos	-	-	1 (1)	3,33	-	-	1 (1)	3,33
	Hembras	-	-	1 (1)	2,70	-	-	1 (1)	2,70

N.º = Número de tumores.

(*) = Número de animales con tumores respecto del total (machos, n = 30; hembras, n = 37).

% = Porcentaje de animales con tumores benignos respecto al total de animales (machos, n = 30; hembras, n = 37).

Igualmente describimos la inducción de un cistoadenoma tubular a nivel del colon ascendente, constituido por glándulas tubulares, hipercrómicas, con ausencia de células mucosas y luz irregular, en ocasiones dilatada formando microquistes (Foto 3).

En cambio, en los tumores malignos sí observamos una notable incidencia del carcinoma espinocelular en las márgenes del ano, tanto en machos como en hembras, seguido del carcinoma mucinoso, localizado en ciego y colon ascendente y del adenocarcinoma, a nivel del colon descendente y recto en los machos y localizado siempre en colon descendente en las hembras (Tabla III).

TABLA III
Incidencia de los tumores malignos en los animales tratados con DMH según su localización.

TUMORES MALIGNOS	SEXO	CIEGO		COLON		COLON ASCENDENTE		COLON TRANSVERSO		COLON DESCENDENTE		RECTO		TOTAL	
		N.º(*)	%	N.º(*)	%	N.º(*)	%	N.º(*)	%	N.º(*)	%	N.º(*)	%	N.º(*)	%
CARCINOMA MUCINOSO	Machos	1 (1)	3,33	12 (10)	33,33	-	-	-	-	-	-	-	-	13 (11)	36,66
	Hembras	1 (1)	2,70	2 (2)	5,41	2 (2)	5,41	-	-	-	-	-	-	3 (3)	8,11
ADENOCARCINOMA	Machos	-	-	3 (3)	10,00	-	-	-	-	3 (3)	10,00	5 (4)	13,33	8 (7)	23,32
	Hembras	-	-	3 (3)	8,11	-	-	-	-	3 (3)	8,11	-	-	3 (3)	8,11
ADENOCARCINOMA ESPINOCELULAR	Machos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	Hembras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (1)	2,70	1 (1)	2,70
CARCINOMA ESPINOCELULAR	Machos	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14 (14)	46,66	14 (14)	46,66
	Hembras	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6 (6)	16,21	6 (6)	16,21

N.º = Número de tumores.

(*) = Número de animales afectados respecto del total (machos, n = 30; hembras, n = 37).

% = Porcentaje de animales afectados respecto del total de la muestra (machos, n = 30; hembras, n = 37).

Describimos 3 variedades distintas de carcinoma mucinoso: diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado, destacando el diferenciado en los machos (61'54% del total de carcinomas mucinosos) y con el mismo porcentaje de las tres variedades en las hembras. Este tipo de tumor se caracteriza por presentarse como un engrosamiento de la pared intestinal, ofreciendo la serosa un aspecto típico en "racimo de uvas" debido a la presencia de quistes de pared muy fina, transparentes, conteniendo una sustancia mucosa. Microscópicamente se observaban glándulas de neoformación, la mayoría de ellas ectásicas, conteniendo en su luz células descamadas y mucina PAS +, que infiltraban la pared e incluso llegaban a sobrepasar la serosa (Foto 4). En algunos tumores, los más indiferenciados, la luz de los quistes presentaba abundantes células en anillo de sello, globosas, muy pleomórficas, con una vacuola única, ópticamente vacía, ocupando prácticamente la totalidad del citoplasma (Foto 5).

En cuanto a las variedades de adenocarcinoma, en los machos el 75% eran tubulares, el 12'5% vellosos y el 12'5% túbulo-vellosos, mientras que en las hembras todos eran tubulares. Algunos de estos tumores fueron un hallazgo microscópico, pero la mayoría se observaban macroscópicamente en forma de placa, ligeramente prominente sobre la mucosa, con una superficie lisa o musgosa (Foto 6). Microscópicamente estaban constituidos por la proliferación de glándulas de neoformación de carácter tubular o vellosos, las cuales tras romper la muscular de la mucosa, infiltraban la submucosa y muy frecuentemente las placas de Peyer (Foto 7).

Asimismo diagnosticamos 3 variedades de carcinoma espinocelular: hiperqueratoblástico, paraqueratoblástico y aqueratoblástico, siendo el hiperqueratoblástico mayoritario en ambos sexos, con un 83'34% en las hembras y un 78'57% en los machos, respecto al total de carcinomas espinocelulares, seguido del paraqueratoblástico (16'66% en las hembras y 14'29% en los machos) y aqueratoblástico, ausente en las hembras y presente en el 7'14% de los casos en machos.

Macroscópicamente las 3 variedades presentaban un aspecto muy similar, localizados en las márgenes del ano, con forma de coliflor y superficie dura y costrosa, sobre todo en el hiperqueratoblástico, en muchas ocasiones ulcerada (Foto 8). Microscópicamente, proliferan las células del estrato espinoso en forma de nidos o cordones, rompiendo la membrana basal del epitelio e invadiendo la dermis y tejidos pararectales.

En la variedad de carcinoma espinocelular hiperqueratoblástico, se observaba gran cantidad de queratina entre las papilas de crecimiento tumoral, así como abundancia de globos córneos, estructuras redondeadas localizadas en la dermis, constituidas por capas concéntricas de células neoplásicas que sufren un proceso de queratinización en su parte central (Foto 9). Con el microscopio electrónico observamos que este tumor estaba constituido por células poligonales, de núcleo irregular, ligeramente alargado, con nucleolo evidente y cromatina parietonuclear en grumos gruesos. En el citoplasma destacaba la abundancia de polirribosomas, retículo endoplasmático rugoso y la presencia de mitocondrias gigantes. Las células neoplásicas se mantenían unidas entre sí por un elevado número de desmosomas (Foto 10). En ocasiones estas células se aplanaban manteniendo sus puntos de unión, para constituir capas concéntricas alrededor de un núcleo central de células desprendidas y material amorfo poco electrodensos, lo que representaba la imagen de globos córneos observados con el microscopio óptico (Foto 11).

En la variedad de carcinoma espinocelular paraqueratoblástico se observan globos paraqueratósicos, constituidos también por capas concéntricas de células planas, pero que no han sufrido queratinización, con lo cual todas las células presentan un núcleo visible (Foto 12).

En el carcinoma espinocelular aqueratoblástico, existe un patrón de crecimiento macizo e infiltrante, con ausencia de queratina y centros de queratinización (Foto 13).

El carcinoma espinocelular fue el primer tumor maligno observado en esta experiencia, en un macho sacrificado 11 semanas después de la última dosis de DMH. El carcinoma mucinoso se observó por primera vez en un macho sacrificado 17 semanas después de la última inyección de DMH. A nivel de recto en un macho sacrificado 23 semanas después de la última dosis de DMH observamos el primer adenocarcinoma.

DISCUSION

En el ciego de los animales tratados con DMH se diagnosticaron 2 carcinomas mucinosos bien diferenciados, uno en un macho y otro en una hembra, lo que representó el 2'56% y 6'67% respectivamente del total de tumores encontrados en el intestino grueso. Otros autores²⁰, observaron una incidencia mayor (7'2%) a nivel del ciego.

En líneas generales nuestros resultados no coinciden con los obtenidos por la mayoría de los autores consultados^{33,36,40}, quienes utilizando la misma vía de administración en diferentes estirpes de ratones, señalan la ausencia no solo de tumores, sino de cualquier otra alteración estructural del ciego. Por el contrario, otros²⁵ han observado frecuentes tumores localizados en el ciego tras la administración de DMH.

Nuestra incidencia de tumores a nivel de ciego en el ratón es inferior al 17,4%¹ y 20%⁶ observado en ratas.

Respecto a la acción de la DMH sobre el colon, describimos en nuestros resultados dos tipos histológicos de tumores malignos: el carcinoma mucinoso y el adenocarcinoma. Es importante señalar que la totalidad de los tumores mucinosos estaban localizados en el colon ascendente.

Los efectos crónicos producidos por esta sustancia se traducen en el desarrollo de tumores malignos a nivel del colon. Respecto a los tipos de tumores estamos de acuerdo con la clasificación que establecen otros autores¹⁹, si bien nosotros no hemos encontrado ningún carcinoma constituido exclusivamente por células en anillo de sello.

En cuanto a la localización de los tumores, nuestras observaciones coinciden en señalar la presencia de adenocarcinomas en colon descendente y con un tiempo de aparición entre 26-30 semanas después de la última dosis de DMH^{2,15}, en cambio otros¹⁶ señalan el desarrollo de adenocarcinomas entre las 12 y 18 semanas después de la última inyección subcutánea de DMH, datos todos ellos obtenidos en la rata.

Igualmente, coincidimos en cuanto a las características histológicas de los tumores malignos inducidos por la DMH, si bien establecen una gradación de malignidad, referida al carácter infiltrante del tumor y al grado de desdiferenciación glandular³². En nuestros resultados no hemos establecido ningún tipo de gradación de malignidad, al considerar que ésta tiene un carácter eminentemente pronóstico.

En cuanto a la frecuencia de presentación de tumores en el colon, nosotros hemos obtenido una incidencia del 43'59% en machos y 40% en hembras, respecto al total de tumores inducidos por la DMH, cifras próximas a las obtenidas por otros autores¹¹, quienes utilizando la rata y el ratón, obtienen en el ratón un 63'3% de tumores de colon en machos y un 44'1% en hembras. Nuestras cifras son muy superiores al 3%¹² y 9.7%³¹ observadas también en ratón, y a las obtenidas en ratones Swiss³⁷, con una incidencia del 14% y 15% en machos y hembras, respectivamente. En cambio, en ratones hembra C57Bl/6J se han obtenido cifras del 77%³⁹. Asimismo, nuestra incidencia es superior al 25% obtenido en ratas hembra Wistar³⁰ y al 26% en ratas macho Fisher-344¹³, si bien otros autores han observado en la rata, una incidencia de tumores de colon del 58.8%³⁸, 64.7%¹⁵, 76%²² y 88%¹⁷, cifras superiores a las obtenidas por nosotros.

En nuestros resultados a nivel del colon ascendente tan solo observamos carcinomas mucinosos, mientras que en el colon descendente, el tipo de tumor fue exclusivamente el adenocarcinoma. Asimismo, se ha dado prioridad a la localización del carcinoma mucinoso a nivel del colon ascendente^{8,20}.

Dentro del apartado de tumores benignos inducidos por la DMH observamos la existencia de un cistoadenoma en un macho y dos fibromas, uno en un macho y otro en una hembra. En la revisión bibliográfica que hemos realizado se cita el desarrollo de adenomas consecutivos a los efectos crónicos de la DMH^{21,25}, sin embargo, ninguno se refiere al hallazgo de fibromas.

En cuanto a los tumores localizados en el recto, en general nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por otros autores^{20,37}, quienes están de acuerdo en considerar al adenocarcinoma como el tumor más frecuente inducido por la DMH. Sin embargo, ninguno de los autores consultados establece diferencias respecto al sexo. En nuestro caso, los 5 adenocarcinomas observados en el recto correspondieron a machos.

Como tumores benignos a nivel del recto observamos un pólipo adenomatoso en un macho y un adenoma tubular en una hembra. La presencia de pólipos adenomatosos es señalada prácticamente por todos aquellos autores que han realizado experiencias semejantes a la nuestra, sin embargo, nosotros hemos observado con alguna frecuencia en un mismo animal, pólipos con carcinoma "in situ" y alguna de estas lesiones junto a adenomas tubulares. Esto, no concuerda con las manifestaciones de otros autores²¹, quienes corroboran la teoría de que los carcinomas experimentales inducidos por la DMH a nivel del intestino grueso, surgen "de novo", aseverando que antes de la formación de un tumor glandular maligno, no hay formación de tejido neoplásico benigno (adenomas). Nosotros aceptamos en principio que el carcinoma de intestino grueso, inducido por la administración de DMH, lo es desde su comienzo, es decir, que surge "de novo", pero también creemos que con más frecuencia de lo que se piensa, se origina a partir de un pólipo, cuya evolución de la benignidad a la malignidad depende de varios factores.

Por último y a nivel de las márgenes del ano y tejidos pararectales, describimos 14 carcinomas espinocelulares en otros tantos ratones machos, lo que representó el 46'66% del total de machos de la muestra y 6 tumores de las mismas características en 6 hembras (16'21%).

Entre los autores consultados, muchos admiten la existencia de carcinomas de células escamosas en recto^{23,36,37,40}, concretamente aseveran³⁶ que este tipo de tumor se origina a partir de la unión del epitelio escamoso y columnar en el orificio anal. Nosotros hemos descrito en el recto un tumor de estas características, que hemos denominado carcinoma adenoescamoso, puesto que creemos se produce tras la metaplasia escamosa del epitelio glandular.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BANSAL, R.B.; RHOADS, E.J. y BANSAL, S.C. (1978). Effects of diet on colon carcinogenesis and the immune system in rats treated with 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Res.*, **38**: 3293-3303.
- 2) BARKLA, D.H. y TUTTON, P.J.M. (1977). Surface changes in the descending colon of rats treated with dimethylhydrazine. *Cancer Res.*, **37**: 262-271.
- 3) BOFFA, C.L.; GRUSS, J.R. y ALLFREY, G.V. (1982). Aberrant and nonrandom methylation of chromosomal DNA-binding proteins of colonic epithelial cells by 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Res.*, **42**: 382-388.
- 4) BOLOGNESI, C. y BOFFA, C.L. (1986). Correlation between incidence of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinomas and DNA damage in six genetically different mouse strains. *Cancer Lett.*, **30** (1): 91-95.

- 5) BOLOGNESI, C.; MARIANI, M.R. y BOFFA, C.L. (1988). Target tissue DNA damage in inbred mouse strains with different susceptibility to the colon carcinogen 1,2-dimethylhydrazine. *Carcinogenesis*, **9** (8): 1347-1350.
- 6) CALDERISI, N.R. y FREEMAN, J.H. (1984). Differential effects of surgical suture materials in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat intestinal neoplasia. *Cancer Res.*, **44**: 2827-2830.
- 7) CARLSON, D. y SHANK, C.R. (1981). In vivo kinetics of O 6-methylguanine and 7-methylguanine formation and persistence in DNA of rats treated with symmetrical dimethylhydrazine. *Cancer Res.*, **41**: 3967-3972.
- 8) CELIK, C.; MITTELMAN, A.; PAOLINI, N.S.; LEWIS, D. y EVANS, J.T. (1981). Effects of 1,2-symmetrical dimethylhydrazine on jejuno-colic transposition in Sprague-Dawley rats. *Cancer Res.*, **41**: 2908-2911.
- 9) COOPER, K.H.; BUECHELER, J. y KLEIHUES, P. (1978). DNA alkylation in mice with genetically different susceptibility to 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis. *Cancer Res.*, **38**: 3063-3065.
- 10) COUCH, D.B.; GINGERICH, J.D., STUART, E. y HEDDLE, J.A. (1986). Induction of sister chromatid exchanges in murine colonic tissue. *Environ. Mutagen.*, **8** (4): 579-587.
- 11) CSUKA, O. y SUGAR, J. (1984). Examination of 1,2-dimethylhydrazine induced carcinogenesis: a histological and histochemical study. *Libri Oncol.*, **13** (3-4): 149-154.
- 12) CHESTER, J.F., GAISSERT, H.A., ROSS, J.S., MALT, R.A. y WEITZMAN, S.A. (1989). Colonic cancer induced by 1,2-dimethylhydrazine: promotion by experimental colitis. *Br. J. Cancer*, **59** (5): 704-705.
- 13) DANIEL, F.B., DEANGELO, A.B., STOBBER, J.A., PEREIRA, M.A. y OLSON, G.R. (1989). Chloroform inhibition of 1,2-dimethylhydrazine-induced gastrointestinal tract tumors in the Fisher 344 rat. *Fundam. Appl. Toxicol.*, **13** (1): 40-45.
- 14) FIALA, E.S. (1977). Investigations into the metabolism and mode of action of the colon carcinogens 1,2-dimethylhydrazine and azoxymethane. *Cancer*, **40**: 2436-2445.
- 15) GLAUERT, P.H. y WEEKS, A.J. (1989). Dose- and time-response of colon carcinogenesis in Fisher-344 rats after a single dose of 1,2-dimethylhydrazine. *Toxicol. Lett.*, **48** (3): 283-287.
- 16) HALLINE, G.A., DUDEJA, K.P. y BRASITUS, A.T. (1989). 1,2-dimethylhydrazine-induced alterations in N-acetylspermidine levels and spermidine N-acetyltransferase activity in rat colonic mucosa. *Cancer Res.*, **49**: 633-638.
- 17) HEITMAN, W.D., ORD, A.V., HUNTER, E.K. y CAMERON, L.I. (1989). Effect of dietary cellulose on cell proliferation and progression of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Res.*, **49**: 5581-5585.
- 18) LEWIS, G.J. y SWENBERG, A.J. (1982). Effect of 1,2-dimethylhydrazine and diethylnitrosamine on cell replication and unscheduled DNA synthesis in target and nontarget cell populations in rat liver following chronic administration. *Cancer Res.*, **42**: 89-92.
- 19) MARTIN, M.S.; MARTIN, F.; MICHIELS, R.; BASTIEN, H.; JUSTRABO, E.; BORDES, M. y VIRY, B. (1973). An experimental model for cancer of the colon and rectum. Intestinal carcinoma induced in the rat by 1,2-DMH. *Digestion*, **8**: 22-34.
- 20) MASKENS, A.P. (1976). Histogenesis and growth pattern of 1,2-dimethylhydrazine-induced rat colon adenocarcinoma. *Cancer Res.*, **36**: 1585-1592.
- 21) MASKENS, A.P. y DUJARDIN-LOITS, R.M. (1981). Experimental adenomas and carcinomas of the large intestine behave as distinct entities. Most carcinomas arise de novo in the flat mucosa. *Cancer*, **47**: 81-89.
- 22) NAPALKOV, N.P., MIKHEEV, A.M. y BLINOVA, G.A. (1990). The modifying effect of changes associated with pregnancy on carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats. *Eksp. Onkol.*, **12** (6): 37-40.
- 23) NYCE, J.W.; MAGEE, P.N.; HARD, G.C. y SCHWARTZ, A.G. (1984). Inhibition of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis in BALB/c mice by dehydroepiandrosterone. *Carcinogenesis*, **5** (1): 57-62.
- 24) PETZOLD, G.L. y SWENBERG, A.J. (1978). Detection of DNA damage induced in vivo following exposure of rats to carcinogens. *Cancer Res.*, **38**: 1589-1594.

- 25) POZHARISSKI, K.M. (1975). Morphology and morphogenesis of experimental epithelial tumors of the intestine. *J. Natl Cancer Inst.*, **54**: 1115-1135.
- 26) POZHARISSKI, K.M.; DUSHKIN, V.A. y PODOPRIGORA, G.I. (1977). The role of the microbial flora in the induction of intestinal tumors in rats. *Oncology*, **78**: 1175-1177.
- 27) POZHARISSKI, K.M.; LIKHACHEV, A.J.; KLIHASHEVSKI, V.F. y SHAPOSHNIKOV, J.D. (1979). Experimental intestinal cancer research with special reference to human pathology. *Adv. Cancer Res.*, **30**: 164-237.
- 28) PROUGH, R.A. y MOLONEY, S.J. (1985). Hydrazines. En *Bioactivation of foreign compounds*. Academic Press, Inc.: 433-449.
- 29) ROGERS, K.J. y PEGG, A.E. (1977). Formation of O 6-methylguanine by alkylation of rat liver, colon and kidney DNA following administration of 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Res.*, **37**: 4082-4087.
- 30) SENIOR, P.V.; SUNTER, J.P.; APPLETON, D.R. y WATSON, A.J. (1984). Are there diurnal fluctuations in crypt length and crypt cell birth rate in the intestines of normal and carcinogen-treated rats?. *J. Anat.*, **139** (3): 513-523.
- 31) STCLAIR, H.W., BILLINGS, C.P., CAREW, A.I., KELLER-MCGANDY, C., NEWBERNE, P. y KENNEDY, P.A. (1990). Suppression of dimethylhydrazine-induced carcinogenesis in mice by dietary addition of the Bowman-Birk protease inhibitor. *Cancer Res.*, **50**: 580-586.
- 32) SUNTER, J.P.; HULL, D.L.; APPLETON, D.R. y WATSON, A.J. (1980). Cell proliferation of colonic neoplasms in dimethylhydrazine-treated rats. *Br. J. Cancer*, **42**: 95-101.
- 33) SUNTER, J.P.; APPLETON, D.R. y WATSON, A.J. (1981). Acute changes occurring in the intestinal mucosae of rats given a single injection of 1,2-dimethylhydrazine. *Virchows Arch. B Cell Pathol.*, **36**: 47-57.
- 34) SWENBERG, J.A.; COOPER, H.K.; BUCHELER, J. y KLEIHUES, P. (1979). 1,2 - Dimethylhydrazine - induced methylation of DNA bases in various rat organs and the effect of pretreatment with disulfiram. *Cancer Res.*, **39**: 465-467.
- 35) TACCHI-BEDFORD, A.M.; WHYMAN, G.D. y MCLEAN, A.E.M. (1988). DNA alkylation by 1,2-dimethylhydrazine in the rat large intestine and liver: influence of diet and enzyme induction. *Toxicology*, **50** (2): 181-191.
- 36) THURNHERR, N.; DESCHNER, E.E.; STONEHILL, E.H. y LIPKIN, M. (1973). Induction of adenocarcinomas of the colon in mice by weekly injections of 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Res.*, **33**: 940-945.
- 37) TOTH, B. (1984). Effect of metamucil on tumour formation by 1,2-dimethylhydrazine dyhydrochloride in mice. *Fd Chem. Toxicol.*, **22** (7): 573-578.
- 38) WANG, J., WANG, J. y WANG, CH. (1987). Colonic cancer induced by 1,2- dimethylhydrazine (DMH) in rats after partial colectomy. *Zhonghua Zhongliu Zazhi*, **9** (3): 193-195.
- 39) WARGOVICH, M.J. (1987). Diallyl sulfide, a flavor component of garlic (*Allium sativum*), inhibits dimethylhydrazine-induced colon cancer. *Carcinogenesis*, **8** (3): 487-489.
- 40) WEITZ, H.; KIRSCHENEDER, C.; WIEBECKE, B. y EDER, M. (1984). The effect of cholecystectomy on the induction of colorectal tumors in mice by 1,2-dimethylhydrazine. *Res. Exp. Med.*, **184**: 59-65.
- 41) ZHU, Q., WANG, Y., SUN, H. y FU, SH. (1991). Short-term assay of colon carcinogen-induction of micronuclei and apoptosis by dimethylhydrazine in the mouse colon crypt cells. *Zhonghua Zhongliu Zazhi*, **13** (3): 171-173.

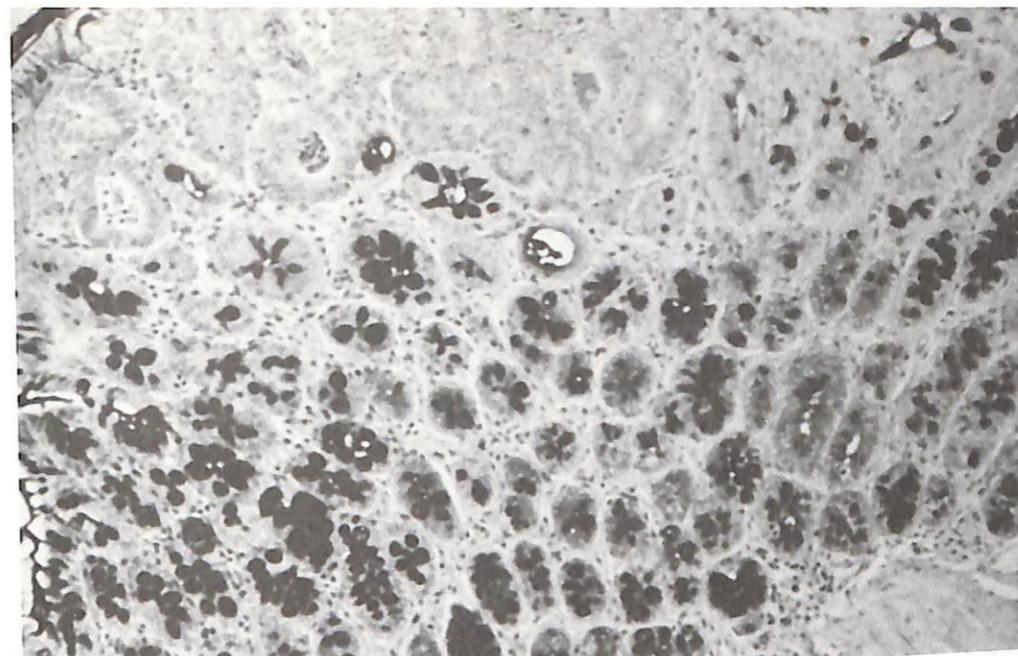


FOTO 1.- Carcinoma "in situ" en colon descendente. Van Gieson-PAS-Azul Alcian. Ob.10X.

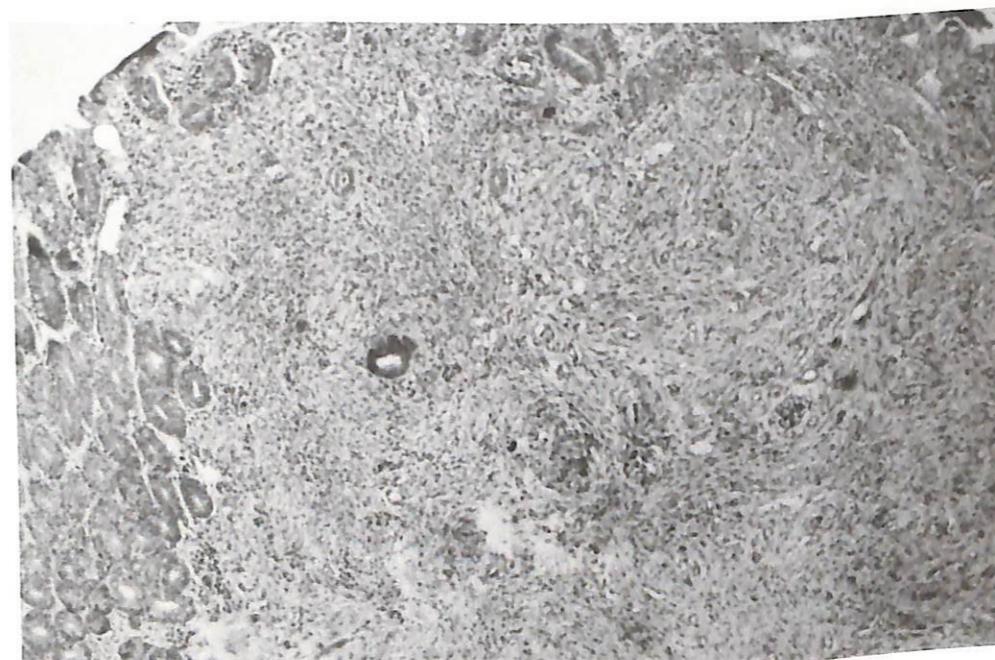


FOTO 2.- Fibroma a nivel del colon ascendente. H-E. Ob.10X.

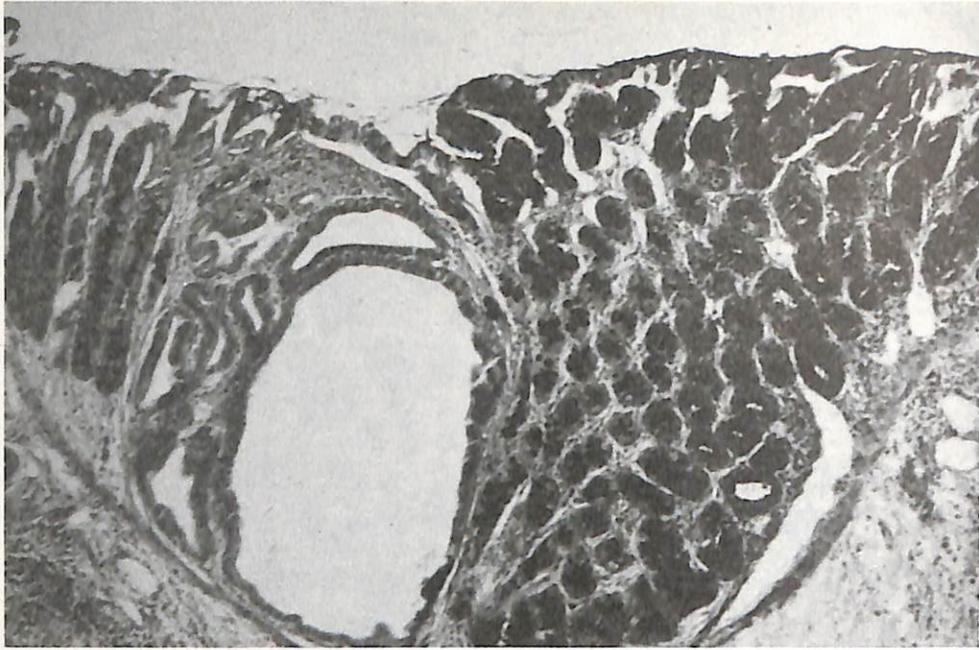


FOTO 3.- Cistoadenoma en colon ascendente. PAS-Hematoxilina. Ob.10X.

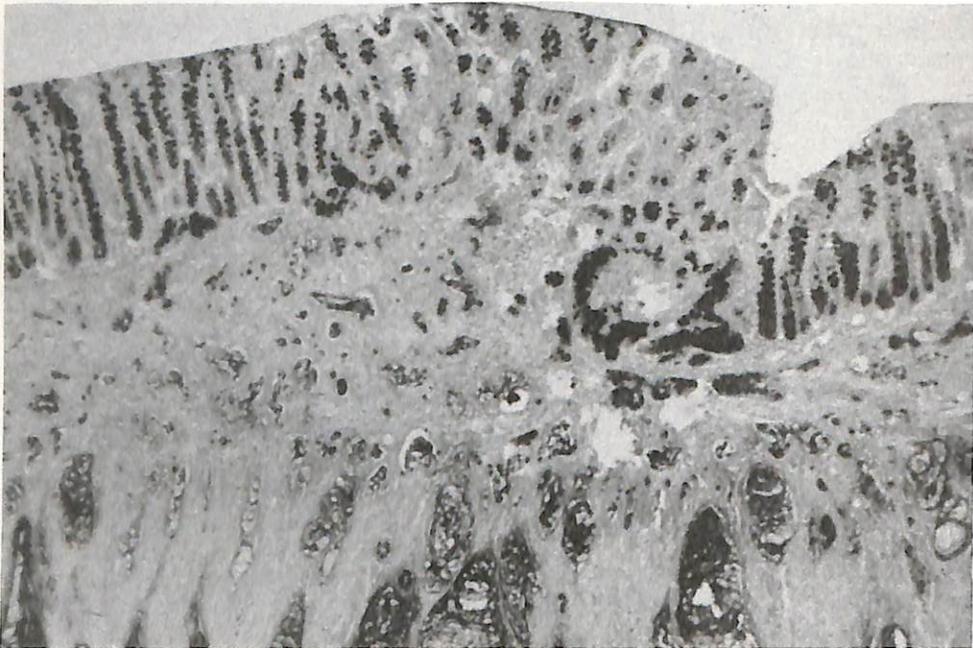


FOTO 4.- Carcinoma mucinoso en colon ascendente. PAS-Hematoxilina. Ob.4X.

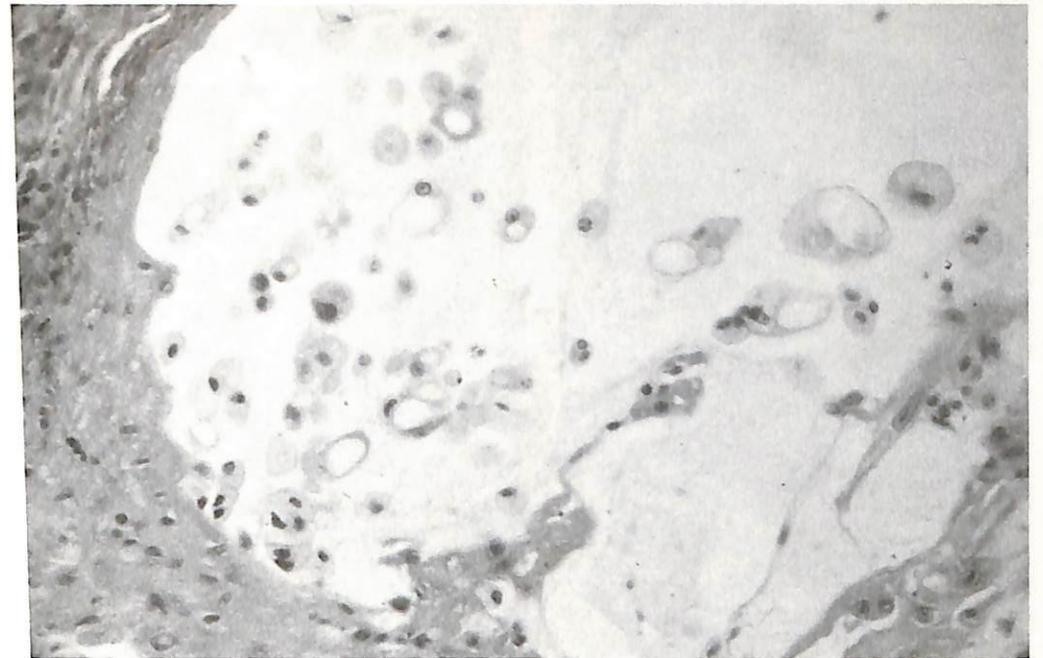


FOTO 5.- Células en anillo de sello en un carcinoma mucinoso indiferenciado. Van Gieson. Ob.25X.

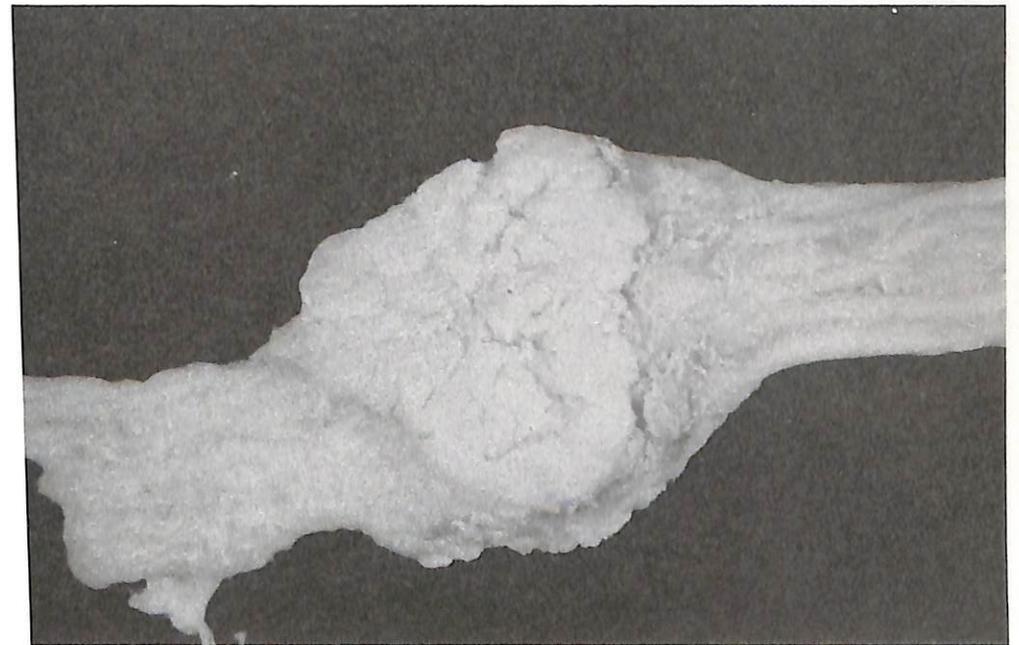


FOTO 6.- Aspecto macroscópico de un adenocarcinoma a nivel de colon descendente.

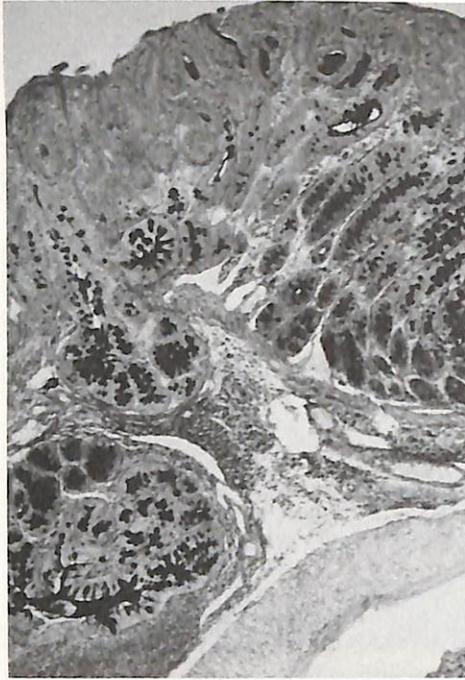


FOTO 7.- Adenocarcinoma tubular infiltrando una placa de Peyer en recto. Van Gieson-PAS-Azul Alcian. Ob.4X.



FOTO 9.- Carcinoma espinocelular hiperqueratoblástico. Van Gieson-PAS-Azul Alcian. Ob.4X.

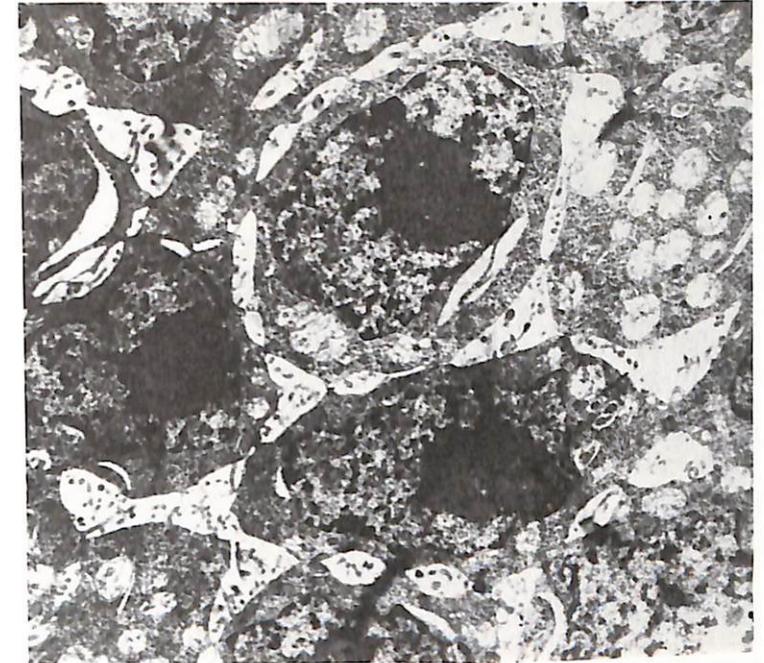


FOTO 10.- Ultraestructura de las células pertenecientes a un carcinoma espinocelular. 32400X.

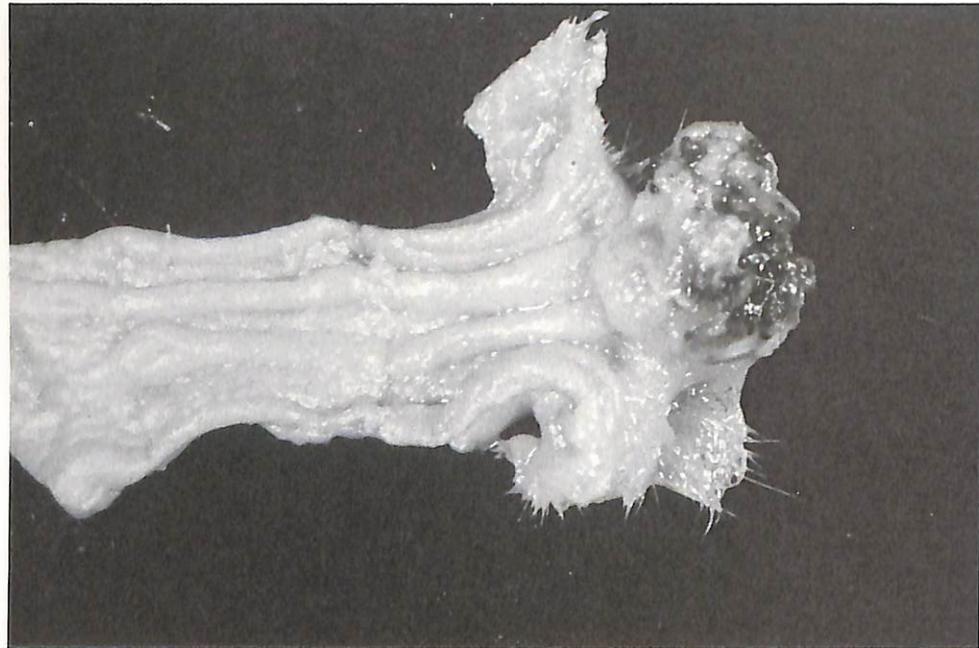


FOTO 8.- Aspecto macroscópico de un carcinoma espinocelular en las márgenes del ano.



FOTO 11.- Globo córneo en un carcinoma espinocelular hiperqueratoblástico. 25200X.

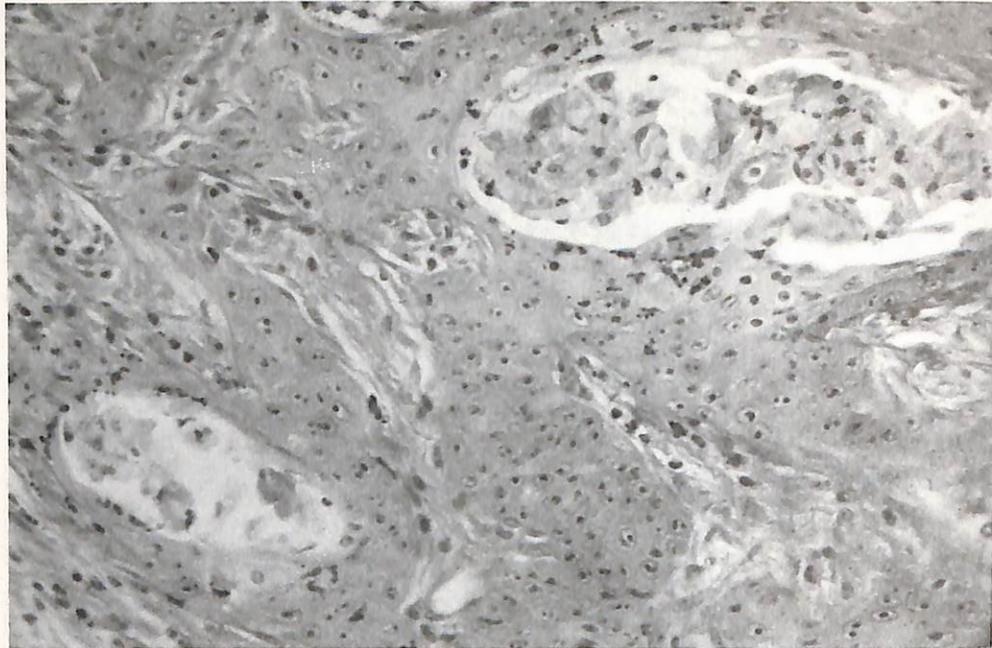


FOTO 12.- Aspecto microscópico de un carcinoma espinocelular paraqueratoblástico. Van Gieson. Ob.25X.

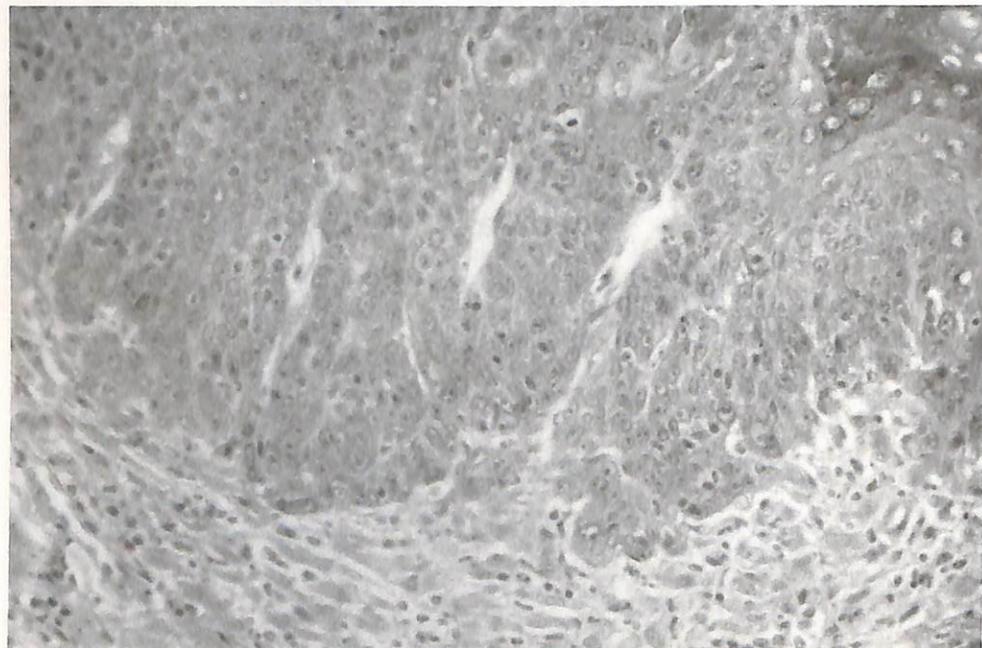


FOTO 13.- Aspecto microscópico de un carcinoma espinocelular aqueratoblástico. H-E. Ob.25X.

ACUMULACION Y CAPTACION PULMONAR DE CLORPROMAZINA EN EL CONEJO

(UPTAKE AND ACCUMULATION OF CHLORPROMAZINE BY RABBIT LUNG)

J.J. García,*
M. Sierra,*
M.J. Díez,*
y M.T. Terán*

Palabras clave: clorpromazina, conejo, captación pulmonar.
Key word: chlorpromazine, rabbit, pulmonary uptake.

RESUMEN

En este trabajo se estudia la influencia del pulmón en la disposición de la clorpromazina en el conejo, utilizando para ello el coeficiente de extracción pulmonar. La clorpromazina fue administrada a dosis de 7,5 y 10 mg/kg por vía intraarterial y por vía intravenosa. El coeficiente de extracción pulmonar fue de 0,929 y 0,811 para la dosis de 7,5 y 10 mg/kg respectivamente, lo que indica que en el conejo existe una alta captación pulmonar para este fármaco.

SUMMARY

We have evaluated the relative contribution of the lung in the *in vivo* disposition of chlorpromazine in rabbit by determining the extraction pulmonary coefficient. For that, we administered chlorpromazine intra-arterially and intravenously in dosages of 7.5 and 10 mg/kg to rabbits. The extraction pulmonary coefficient was 0.929 and 0.811 for doses of 7.5 and 10 mg /kg respectively. This fact indicates an high uptake of chlorpromazine by rabbit lung.

* Dpto. de Fisiología, Farmacología y Toxicología. Universidad de León.
An. Fac. Vet. León. 1991, 37, 105-109