

# REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA

Director: C. JIMENEZ DIAZ. Secretarios: J. DE PAZ y F. VIVANCO

Redacción y Administración: Antonio Maura, 13. Madrid. Teléfono 22 18 29

Editorial Científico-Médica

TOMO XXXIV

31 DE JULIO DE 1949

NUM. 2

## REVISIONES DE CONJUNTO

### CARACTEROLOGÍA DE LA CELULA NEOPLÁSICA

J. M. POSSE.

Médico del Hospital Civil. Bilbao.

#### INTRODUCCIÓN.

En el mes de agosto del año pasado escribimos un trabajo monográfico en el que hacíamos el estudio de los caracteres de las células neoplásicas así como las ventajas e inconvenientes de los diversos métodos de diagnóstico del cáncer, métodos cruentos y métodos incruentos, punción biópsica y biopsia quirúrgica, técnicas histológicas y técnicas citológicas; no es ahora nuestra finalidad repetir estos comentarios, sino más bien hacer una exposición ordenada y al mismo tiempo didáctica de los caracteres que nos permiten llegar a la identificación de una célula como neoplásica; por lo tanto, procuraremos dejar a un lado toda cita bibliográfica y hacer un trabajo no original, sino práctico.

#### EXAMEN CITOLÓGICO. TÉCNICA. PRECAUCIONES.

La identificación de las células neoplásicas no es siempre fácil y depende de la observación de los caracteres de la propia célula; las dificultades se acumulan cuando se emplea una técnica descuidada, pues de ésta dependen no pocas causas de error de interpretación, mientras que, por el contrario, una técnica meticulosa facilita la clara observación de los caracteres citológicos.

Cuando se trata de investigar las células neoplásicas en productos obtenidos por punción aspiradora, es necesario guardar ciertas precauciones en el momento de llevar a cabo la punción; ésta puede intervenir modificando la propia morfología celular; en primer lugar, todo el material con el cual se realiza la punción debe de estar totalmente seco, sin el más mínimo resto de agua, pues ésta actúa sobre las estructuras celulares (por medio de la presión

osmótica) alterándolas visiblemente; el modo mejor de conseguir esto es teniendo tanto la jeringa como las agujas previamente esterilizadas por calor seco; la esterilización por ebullición no es conveniente; si se hace, se debe de procurar eliminar toda el agua, recurriendo al lavado del material con solución salina isotónica estéril.

Una vez que se ha practicado la punción y se extrae el material objeto de examen, se debe de tener en cuenta que dicho material se coagula con relativa rapidez, sobre todo si se trata de pulpa medular o ganglionar; por esto, con la mayor rapidez posible se procede a realizar varias extensiones; también con unas pinzas finas se cogen las partículas más groseras y se hacen varias impresiones de las mismas en portaobjetos, las cuales nos darán una idea más aproximada de las relaciones que entre las células existen; los trozos de tejido se introducirán cuidadosamente (sin aplastarlos, pues ello alteraría la morfología tisular) en un tubo con solución salina isotónica estéril para más tarde ser introducidos en formol o hacer si se desea nuevos exámenes citológicos.

Hay que guardar ciertas reglas al hacer las extensiones; éstas deben de ser finas, pero no excesivamente finas; se sigue la misma técnica que se emplea en hematología, pues si se hace colocando el material por delante del portaobjetos que se desliza, se obtendrán muchas células deterioradas y deformadas, incluso algunas totalmente destrozadas; las extensiones no se deben de hacer triturando el material entre dos portas, a no ser que no tengamos otro recurso; fácilmente se comprenderá que con esta técnica el examen citológico nos proporcionará muchas dificultades para la identificación de las células neoplásicas y también muchos errores.

Si, por el contrario, se procede lentamente en la confección de los frotis, el material obtenido se habrá coagulado y las extensiones serán pobres en células, ya que éstas quedan englobadas entre las masas de la fibrina. En el tubo de solución salina en que se han introducido los trozos groseros de tejido veremos que las partes utilizables aparecen en el fondo, mientras que la grasa y coágulos están flotando en la superficie.

Si lo que se trata es de hacer extensiones de líquidos patológicos, líquido pleural o ascítico, debemos de tener en cuenta que dichos líquidos son por lo general ricos en albúmina, en especial fibrina, por lo cual no es raro que coagulen con relativa rapidez y a veces en masa; otras veces la coagulación se traduce en una fina red de fibrina que engloba entre sus mallas los elementos celulares; esta coagulación repercute en los exámenes citológicos; el número de células es notablemente menor y algunas veces no se aprecian casi células libres, por lo cual es necesario recurrir a la agitación del líquido para conseguir que se desprendan algunas, procediendo luego a la centrifugación del líquido para la concentración de estos elementos.

El mejor procedimiento es hacer el examen citológico antes de que el líquido se coagule, es decir, rápidamente; si el clínico cree que el líquido llegara a manos del analista pasado un tiempo relativamente largo, debe de remitirlo de la siguiente forma: un tubo con líquido solo y otro tubo que contenga la cantidad suficiente de oxalato potásico que impida la coagulación sin alterar la isotonia del líquido, pues si existiese un exceso la desviación de esta isotonia repercutiría en la alteración de la morfología de las células; en este tubo la cantidad de células sería la real y sería también en el que se deben de hacer las extensiones.

Existe otro motivo fundamental por el cual recomendamos hacer el examen citológico con toda rapidez; este motivo no se debe a defectos de técnica, sino a que las células se alteran con relativa facilidad y se ven pasadas unas horas con signos degenerativos tanto en el protoplasma como en el núcleo; estos fenómenos son debidos a fenómenos de citolisis y proteólisis, los cuales, dada la actividad específica de las células neoplásicas, son mucho más rápidos en ellas que en las células normales.

Los líquidos deben de ser examinados rápidamente por otro motivo, y es que dada la gran riqueza albuminoidea de estos líquidos orgánicos constituyen un excelente medio nutritivo para toda clase de gérmenes, por lo cual no es raro apreciar, pasadas veinticuatro o cuarenta y ocho horas, la contaminación del líquido con la consiguiente alteración de las células por las toxinas desarrolladas en el curso del metabolismo bacteriano. En resumen, los exámenes citológicos deben de ser practicados lo más rápidamente posible.

Existe otro punto sobre el que vamos a decir dos palabras: los líquidos, tanto ascíticos como pleurales suelen ser, cuando se trata de exudados cancerosos, muy ricos en albúmina; son, por lo general, más ricos en albúmina que los exudados simplemente inflamatorios; algunos investigadores hacen las extensiones tomando con una pipeta el sedimento centrifugado; pero de esta forma es indudable que se lleva al portaobjetos mucho líquido, el cual una vez seco y más tarde fijado constituye una fina película, que se tiñe intensamente por los colorantes, dificultando en grado sumo el examen citológico, que a veces es prácticamente imposible de realizar incluso diferenciando la coloración con alcohol o con ácidos diluidos; por este motivo, cuando nosotros estudiamos la citología de los exudados orgánicos, hacemos una intensa centrifugación; después, escurremos todo lo posible el líquido, invirtiendo el tubo durante un rato de modo que podemos decir que el sedimento está constituido exclusivamente por las células.

Si los líquidos son intensamente hemorrágicos, la

presencia de gran número de hematíes puede dificultar el examen citológico; por eso, si la presencia de sangre es muy acusada, mezclamos una parte de líquido con diez veces su volumen de una solución acuosa de ácido acético en la proporción de dos de ácido por cien de agua; luego se procede a la centrifugación y más adelante al lavado del sedimento con solución salina isotónica; luego se hacen extensiones con el sedimento, en el cual sólo se encontrarán las células neoplásicas y los leucocitos así como toda clase de células nucleadas; los glóbulos rojos han desaparecido; sin embargo, algunas veces las células aparecen ligeramente alteradas por el tratamiento y las manipulaciones sufridas, por lo cual recomendamos que siempre se hagan también extensiones del líquido sin tratamiento previo.

También la técnica de coloración influye en los resultados finales; nosotros utilizamos casi sistemáticamente para la coloración de las extensiones, sean éstas procedentes de materiales obtenidos por punición de órganos, médula ósea, ganglio linfático o del propio tumor o de líquidos patológicos, las coloraciones hematológicas; en los últimos tiempos empleamos con preferencia el colorante Wright, que preparamos según fórmula original americana, y con el cual tenemos la ventaja de obtener resultados bastante constantes con relativa rapidez, pues toda la técnica de coloración dura cinco minutos; la única precaución que hay que tomar con el colorante de Wright es en el primer tiempo, correspondiente a la fijación, ya que si la cantidad de colorante es escasa se evapora el alcohol, dando lugar a la formación de precipitados irreversibles.

La cantidad de colorante a emplear depende de la cantidad de células que se han de teñir; esto lo hemos visto numerosas veces al hacer tinciones de pulpa ganglionar o medular, pues con diluciones adecuadas para extensiones de sangre periférica se obtenían coloraciones insuficientes; otro tanto ocurre con las extensiones de exudados celulares, y por ello recomendamos que en estos casos se utilicen concentraciones algo mayores que las habituales o bien prolongar el tiempo de coloración.

A veces es conveniente hacer una coloración controlada de tiempo en tiempo por examen al microscopio con pequeño aumento, pero por regla general esto no es necesario.

Algunos investigadores prefieren la coloración de las extensiones por métodos de hematoxilina, eosina; nosotros hemos empleado alguna vez hematoxilina férrica de Weigert, pero sus resultados nos han parecido inferiores a los que se obtienen con los colorantes hematológicos; sin embargo, los investigadores MARTIN y ELLIS siguen la siguiente técnica:

1. Secado a la llama.
2. Alcohol de 95°... 60 segundos.
3. Agua ..... 60 "
4. Hematoxilina .... 60 "
5. Agua ..... 60 "
6. Eosina ..... 30 a 60 segundos.
7. Alcohol de 95°... 30 a 60 "
8. Xilol fenicado.... 30 a 60 "
9. Xilol ..... 30 a 60 "
10. Montaje en bálsamo de Canadá.

Como se ve, la duración total de la coloración es de seis minutos, poco más o menos; la coloración con la hematoxilina se controla por medio del microscopio; si se juzga que es insuficiente, se puede prolongar hasta obtener la intensidad deseada.

Muchos investigadores prefieren, al igual que nos

otros, los métodos derivados de la técnica de Romanowsky; algunos recomiendan secar las extensiones a la temperatura ambiente sin fijar a la llama, pues esto alteraría las estructuras celulares. MARTIN y ELLIS, acabamos de ver cómo emplean el secado a la llama y luego la fijación por el alcohol obteniendo buenos resultados; nosotros creemos que, efectivamente, un calor excesivo perjudica y altera las estructuras celulares. Nosotros, en nuestras investigaciones, teñimos de primera intención con el colorante de Wright o con el colorante de Giemsa; generalmente con esta coloración pueden apreciarse todos los detalles de estructura con toda claridad; recurrimos a coloraciones especiales si el caso lo requiere: grasas, mucina, etc.

Recomendamos que en todo examen citológico antes de practicar las extensiones se haga un examen previo en fresco en preparaciones sin teñir colocadas entre porta y cubre; este primer examen nos dará una idea del número de células, de su tamaño, forma y alteraciones de ellas, y sobre todo nos mostrará la presencia de inclusiones, de pigmentos, grasas, etc.; este examen se hará con pequeño aumento y posteriormente con aumentos más elevados, incluso con objetivo de inmersión; desde luego, el examen en fresco no puede darnos nunca resultados definitivos, debiendo de completarse con el examen de preparaciones coloreadas.

El examen microscópico de las extensiones teñidas se debe de hacer con cierto método; en primer lugar, se hará un reconocimiento general de las extensiones con pequeño aumento, siguiendo un orden, y de esta forma recorrer toda la preparación sin repetir ningún campo; este examen nos mostrará si las células están uniformemente repartidas o aparecen formando agrupaciones celulares, las cuales permiten alguna vez que podamos darnos una idea de la arquitectura tumoral; las células aisladas ostentan con mayor detalle las estructuras y los caracteres que nos han de permitir hacer el diagnóstico de célula neoplásica.

Los otros exámenes citológicos que podemos practicar son algo más complejos; el más sencillo de todos, aunque todavía poco extendido, ya que requiere un instrumental adecuado, es el examen por medio del microscopio de contraste llamado de fases; esta técnica requiere que los cortes histológicos sean muy finos, de un espesor inferior a las 10 micras, lo cual es muy difícil obtener por congelación, sobre todo en un tejido sin fijación previa; por ello, la mayoría de las veces se recurre al examen del exudado obtenido por la expresión del tumor mezclado con líquido de Tyrode; cuando se trata de investigar las células neoplásicas en un líquido pleural o ascítico, entonces basta poner una gota de líquido entre porta y cubre; si el tumor es de consistencia dura, se recurre al raspado del mismo; es, por lo tanto, un método citológico en el cual el examen es en fresco.

Con esta técnica se observan perfectamente el núcleo y la membrana nuclear, aunque peor que con las técnicas de coloración; el protoplasma y su estructura se ve perfectamente; el carácter que mejor se aprecia es el nucleolo, que constituye el dato más importante para el diagnóstico de célula maligna.

ALBERTINI señala como característica de las células tumorales lo que él llama "inconstancia del citoplasma"; esta inconstancia no es otra cosa que el conjunto de caracteres que diferencia la célula neoplásica de la normal, a saber:

1. Forma exterior.
2. Límite del protoplasma.
3. Falta de cohesión entre las células tumorales.
4. Disminución de la cohesión entre el núcleo y el protoplasma.
5. Variabilidad de la estructura interna.

La importancia de estos caracteres varía de unos casos a otros; es de gran valor, y al mismo tiempo el más frecuente, las variaciones de la forma exterior, la variabilidad de la estructura interna y las alteraciones del núcleo, sobre todo las alteraciones de la falta de cohesión entre el núcleo y el protoplasma y entre las células entre sí, se traduce en la gran cantidad de células desprendidas por el lavado o la expresión del tumor, dato éste que ya nos indica un cierto grado de atipia, pues cuanto más normal es un tejido menos células se desprenden, llegando a ser casi nulas en los tejidos normales; la pérdida de cohesión del núcleo y el protoplasma se traduce en las fases iniciales en un proceso de vacuolización protoplasmática, que más tarde llega a la total liberación del núcleo, la cual parece que es la máxima expresión de atipia.

Este método tiene notables ventajas, entre las que sobresalen la rapidez y la sencillez; las células son examinadas sin fijación ni coloración previa, por lo cual sus caracteres son más fielmente reflejados. Tiene, no obstante, algún inconveniente, y el mayor de todos es que no se aprecian las imágenes mitóticas, las cuales tienen un gran valor en el diagnóstico tumoral.

Sólo nos queda por hablar de los métodos histológicos; los métodos de coloración rápidos por medio de las técnicas de impregnación por sales de plata después de fijación por formol caliente son muy conocidos, pero tienen el inconveniente de que alteran las estructuras celulares; los métodos histológicos habituales son los mejores y son también los más utilizados.

Cuando los trozos de tejidos son pequeños, por ejemplo, los que se obtienen por medio de la punción biopsica, se pueden cortar incluso siguiendo un procedimiento de inclusión en un espacio de tiempo relativamente breve; a título informativo vamos a insertar la técnica que emplean MARTIN y ELLIS para hacer la inclusión en parafina:

- |  |             |
|--|-------------|
| 1. Formol al 10 por 100.....                     | 10 minutos. |
| 2. Alcohol de 95, dos cambios, cada uno de ..... | 10 "        |
| 3. Xilol, dos cambios, cada uno de.....          | 30 "        |
| 4. Parafina, dos cambios, cada uno de...         | 30 "        |
| 5. Corte y coloración.                           |             |

La coloración se practica por el método de hematoxilina eosina de los autores antes citados o por otro cualquiera; en total, se hace una coloración siguiendo la técnica de inclusión en parafina en un período de tiempo aproximado de tres horas.

Cada día se aplican más los métodos citológicos a extensiones de tejidos y productos de raspados del mismo; por el contrario, los métodos histológicos aplicados a líquidos patológicos son poco usados; a título informativo vamos a recordar el método de Mandlebaum, el cual ha sido propugnado por GOLDMAN; esta técnica se practica del modo siguiente: el líquido se coloca en un frasco Erlenmeyer de tamaño grande (líquido ascítico o pleural), se le deja en reposo durante toda la noche en la nevera o en una caja con hielo, se decanta el líquido que sobrada y el sedimento es centrifugado durante veinte

minutos en un tubo de centrífuga de 50 c. c. a una velocidad moderada, se decanta de nuevo el líquido y el sedimento es mezclado con formol al 1/10 o líquido de Zenker; esta fijación dura veinticuatro horas, procediéndose después a la deshidratación por los diversos alcoholes, xilol y por último incluyendo en parafina.

HELWIG utiliza una técnica diferente para el examen de células neoplásicas en los líquidos orgánicos. En primer lugar, añade inmediatamente formol en cantidad suficiente para hacer una dilución del líquido fijador del 4 por 100; la adición inmediata del formol previene el desarrollo bacteriano y el establecimiento de procesos degenerativos de las células. En segundo lugar, el líquido, una vez mezclado con el fijador, es centrifugado.

Nosotros no tenemos experiencia de estos métodos; sin embargo, los citados autores, en especial GOLDMAN, los han utilizado en gran escala; ZEMANNSKY encuentra resultados positivos en un 60 por 100 de casos de líquidos pleurales en una comunicación sobre 25 casos de carcinoma pulmonar; GOLDMAN, en un 20 por 100 de sus casos, encuentra células neoplásicas utilizando la técnica descrita.

Por último, vamos a recordar ciertas técnicas especiales. Nos referimos a los métodos de Papanicolaou y de Shorr para coloración de células de los exudados vaginales y empleados en la identificación de las células tumorales de los citados exudados; estas técnicas han sido empleadas en la búsqueda de células neoplásicas en los espertos por WOLNER y McDONALD, encontrando un 80 por 100 de casos positivos; también DAUT y McDONALD utilizan esta técnica en los casos de tumoraciones malignas de las vías urinarias, encontrando casi un 50 por 100 de resultados positivos.

Las técnicas de Papanicolaou y de Shorr tienen las siguientes ventajas: Primera, las células epiteliales y los eritrocitos son más transparentes, y por lo mismo las células neoplásicas son más fáciles de identificar; segunda, la acidofilia oscila entre el rojo y el naranja, mientras que las células basófilas son de color verde o azul verdoso; tercera, las células y los fragmentos de tejidos embebidos en sangre toman un color anaranjado o verde anaranjado, lo cual permite la fácil identificación de la sangre.

Nosotros, en la práctica, no hemos encontrado grandes ventajas con este método; cierto que en los exudados vaginales y también en los espertos resulta muy difícil la identificación de las células neoplásicas debido a la gran riqueza de células epiteliales, leucocitos y bacterias; con estos métodos es verdad que resaltan más fácilmente las células basófilas, y entre ellas las células neoplásicas; pero por otro lado se aprecian con mucho menor detalle los caracteres de malignidad de la célula que cuando se las estudia teñidas por los habituales métodos hematológicos.

Existen otros muchos métodos de coloración, pero todos ellos son variantes de los descritos; así, el método de Duggeon consiste en una coloración por hematoxilina, en que el esperto se tinte sin fijación previa.

Para terminar, queremos recordar que el punto de mayor importancia en un examen citológico es la meticulosidad de la técnica empleada, ya que los mayores detalles se obtienen con técnicas bien practicadas y los errores y dificultades con técnicas descuidadas o mal realizadas. Ahora bien, este punto de la identificación de las células neoplásicas es uno de los que requiere de manera más necesaria una

gran experiencia, pues fácilmente se comprenderá que no se puede pedir a nadie que nos encuentre células neoplásicas en un esperto o en un líquido orgánico si previamente no las ha conocido detalladamente, y este conocimiento y esta experiencia requieren la práctica repetida de los exámenes citológicos en estrecha colaboración del clínico y el his-topatólogo.

#### CARACTERES DE LAS CÉLULAS NEOPLÁSICAS.

Hace unos años empezamos la escritura de un trabajo sobre citología hematológica, dedicado al que se inicia en los estudios de la sangre; se describían los corpúsculos de la sangre de un modo bastante original, fijando la atención en todos y en cada uno de sus caracteres; se hacía constar que esta minuciosidad de detalles no es necesaria para aquel que posee una relativa experiencia, pues ésta le concede ya una cierta autoridad y confianza que le permite la identificación y clasificación exacta de las células; sin embargo, no pocas veces, incluso el más avezado hematólogo o citólogo, se ve perplejo y no sabe qué diagnóstico hacer ni qué calificativo dar a determinada célula.

Vamos a tratar en este capítulo de los caracteres de las células cancerosas cuando las observamos aisladas en un líquido orgánico o en un material extraído por punción.

En primer lugar, hemos de manifestar que pocas veces se puede llegar al diagnóstico de la naturaleza histológica del tumor por el examen citológico, y fácilmente se comprenderá ya que no se observan las mutuas relaciones celulares (células neoplásicas en mutuo contacto o separadas por tejido intersticial), relaciones entre las células tumorales y el estroma, clase y aspecto histológico de éste, etc.; en una palabra, se observan las células con una forma diferente a la que tienen como parte integrante de la neoplasia, cosa que se explica fácilmente, pues al faltar las mutuas y recíprocas presiones de unas a otras y mostrarse la célula libre flotando en un líquido en el cual la presión está uniformemente repartida por toda la superficie, la membrana tiende a tomar la forma esférica; otra causa de posible error interpretativo es el empleo habitualmente de técnicas de coloración diferentes en los frotis de las que corrientemente se emplean en técnica histológica.

Pero no es todo dificultad en los exámenes citológicos; algunas veces los caracteres de atipia son más claramente visibles en las células aisladas que cuando se examinan los cortes histológicos: los exámenes citológicos presentan la gran ventaja de que son fáciles de repetir cuantas veces se juzgue necesario.

En las líneas que siguen vamos a tratar de describir los caracteres de las células neoplásicas tal como se ven en las extensiones teñidas por los colorantes panópticos, que son los que nosotros hemos usado; al describir los caracteres citológicos lo haremos siguiendo un orden riguroso, que esquemáticamente es el siguiente:

#### *Caracteres generales de la célula:*

- Tamaño.
- Forma.
- Contorno.
- Color.

*Caracteres del protoplasma:*

Cantidad.  
Aspecto.  
Color.

Granulaciones: Tamaño. Forma. Aspecto. Color. Número.

Inclusiones: Tamaño. Forma. Aspecto. Color. Número.

*Caracteres del núcleo:*

Tamaño.  
Forma.  
Contorno.  
Aspecto.  
Color.  
Número.  
Situación.  
Nucleolos.  
Mitosis.

*Caracteres generales de las células neoplásicas.*

**Tamaño.**—Cuando hablamos de tamaño nos referimos al volumen celular; como se sabe, este carácter es constante en condiciones de normalidad para cada órgano o tejido de la economía, de tal manera que una célula renal del hombre tiene sensiblemente el mismo tamaño que la célula renal del caballo, del perro o del ratón; por lo tanto, el tamaño de un órgano no depende del tamaño de las células que lo integran, sino del número de las mismas; el tamaño celular es constante (ley de Driesch de la magnitud celular constante).

La célula tumoral, como elemento anárquico que es, violenta esta ley; ya no es posible hablar de tamaño constante; precisamente en las fases iniciales de las neoplasias encontramos una manifiesta desigualdad celular que llama la atención, la cual, junto con otros caracteres de las células, hace que el histopatólogo sospeche de un proceso neoplásico en sus comienzos; desde luego, este momento es uno de los más difíciles de diagnosticar, pues en estas condiciones no es posible todavía establecer un diagnóstico de cáncer; aunque por otra parte tampoco se puede mantener un diagnóstico de normalidad, no es posible el decir con toda seguridad dónde acaba la normalidad y dónde empieza el crecimiento neoplásico. A esta desigualdad del tamaño de las células, superior a la desigualdad que normalmente se observa, se le da el nombre de anisocitosis y es un carácter de las células neoplásicas.

Ahora bien, se observa también anisocitosis en otros procesos y en general siempre que existe una hiperactividad celular, sobre todo si es de tipo regenerativo (el cáncer es un proceso exuberante); así, vemos con mucha frecuencia anisocitosis de los eritrocitos como respuesta de una eritropoyesis exagerada, se ve manifiesta anisocitosis de los leucocitos (anisoleucosis) en los procesos infecciosos agudos, pulmonía, por ejemplo, de modo que podemos admitir la anisocitosis patológica (ya que existe una anisocitosis normal o fisiológica) como expresión de una exagerada hiperactividad; si esta anisocitosis llega a límites insospechados, sobre todo en tejidos y órganos en que habitualmente se encuentra una gran monotonía celular, podemos sospechar se trata de un proceso neoplásico: en toda nuestra documentación gráfica se aprecia claramente la anisocitosis de las células neoplásicas.

Pero se puede considerar el tamaño de las células tumorales de un modo absoluto, no de modo re-

lativo en cuanto existe una diferencia entre unas células tumorales que son grandes con otras células tumorales que son pequeñas en el mismo tejido, sino que podemos hablar unas veces de células tumorales grandes y otras de células tumorales pequeñas.

En los exudados orgánicos y en los productos de punción de órganos se pueden ver los dos tipos de células; ROHR y HEGGLIN encuentran al hacer punciones de médula ósea en metástasis óseas las células cancerosas de tamaño grande en los adenocarcinomas y las de tipo pequeño en los carcinomas simples y especialmente en el cáncer bronquial. KIENLE admite seis tipos de células tumorales; generalmente las células cancerosas son grandes. FORTEZA dice que suelen ser diez veces más grandes que un leucocito; nosotros las hemos visto siempre de tamaños muy grandes y a veces gigantescos (véase nuestra documentación gráfica y compárenselas con el tamaño de un linfocito); algunos autores admiten que las células sarcomatosas suelen ser pequeñas menos en el caso de los sarcomas polimorfos; este carácter del tamaño de la célula tumoral no es decisivo: lo más sospechoso es la intensa y marcada anisocitosis de las células neoplásicas en conjunto.

**Forma.**—Cuando hablamos de forma nos referimos a la forma con que apreciamos las células en las preparaciones histológicas teñidas y en nuestro caso particular en las extensiones; ya se comprenderá que la forma de las células vistas con estas técnicas no es la real, sino una imagen alterada por los reactivos y referida a un solo plano, el de la preparación; de aquí la conveniencia del examen en fresco, en el cual permitimos a las células pequeños desplazamientos, podremos observarlas en toda su superficie y darnos una idea de su forma esférica, cúbica, plana, etc.; sin embargo, este estudio no es de gran interés general en citología y menos en cancerología; ya decíamos al principio cómo en el examen de las células de los líquidos orgánicos (pleural, ascítico y en los materiales de órganos, más en los primeros) se nos aparecen las células como circulares, o mejor dicho, esféricas, al cesar las presiones mutuas de unas células neoplásicas con otras, así como a la falta del soporte del estroma; las células están libres y flotan en un medio isotónico que no las deforma, pero que actúa con igual presión en todos los puntos de la membrana celular, por lo cual las células neoplásicas aparecen en los exudados de contorno circular, aunque según veremos en los párrafos siguientes este aspecto se modifica no pocas veces.

Pero la razón expuesta no es la única por la cual las células neoplásicas y en general toda célula aislada (no todas, pues alguna tiene su forma peculiar, verbigracia, el espermatozoide) afectan la forma esférica; la célula germinal, el óvulo, es esférica; la célula esquemática del histólogo, es esférica también; sin embargo, esta forma se pierde según se establece la diferenciación celular y por la influencia del medio ambiente; las células neoplásicas pierden su definida diferenciación, o mejor aún, retroceden y se hacen indiferenciadas (desdiferenciación), por lo cual adquieren propiedades de elementos ancestrales y entre estos caracteres recobran la forma esférica de toda célula indiferenciada.

Existe un punto relacionado con el fisiologismo celular y la forma: se refiere a la polaridad de la célula; se admite como "eje orgánico" de toda célula la línea imaginaria que une el centriolo con el centro del núcleo; todos los componentes del citoplasma estarían dispuestos alrededor de este eje; en

cada extremo de este hipotético eje se pueden colocar los dos polos de la célula, lo cual es muy evidente cuando ambos polos poseen actividades funcionales diferentes (las células epiteliales y las glandulares presentan de un modo muy evidente este carácter de polaridad); se llama polo secretor al polo activo; este eje orgánico es de notable interés cuan-

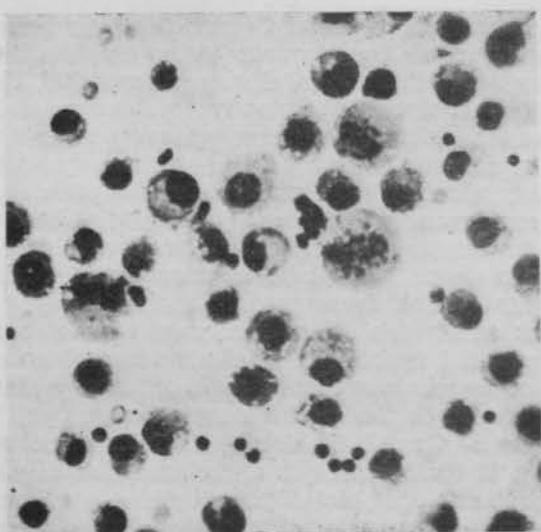


Fig. 1.—Microfotografía de un campo de un exudado pleural en un caso de carcinoma pulmonar. Se aprecia el tamaño grande de las células neoplásicas, la degeneración lipídica del protoplasma, la anisocitosis y la anisocromia de las mismas. En el campo se ven tres mitosis totalmente irregulares.

do la célula se divide por mitosis; en estos casos el eje pasa por los dos centriolos y el plano de la placa ecuatorial es perpendicular a él cuando la célula adquiere caracteres neoplásicos; sufre también la pérdida de esta facultad regulada y ordenadora y las mitosis se efectúan sin un sentido de la polaridad celular en direcciones totalmente anárquicas o bien en varios sentidos sin guardar relación alguna con el eje orgánico.

Esta cualidad de la pérdida y desorientación de la polaridad de las células neoplásicas es un carácter que claramente no lo podemos apreciar cuando examinamos las células aisladas, siendo por el contrario una prueba de la mayor importancia en los exámenes histopatológicos. Cuando tratemos de las mitosis volveremos sobre este tema, de la mayor importancia para el diagnóstico.

Pero la célula neoplásica sufre también una alteración de su polaridad funcional; así, en un tumor epitelial el polo activo no se orienta en el sentido normal creciendo desde la capa basal hacia el sitio que tiene que cubrir; en el crecimiento tumoral neoplásico la generatriz da lugar a células por ambos lados, introduciendo brotes celulares en los tejidos que se encuentran debajo de la basal y dando lugar a la formación de secuestros; de esta forma aparecen estructuras cónicas en pleno tumor o actividades glandulares cuyas secreciones son totalmente patológicas cuando se trata de neoplasias de células glandulares.

Estas características que acabamos de citar referentes a la alteración de la polaridad son muy importantes en los exámenes histopatológicos y constituyen quizás el dato más característico del carácter neoplásico de una tumoración.

Las alteraciones de la forma celular considerada

en reposo son datos de gran valor para el diagnóstico de célula neoplásica; sin embargo, lo más importante es la existencia simultáneamente de formas diferentes; creemos nosotros que esta desigualdad de formas (anisomorfia) ha sido mal interpretada, pues las células neoplásicas vistas aisladas, en un líquido orgánico, por ejemplo, aparecen constantemente esféricas, sobre todo cuando hacemos un examen en estado fresco, por lo cual esta anisomorfia, que juzgan algunos de tantísimo valor, se refiere más bien a los núcleos que a la forma de las células en su totalidad; en los cortes histológicos, por el contrario, es cierto que se aprecian alteraciones de la forma, cosa lógica, como consecuencia de la total anarquía del crecimiento neoplásico.

De modo que creemos poder afirmar que las células neoplásicas, cuando las observamos aisladas y libres en un líquido como es el pleural, por ejemplo, son constantemente esféricas; otra cosa ocurre cuando estudiamos las células en la masa del tejido, pudiéndose apreciar diferentes formas; lo mismo pasa en las extensiones de exudados, en los que podemos ver cómo una gran cantidad de células neoplásicas se nos ofrecen con formas irregulares, diríamos mejor, de contorno irregular, tema al que ahora vamos a referirnos.

**Contorno.**—Establecemos una separación entre contorno y forma; a primera vista, parece que se trata de un mismo carácter, pero no es así; es evidente que una célula de forma circular tiene un contorno circular, y en este caso forma y contorno son una misma cosa; nosotros, cuando hablamos de contorno, lo hacemos refiriéndonos a un carácter especial del mismo: admitimos un contorno regular y un contorno irregular; ahora se comprenderá cómo una célula esférica de contorno regular no es lo mismo

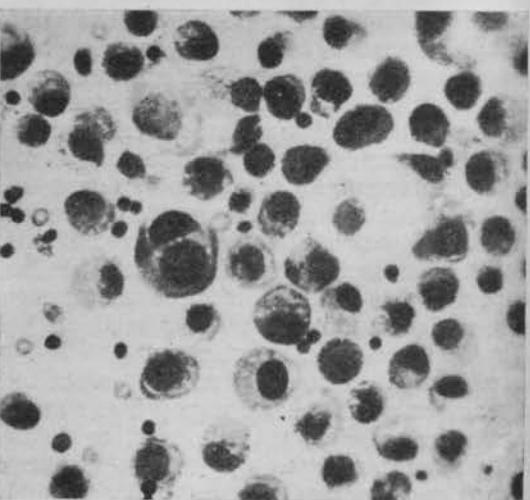


Fig. 2.—Pertenece esta microfotografía al mismo caso de figura 1. Se ve en el centro una gran célula hiperbasilar con un núcleo en división directa; a la derecha, una célula con protoplasma hialino y un núcleo pequeño; se aprecia de modo manifiesto la anisocitosis así como la anisocromia entre los protoplasmas y los núcleos; tanto en ésta como en la microfotografía 1 se puede apreciar el tamaño de las células neoplásicas por comparación con los linfocitos, que son los corpúsculos más pequeños.

que una célula esférica, pero de contorno irregular. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que esta separación es artificial, puesto que la mayoría de las veces se refiere a imágenes artificiales, es decir, que se producen en el curso y como consecuencia de nuestras técnicas de coloración.

Las células tumorales se observan en las extensiones de material extraído por punción, unas veces con contorno regular y otras con contorno irregular; no es raro ver células en las cuales el protoplasma es tan delicado que no se consigue ver en las extensiones teñidas, apareciendo las células como núcleos desnudos; estos núcleos son habitualmente de una estructura muy fina y en ellos se aprecian con todo detalle todos los caracteres de malignidad, sobre todo los nucleolos son claramente visibles; otras veces se aprecia el protoplasma casi imperceptiblemente y no se puede precisar los límites del mismo; en esta clase de células no se puede hablar con propiedad de contorno.

Otras veces se observan conglomerados de células o agrupaciones celulares que no sabemos cómo interpretar, pues aparecen como una serie de núcleos, 5, 6, 10 ó más, con típico aspecto neoplásico próximos unos de otros, y en los cuales no se puede establecer una limitación exacta entre una célula y cada una de las demás, puesto que el protoplasma no está precisado; ante este aspecto, no sabe uno si inclinarse por la idea de que se trata de una célula multinucleada, o sea, una célula neoplásica de aspecto sincitial por varias células neoplásicas agrupadas, en las cuales las maniobras de extensión han determinado por la fragilidad del protoplasma la forma (en conjunto) que hemos descrito; nuestra opinión es que se trata de esta última hipótesis.

Algunas células tumorales las hemos visto de contorno perfectamente precisado, unas veces circular y otras de contorno indefinido, pero con irregularidades a modo de prolongaciones; algunas de estas células, casi siempre grandes y algunas veces protoplasma hiperbasiófilo, nos recuerdan a los mieloblastos patológicos (paramieloblastos) que se ven en ciertos procesos hematológicos (leucemias agudas), los cuales también presentan prolongaciones e irregularidades del contorno de tipo pseudopoide; este carácter nos indica una fragilidad extrema del protoplasma y de la membrana limitante.

Esta fragilidad protoplasmática determina estas irregularidades del contorno que las consideramos como una característica propia de toda célula joven, indiferenciada; las células tumorales que tienen esta delicadeza protoplasmática de que hablamos ostentan por lo general un núcleo esponjoso fino y delicado en el cual es claramente visible su estructura.

Resumiendo, las células cancerosas podemos observarlas con los siguientes aspectos: 1) Células de contorno regular y forma esférica, redonda o más o menos redondeada. 2) Células de contorno definido, redondas o no, con prolongaciones pseudopoideas. 3) Células aisladas de contorno impreciso, irregular. 4) Células de aspecto plasmoidal con protoplasma poco preciso; y 5) Células en las que no se aprecia protoplasma, que podemos considerar más bien como núcleos neoplásicos desnudos.

#### *Caracteres del protoplasma.*

La materia viva, la esencia de la vida celular, radica en el protoplasma; en él se realizan todos los actos propios del ser vivo: asimilación, desasimilación, crecimiento, etc., por lo cual el estudio del protoplasma es fundamental; nosotros lo haremos siguiendo el esquema anteriormente expuesto.

**Cantidad.**—Cuando hablamos de cantidad de pro-

toplasmá nos referimos más bien que a la cantidad absoluta a la cantidad relativa que encierra cada célula, y que en esencia depende de la relación entre el tamaño de la célula y el tamaño de núcleo, es decir, lo que se llama habitualmente relación núcleo-plasmática (R. HERTWIG, 1903); es regla general que una célula pequeña presenta núcleo pequeño y una célula grande núcleo grande; por lo tanto, la relación proporcional entre el núcleo y el

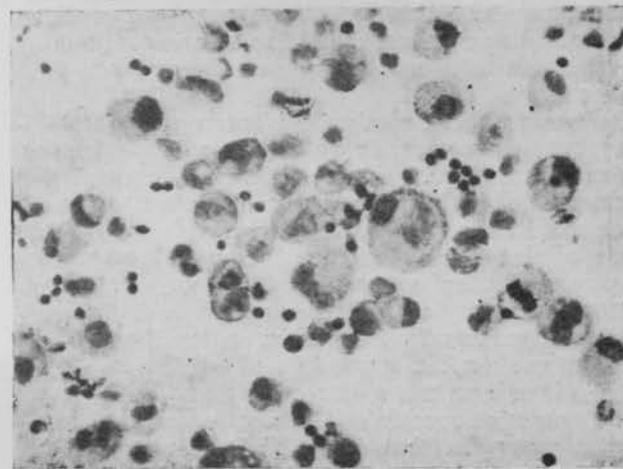


Fig. 3.—Esta microfotografía pertenece a un líquido ascítico consecutivo a una carcinosis peritoneal; puede verse cómo la mayoría de las células son neoplásicas, ya que sólo se ven algunos linfocitos; la atipia es patente, anisocitosis, núcleos monstruosos y de coloraciones diversas, células con varios núcleos; en el centro, a la izquierda, una división directa; a la derecha, una mitosis en fase de monoaster; en la parte inferior izquierda, una mitosis en fase de diaster.

toplasmá se mantiene constante; esta relación se expresa por la fórmula volumen nuclear-volumen protoplasmático; recuérdese que el volumen protoplasmático es igual al volumen celular menos el volumen nuclear; entiéndase, no obstante, que cuando decimos volumen protoplasmático nos referimos al protoplasma celular activo, viviente, de modo que si una célula está aumentada en su tamaño por inclusiones de grasa o de otras sustancias inertes éstas no intervienen, y así podemos ver cómo estas células siguen con un núcleo sensiblemente igual al que tenían antes de experimentar el aumento del volumen por la presencia de sustancias extrañas.

Normalmente la cantidad relativa de protoplasma aumenta conforme la célula madura; esto lo podemos ver de manera clara en las células sanguíneas; la preponderancia del núcleo sobre el protoplasma es típica de las células jóvenes, inmaduras; así, el mieloblasto tiene un núcleo mayor proporcionalmente que el mielocito: la relación núcleo-plasmática es mayor; en la serie linfocitos, vemos un hecho semejante: los linfocitos foliculares (jóvenes) con poco protoplasma y los linfocitos funcionales con protoplasma relativamente mayor, células perfectamente diferenciadas y definidas en su función.

Se admite que el desequilibrio constante de la relación núcleo plasmática en favor del protoplasma es un factor definitivo de la senectud celular, pues se considera a estas células incapacitadas para dividirse.

De todo lo expuesto podemos sacar como consecuencia que la célula neoplásica, anárquica en todas sus actividades, y por otro lado con signos claros

de indiferenciación que se traducen en intensa capacidad divisional y de crecimiento, tendrá lógicamente una relación núcleo plasmática desviada en favor del núcleo, es decir, la cantidad de protoplasma es relativamente escasa; efectivamente, se comprueba en un gran número de células neoplásicas esta característica, aunque tampoco son raras las células en las cuales los procesos alterativos del protoplasma y las inclusiones paraplasmáticas predominan comunicando a la célula un aspecto en el que a primera vista parece que el protoplasma es muy abundante; sin embargo, en realidad no es así: se ven algunas células en que casi todo el protoplasma está ocupado por una gigantesca gota de grasa.

Se ven también células evidentemente neoplásicas, pero que a pesar de su carácter de malignidad podemos considerarlas como diferenciadas: en ellas predomina el protoplasma sobre el núcleo; estas células resultan a veces muy difíciles de identificar como células tumorales: por lo general estas formas celulares, así como las células tumorales con protoplasma muy alterado por procesos degenerativos, son mucho más frecuentes en los líquidos orgánicos que en los productos obtenidos por punición de la misma masa tumoral.

*Aspecto y coloración.*—El protoplasma está constituido, según los partidarios de la teoría reticular, por una parte aparentemente filamentosa, espongioplasma, de Leydig y Hanstein, y otra parte menos diferenciada y más fluida que baña, por así decirlo, las mallas de retículo: es el jugo celular, hialoplasma de Leydig, pero para nosotros es de más interés que independientemente de la teoría admitida (granular, reticular, filamentosa); se admite una parte coloreable que se llama cromoplasma, el cual está integrado morfoquímicamente por dos clases de sustancias: una, basiplastina, afín de los colorantes básicos, y otra, oxiplastina, de carácter acidófilo; la proporción entre estas dos sustancias varía según la edad de la célula y su actividad; está demostrado que en las primeras fases de la vida celular predominia la basiplastina, por lo cual la célula se tiñe intensamente por los colorantes básicos, es decir, de color azul intenso con las coloraciones derivadas de los métodos de Romanovsky; más adelante la basiplastina va desapareciendo, siendo sustituida por la oxiplastina; por lo tanto, la célula tendrá su protoplasma por los colorantes acidófilos; es un hecho plenamente demostrado que la juventud de la célula corre parejas con la basifilia del protoplasma; sin embargo, esta regla tiene algunas excepciones: verbigracia, las células reticulares poseen un protoplasma ligeramente basifílico, mientras que el hemocitoblasto y el mieloblasto que de ellas proceden tienen protoplasma intensamente basifílico.

URTUBAY explica esta aparente paradoja a la ley de que juventud y basifilia son sinónimos, admitiendo que en los momentos de mayor actividad el cromoplasma es basifílico y acidófilo en los períodos o fases de menor actividad funcional: de esta manera se explicaría que una célula joven (mayor actividad) es de protoplasma basifílico y que la célula reticular (más joven, pero inactiva, en condiciones de normalidad) es menos basifílica que el mieloblasto (en gran actividad funcional normalmente).

Las células neoplásicas no son excepción a esta regla; esquemáticamente podemos establecer dos tipos de células neoplásicas: uno, el más corriente,

en el que apreciamos basifilia del protoplasma y algunas veces hiperbasifilia; este tipo de célula corresponde a la típica célula tumoral, pero otras veces el protoplasma no es tan basifílico; en las células neoplásicas que hemos estudiado no hemos observado nunca el caso de presentar protoplasma acidófilo; algunas veces se observa alguna célula con protoplasma débilmente basifílico (célula específicamente diferenciada), con el hecho notable de que el núcleo tiene marcadísimos caracteres de juventud, o sea, existe una disarmonía entre el núcleo y el protoplasma (esta disarmonía entre el núcleo y el protoplasma se ve también en anemias graves y muy especialmente en la anemia perniciosa). Alguna célula presenta en el protoplasma de manera muy clara distintos grados de basifilia.

En una extensión de células neoplásicas es manifiesta la anisocromia y la basifilia, incluso la hiperbasifilia.

El protoplasma aparece casi siempre de aspecto homogéneo y a veces finamente reticular; generalmente no ostenta granulaciones, pero sí inclusiones y degeneraciones especiales de que hablaremos en su lugar.

Hace pocos años, LIPSCHUTZ señala un aspecto especial del protoplasma de las células neoplásicas, el cual lo describe con el nombre de plastinorreacción; consiste esta característica en la existencia de una zona basifílica de aspecto granular, coloreable por el método de Giemsa, que aparece rodeando el núcleo a cierta distancia del mismo; el citado autor considera esta forma peculiar de coloración como típica de las células neoplásicas; nosotros, en nuestros exámenes citológicos, no hemos puesto un interés especial en la identificación de la plastinorreacción; HIRSCHFELD parece que ha confirmado su importancia.

Aunque con los métodos de coloración panópticos no se aprecia, señalaremos que se ha citado en las células tumorales refuerzos o desaparición de ciertas estructuras (tonofibrillas) así como fenómenos involutivos de centrosoma y arcoplasma.

Las células neoplásicas hiperbasifílicas son las que presentan una mayor actividad de crecimiento y de división.

En resumen, al lado de la anisocitosis y anisomorfia tenemos una anisocromasia y policromasia, datos todos ellos que son sospechosos de proceso hiperfuncional y por lo tanto de proceso neoplásico.

*Granulaciones e inclusiones.*—Acabamos de ver cómo el protoplasma de las células neoplásicas es homogéneo; no obstante se aprecia con muchísima frecuencia inclusiones protoplasmáticas de diverso aspecto; en realidad, no podemos hablar de granulaciones, pues todas las formaciones intraplasmáticas son de tamaño más grueso que el de una simple granulación.

La célula neoplásica tiene profundamente alterado su metabolismo celular: aun en presencia de oxígeno se comporta como asfixiada; pero esta anoxemia se produce también y se exagera por las dificultades circulatorias de la masa tumoral, por la imperfección de la vascularización del estroma; como consecuencia se producen zonas de necrosis y de necrobiosis y las células presentan estas lesiones de necrosis, la cual es precedida por degeneraciones de tipo glucogénico, mucosa, hialina o lipídica.

La célula tumoral aparece en ocasiones con las lesiones descritas; la degeneración grasa es la más

corriente y se manifiesta en forma de gotas que ocupan el protoplasma, las cuales son de forma redondeada y tamaño variable; a veces forma una gran gota que ocupa toda célula, algunas veces la degeneración asienta en el núcleo; en las extensiones teñidas, aparece la degeneración grasa como formaciones circulares incoloras; en estado fresco, se manifiesta en forma de granulaciones refringentes; su naturaleza lipoide es confirmada por los métodos especiales de coloración: Sudan III, Ácido ósmico.

La gran cantidad de grasa y otras inclusiones que presentan ciertas células tumorales hace que a veces sea difícil el diagnóstico diferencial con células histiocitarias que sufren almacenamiento lipoide.

Otra forma degenerativa que se suele ver con relativa frecuencia en las células neoplásicas, y que algunas veces nos han inducido a errores interpretativos, es la degeneración hialina; ésta asienta con preferencia en el estroma, y cuando lo hace en las células se localiza en el protoplasma en forma de organizaciones esféricas que se tiñen por la fuchsina ácida y por la eosina; de aquí que hayamos visto cómo personas no muy avezadas las hayan confundido con hematíes fagocitados; estas formaciones reciben el nombre de cuerpos de Plimmer, cuerpos de Russell, cuerpos en ojo de pájaro o simplemente esferas hialinas; fueron descritas por primera vez por THOMAS y PLIMMER en las células cancerosas y fueron consideradas como protozoarios; BOSE llegó a suponer que estas formaciones eran el parásito causal del cáncer.

Según NEUFELD, WOLFF y BRUMENTHAL, la célula cancerosa produce gran abundancia de fermentos (endofermentos) los cuales pueden actuar y actúan sobre cualquier clase de tejido (esta destrucción tisular tiene una gran importancia como causa patogénica de la caquexia cancerosa), por la acción de

cho mejor que los del protoplasma la edad de la célula; en el protoplasma se realizan las funciones específicas de cada tipo celular, pero el núcleo preside y dirige esta función.

*Tamaño.*—El tamaño del núcleo es paralelo del

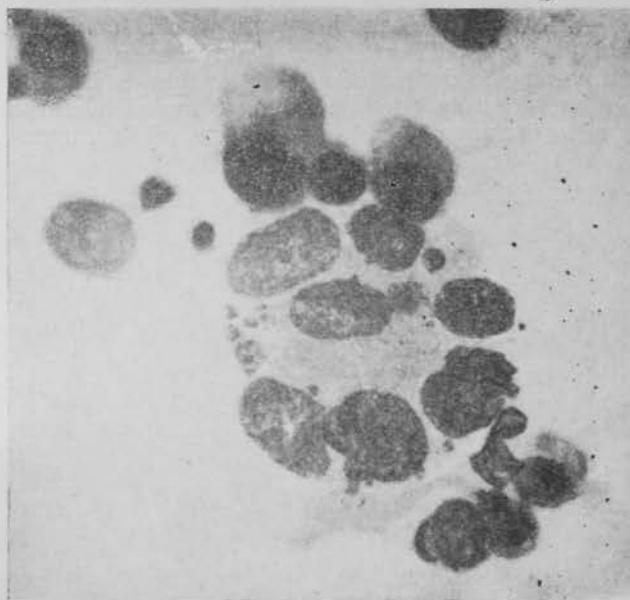


Fig. 5.—La célula que ocupa la parte central del campo presenta siete núcleos; el aspecto de los mismos es claramente neoplásico; cromatina reticular y nucleolos visibles en algunos de ellos; el protoplasma está poco coloreado y de bordes poco recisados; los núcleos son de tamaño desigual entre sí; se ve en la misma célula algunas formaciones cromatinicas de aspecto nuclear más pequeñas; las células neoplásicas restantes no tienen mención especial.

tamaño de la célula; por lo general, el núcleo de las células neoplásicas es grande: grande en modo absoluto y en modo relativo; corresponde, como antes lo hemos dicho, a un núcleo de célula joven, hiperfuncional; recordemos lo que decíamos anteriormente al tratar de la relación nucleoplasmática.

*Forma y contorno.*—El núcleo es de forma redonda o redondeada y de contorno generalmente circular y regular; otras veces presenta protuberancias o depresiones que le comunican aspecto más o menos reniforme; a veces la forma es totalmente inclasificable y constituye un núcleo verdaderamente monstruoso, típico de célula neoplásica; en algunas células el núcleo está desplazado por las inclusiones del protoplasma y aparece deformado por ellas.

*Aspecto y coloración.*—Estos caracteres son los más típicos y los de más valor diagnóstico; el núcleo está constituido por un dispersoide de las sustancias coloides contenidas en el mismo: es el jugo nuclear o núcleoplasma, el cual no es coloreable, y la sustancia típica nuclear, la cromatina, la cual se tiñe por el carmín, la hematoxilina y los derivados básicos de la anilina; el núcleo encierra también otra sustancia, que es la anilinina, sobre la cual en determinados puntos, y en especial en los entrecruzamientos de las mallas, asienta la cromatina.

Tanto el jugo nuclear como la anilinina son incolorables por los colorantes habituales (algun autor les adjudica apetencias acidófilas); mayor importancia para nosotros tiene el comportamiento de la cromatina. HEIDENHAIN ha distinguido la existencia de basicromatina de afinidad por los colorantes básicos y la oxicromatina, oxifila, acidófila; parece que

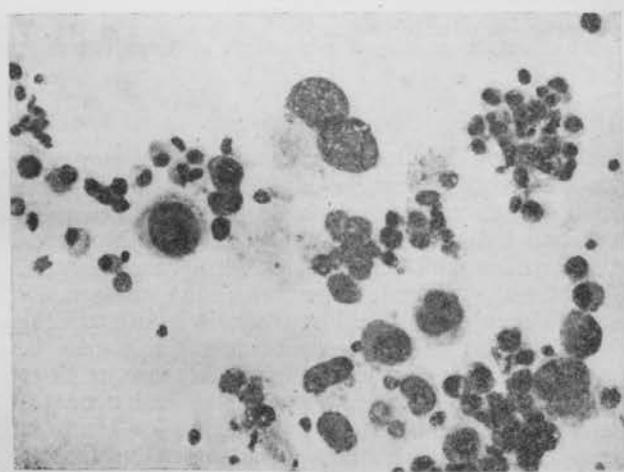


Fig. 4.—La microfotografía representa un campo de un exudado pleural en un caso de carcinoma de mama propagado a pleura directamente; la atipia de las células es de un grado elevadísimo, salvo los linfocitos; las otras células son neoplásicas de diversos tamaños y aspectos; arriba se ve una célula de protoplasma apenas apreciable con un núcleo doble con nucleolos muy evidentes; las otras células neoplásicas ostentan nucleolos de diversos tipos.

los cuales se ven fenómenos destructivos y autolíticos del protoplasma e incluso del núcleo de la propia célula neoplásica.

*Caracteres del núcleo.*—Si son importantes los caracteres protoplasmáticos para poder establecer un diagnóstico de célula neoplásica, son mucho más definitivos los caracteres del núcleo: éstos definen mu-

ambas clases de cromatina son transformables recíprocamente una en otra y su proporción relativa depende fundamentalmente del grado de funcionamiento de la edad celular.

Se admite que tanto la basicromatina como la oxicromatina están apoyadas sobre la red de linina incolora, ocupando la basicromatina los puntos de intercesión del retículo formando gruesos grumos; fácilmente se puede establecer una separación visual de las dos cromatinas citadas y apreciar su disposición por medio del método de coloración de Biondi; de esta forma se puede apreciar cómo al iniciarse las mitosis aumenta la basicromatina celular, mien-

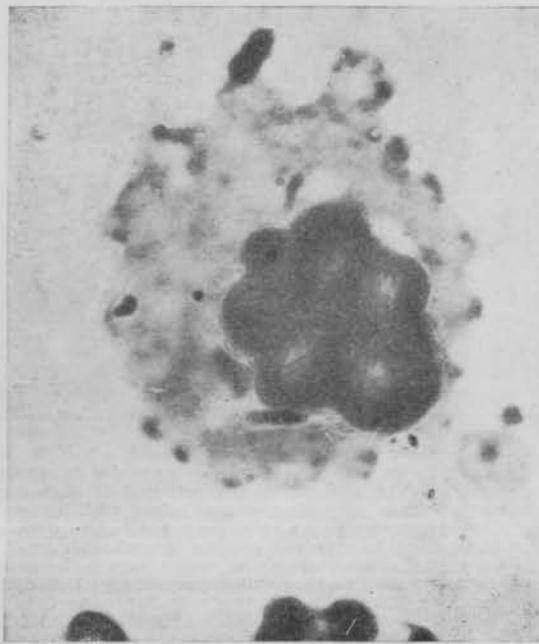


Fig. 6.—Célula neoplásica de tamaño muy grande y núcleo irregular; lo más típico de esta célula es su contorno preciso, pero de aspecto pseudopoide; carácter típico de inmadurez de una célula, se ve de manera clara cómo el protoplasma es hiperbasófilo, pero esta hiperbasofilia no está uniformemente repartida.

tras que en las células que han llegado a perder la facultad de dividirse presentan un núcleo rico en oxicromatina.

La disposición de las mallas de oxicromatina y las condensaciones de basicromatina varían según el tipo de célula, comunicando a sus núcleos un aspecto diferente; en núcleos pertenecientes a células jóvenes se disponen formando flojas mallas sin que se aprecien las condensaciones nodales de basicromatina; el núcleo se tiñe de color rojo poco intenso y se aprecia claramente su estructura; en células más viejas es apreciable ya la basicromatina, y si ésta forma agujetones con una disposición especial, estamos en presencia de los núcleos llamados el tablero de damas o núcleo en rueda, típico de las células plasmáticas y de algunos eritroblastos; si la cromatina está muy espesada el núcleo se tiñe intensamente por los colorantes básicos, núcleos taquicromáticos de los pequeños linfocitos.

Las células neoplásicas ostentan núcleos pertenecientes al primer grupo, mallas flojas y grumos de basicromatina escasos, núcleos que se llaman amblicromáticos, en los que se observa con todo detalle su estructura.

Pero la colorabilidad de los núcleos de las células neoplásicas puede mostrar una marcada aniso-

cromía, de manera que al lado de núcleos como los descritos se ven otros densos, hipercoloreados y algunos incluso picnóticos, carácter éste muy típico de los procesos de crecimiento anárquico y que nos indica la distinta fase evolutiva y funcional de todas las células, pues cada una de las células neoplásicas crece y se desarrolla independientemente de las demás.

**Número.**—Por regla general, toda célula normal tiene un sólo núcleo: las células neoplásicas; como consecuencia de divisiones anormales, bien por crioquinesis o por amitosis, aparecen mostrando a veces varios núcleos; otras veces se trata de un nú-



Fig. 7.—En esta microfotografía se reproduce a mayor aumento el núcleo de la célula de la figura 4.

cleo único con lobulaciones tan grandes que más lógico parece considerarlo como varios núcleos; en general, los diversos núcleos de una célula neoplásica tienen todos el mismo aspecto: todos hiperchromáticos, todos amblicromáticos, etc.; no es raro, sin embargo, que las células presenten núcleos diversos diferentemente coloreados; lo más frecuente, no obstante, es la presencia de un solo núcleo.

Las células grandes con núcleos hiperchromáticos varios y grandes, "tumor giant cell" de los norteamericanos, son bastante frecuentes en los tumores sarcomatosos de los huesos y visibles en los frotis; pero conviene no confundirlas con las células gigantes de ciertos tumores benignos, las cuales son por lo general más regulares, con más núcleos y poseen nucleolos pequeños.

**Situación.**—La célula tipo tiene su núcleo situado centralmente; en las células neoplásicas, el núcleo suele ser central o ligeramente excéntrico; sólo cuando en el protoplasma existen gran cantidad de inclusiones o de gránulos degenerativos, éstos desplazan el núcleo hacia el lado marcadamente excéntrico, incluso algunas veces aparece algo deformado en su contorno haciéndose alargado y oval; si la célula conserva bien definida su polaridad, el núcleo suele estar lateralizado en el extremo opuesto al polo activo.

**Nucleolos.**—El nucleolo es un corpúsculo de forma esférica y refringente que destaca brillante en pleno núcleo; generalmente existe un solo nucleolo, pero algunas células pueden tener dos o más; este elemento tiene propiedades acidófilas, lo cual le diferencia de los falsos nucleolos que se tiñen por los colorantes básicos; sin embargo, parece que hoy día no puede establecerse plenamente esta separación; no se sabe, hoy por hoy, el significado exacto y la función de los nucleolos.

El tipo y aspecto de los nucleolos es quizás la característica más señalada de las células neoplásicas; en algunas células llama la atención el tamaño grande de los mismos, a veces verdaderamente gigantes; en una palabra, está disminuida la relación nucleolar.

LEBERT, en 1851, fué el primero en llamar la atención sobre el hecho de que un nucleolo aumentado de tamaño es típico de célula cancerosa. McCORTY y sus colaboradores EVA HAUMEDER y NAIDU estudiaron estas características en carcinomas. VON HAAM y ALEXANDER estudiaron el tamaño de los nucleolos comparativamente en tumores benignos y malignos. TOOT los estudió en células aisladas en exudados, y ALEXANDER y BEARD en tumores experimentales. Todos los citados autores están de acuerdo en que los nucleolos de las células neoplásicas son grandes y la relación núcleonucleolar baja. FAIRCHILD estudió este aspecto en los sarcomas, publica una estadística de 91 cortes de sarcomas de los huesos y tejidos de reparación en los que fija su atención en la citada relación; no juzgamos necesario dar ciertos detalles de esta estadística; sólo diremos que el citado autor admite que una relación núcleonucleolar menor de 20/1 es sospechosa de que el tejido sea neoplásico. También ZADEK opina de manera análoga y da un gran valor a este dato.

Se ha de reconocer que el examen de los nucleolos en estado fresco es el que nos da una idea más exacta de su verdadero tamaño; en cambio, en las preparaciones fijadas y teñidas, aparecen de menor ta-

maño y por lo mismo la diferencia entre nucleolos de tejidos benignos o malignos no es tan apreciable: de aquí que los métodos de May Grunwald y Giemsa Romanowsky son poco apropiados.

Algunos autores como VALLS, OTTOLENGHI y SCHAJAWICZ, junto con McCORTY, llegan a la con-

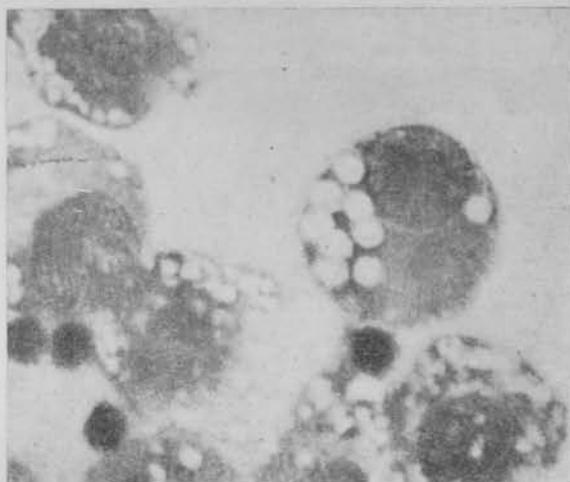


Fig. 9.—En la microfotografía aparecen algunas células neoplásicas cuyos protoplasmas aparecen cargados de gotas de grasa; en este caso, estas gotas son de un tamaño bastante igual, mientras que en otras ocasiones aparecen de tamaños muy desiguales; a veces el protoplasma está ocupado por una gran gota de grasa que desplaza el núcleo y lo deforma no pocas veces; algunas células ostentan también signos degenerativos en el núcleo.

clusión de que no hay que hipervalorizar este dato del tamaño grande de los nucleolos.

En las células tumorales que nosotros hemos estudiado en los exudados pleurales y ascíticos de nuestros casos, hemos visto alguno en los que eran exageradamente grandes y visibles (fig. 7), mientras que en los demás su tamaño era grande o no llamaba la atención.

**Mitosis.**—La célula neoplásica, como muchas veces lo hemos dicho, se caracteriza por su carácter hiperfuncional y anárquico y por lo mismo su actividad divisional es rápida y desordenada y en consecuencia se aprecia en la masa tumoral signos de estas dos anomalías: mitosis y divisiones celulares directas muy frecuentes y mitosis patológicas; el primer reflejo hiperfuncional es la gran frecuencia con que se observan imágenes de división, lo cual es un signo sospechoso de actividad neoplásica, pero no decisivo; es necesario encontrar formas claramente desviadas de la normal, tanto en las células en reposo como en las células en su fase de división, siendo ésta, es decir, las mitosis atípicas, la imagen más característica y contundente de crecimiento neoplásico.

Sabemos que son dos los procedimientos generales de división: uno, la división directa o amitosis, y otro, la división indirecta o mitosis; en líneas generales, la segunda es la que se realiza cuando se trata de crecimientos tisulares, es decir, cuando se produce aumento del número de células; hace años se llegó a negar la intervención de la división directa en el crecimiento de los tejidos.

Parece que la división directa es patrimonio de las células con alto grado de diferenciación funcional; aunque esto no sea exacto en todos los casos ni la división directa esté limitada a estas células, conviene que se recuerde que la división directa ocu-

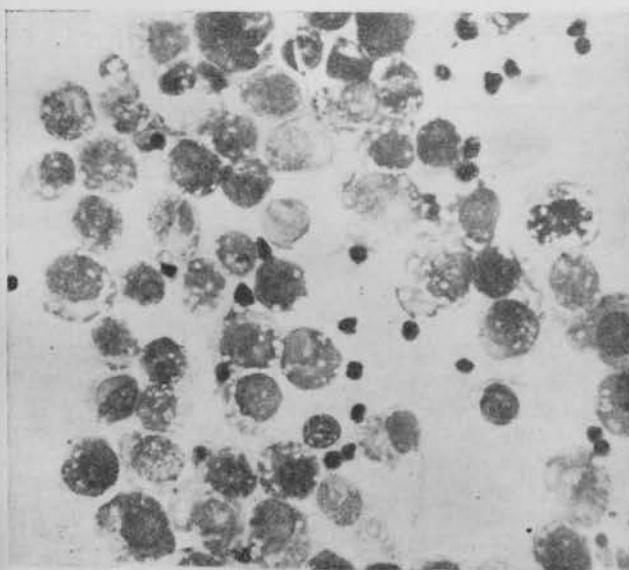


Fig. 8.—Esta microfotografía pertenece a un líquido pleural en un caso de cáncer de pulmón; casi todas las células son tumorales; llama la atención la intensa degeneración grasa de los protoplasmas y los núcleos; a la derecha se puede ver una imagen nuclear que puede interpretarse como una mitosis atípica, pero a nuestro juicio se trata de una cariogenesis, la cual puede interpretarse erróneamente por una mitosis; en este caso, la anisocrosis no es muy acusada; la anisocromia se ve patente.

rre muy pocas veces en condiciones de normalidad; sin embargo, en procesos patológicos se aprecia con relativa frecuencia y en general indica degeneración y caducidad; nuestro compatriota ORTIZ PICÓN, en experimentos realizados en cultivos de tejidos en medio débilmente arsenical, ha visto la producción de un número elevado de divisiones celulares directas junto con alteraciones protoplasmáticas.

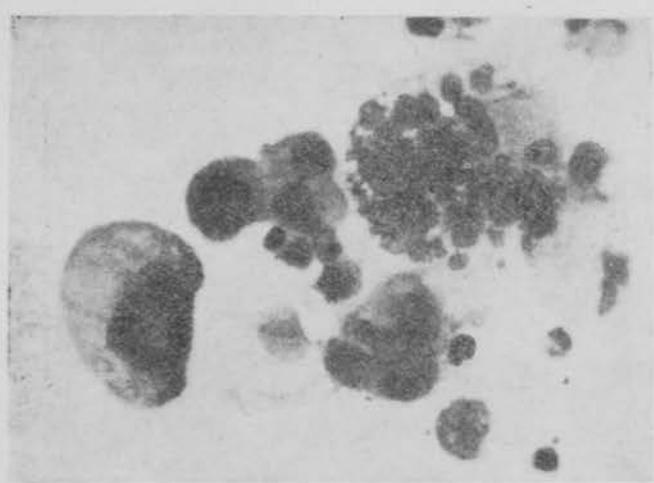


Fig. 10.—En esta microfotografía se pueden ver diversos aspectos de núcleos de células cancerosas; la gran célula de la parte superior presenta un núcleo disgregado, como explotado; la célula inferior a ésta un núcleo irregular, lobulado; la central, con protoplasma claro y degenerado un núcleo regular con un nucleolo central, y la célula de la izquierda, hiperbasiófila, un núcleo lobulado; las otras células de menor tamaño ostentan núcleos redondos, regulares.

Lo expuesto nos explica que las divisiones directas se dan con más frecuencia en las células con alteraciones protoplasmáticas degenerativas; nuestros exámenes de las extensiones de células neoplásicas nos permiten ser de un criterio relativamente amplio, pues se comprueban efectivamente divisiones directas en células muy degeneradas, pero también en otras que no presentan alteraciones del protoplasma; se ven también en células de aspecto indiferenciado y en células de aspecto caduco; las divisiones directas de las células neoplásicas y sobre todo las células dicopolinucleadas que se observan como resultado de endoamitosis son muy frecuentes, pero siempre se observan con menos frecuencia que el número de mitosis.

Mucho más característica del crecimiento anárquico tumoral es la división mitótica profusamente observada como antes lo hemos señalado; en un tejido normal se aprecian figuras mitóticas muy rara vez y sólo en ciertas células se ven con relativa frecuencia incluso en condiciones de normalidad, como ocurre con la capa germinativa de los epitelios estratificados; por el contrario, en los tejidos embrionarios se ven con relativa frecuencia; en los tejidos tumorales, pero no sólo en éstos, sino también en otros tejidos patológicos, se observa una elevada proporción de figuras mitóticas; por lo general, éstas aparecen aisladas, repartidas irregularmente en el tejido, pero en algunos casos lo hacen afectando una disposición sistemática, y entonces las mitosis aparecen sólo en determinadas zonas, mientras que en otras no se aprecian, se manifiestan como si existiese un determinado ritmo u onda que recorriese el tejido; no pocas veces las mitosis aparecen todas en la misma fase siguiendo un ritmo sincronizado.

La mayor frecuencia con que se observan mito-

sis en los tejidos tumorales indica de manera clara una disminución del período de descanso, interquinético, puesto que la mayor frecuencia de la división celular se traduce como se sabe no en la brevedad del ritmo divisionario, sino en el acortamiento del período interdivisional; existen causas que actúan como factores positivos y causas que actúan como negativas así como otros factores que son propiamente promotores; el estudio de todos ellos es muy interesante y nos justificaría muchas de las teorías del cáncer, humoral, endocrina, etc.; la principal causa que determina la aparición de una mitosis cuya finalidad es la división de la célula se considera hoy día la tensión nucleoplasmática, y entre las causas favorecedoras la nutrición y ciertas hormonas; entre las causas negativas tenemos en primer plano la vejez y la diferenciación de la célula: ésta puede llegar a un grado tal que la célula no sea ya capaz de dividirse, células superficiales de la epidermis, neuronas, fibras musculares, etcétera; en estos casos las mitosis no se aprecian, pero si las divisiones directas, las cuales son posibles todavía.

Todas las causas citadas nos explicarían ciertas características de las divisiones mitóticas de las células neoplásicas; éstas son células, como ya lo hemos visto, de caracteres de indiferenciación, y el primer resultado es el aumento del número de mitosis.

Las mitosis que se observan en un tejido normal, salvo contadas excepciones (células gigantes de la médula ósea), son bipolares, como ya lo hemos dicho en otro lugar; en toda célula se puede admitir un eje teórico que une el centriolo con el centro del núcleo, eje que orienta las imágenes mitóticas de modo que la placa ecuatorial es perpendicular a él; en condiciones anormales, y sobre todo en las células neoplásicas, se pierde este sentido de la polaridad y las mitosis se hacen en sentido totalmente anárquico; este dato tiene ya un valor bastante grande, pero es relativamente difícil de valorar e interpretar; sólo se observa en los cortes histológicos, pues en las extensiones celulares no tenemos ninguna referencia anatómica a que referirnos.

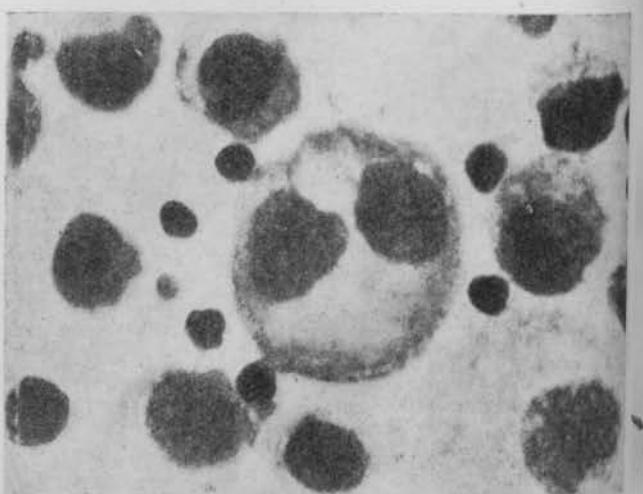


Fig. 11.—El centro de la microfotografía resalta por la presencia de una gran célula neoplásica con núcleos de contorno redondo; la célula presenta también un contorno neto y preciso; conviene llamar la atención sobre la policromatofilia del protoplasma de esta célula junto con su basofilia sobre todo periférica; la célula del ángulo inferior derecho tiene un núcleo típicamente reticular y un protoplasma de aspecto reticular también; las otras células neoplásicas tienen también algunos caracteres especiales.

Un grado más avanzado de atipia, y que casi siempre podemos considerar como específico de célula neoplásica, lo constituyen las llamadas mitosis pluripolares; es típico de ellas la existencia de tres o más centros de atracción; sin embargo, y aunque los cromosomas realicen las fases de una mitosis normal, muy raras veces llegan a constituir nuevas células: todo lo más dan lugar a células multinucleadas; otras veces el proceso, sobre todo en las mitosis pluricéntricas, multipolares, no pasan de la fase de metafase, disgregándose los cromosomas mediante picnosis y la célula muere (mitonecrosis).

PIANASE clasifica las mitosis en tres tipos: 1) Mitosis relativamente típicas, pero que aun siendo bipolares y simétricas tienen un exceso o déficit de cromatina, lo que se traduce en hiperchromatofilia e hipocromatofilia. 2) Las asimétricas y las multipolares; y 3) Las abortivas.

Son mitosis asimétricas aquellas en que se reparten los cromosomas desigualmente, pueden ser bipolares y debido a la repetición desigual de los cromosomas las dos células hijas resultantes tienen distinta cantidad de cromatina; no se sabe cómo explicar esta desigual repartición de los cromosomas: quizás fuese debido a atracción desigual de los centrioles; las mitosis asimétricas pueden darse tanto en las bipolares como en las tripolares, tetrapolares y multipolares, y de esta forma estas mitosis ya atípicas exageran su atipia por la repartición desigual de la cromatina; algunos autores estudian en este apartado los casos de repartición desigual debida a que ciertos cromosomas no siguen el curso normal desprendiéndose: a estos cromosomas se les llama aberrantes y es natural que como consecuencia de esta desviación se derive en las células hijas una desigual cantidad de cromatina. Como vemos, una consecuencia de las mitosis asimétricas es la desigualdad de cromatina de los núcleos, y por lo tanto la anisocromia de los núcleos que de ella se deriva y a que anteriormente hemos hecho referencia como dato de interés.

Otra forma especial de mitosis es la que se conoce con el nombre de mitosis de tipo explosivo, en la cual los cromosomas están extendidos irregular-

mente por todo el protoplasma: esta forma y las mitosis asimétricas son muy frecuentes en los tejidos tumorales. Otras veces las imágenes mitóticas recuerdan a las normales, pero si nos fijamos los cromosomas aparecen como fundidos sin que lleguen a diferenciarse, adquiriendo la esbeltez de las mitosis de un tejido normal; estas formas, que aparecen con relativa frecuencia en las extensiones de

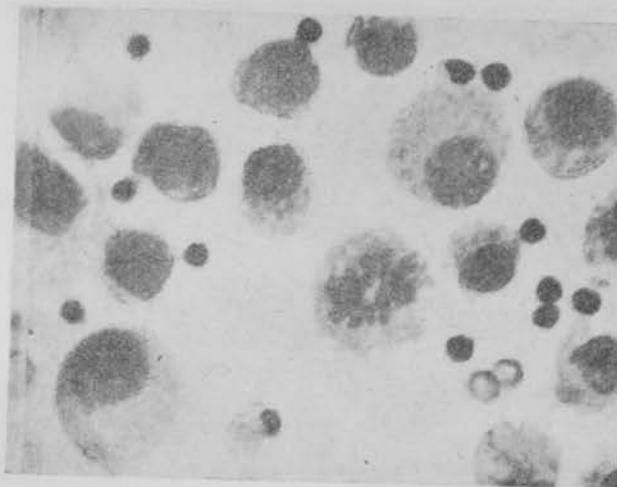


Fig. 13.—Esta microfotografía se ha obtenido de un líquido pleural. En el centro aparece una célula en mitosis, pudiéndola considerar como atípica, ya que los cromosomas son de forma tosca, mazudos y a veces como soldados unos a otros; corresponde esta figura mitótica a lo que se ha llamado mitosis momificada. Obsérvese el aspecto de las otras células, muy típico, evidenciando la anisocitosis y la anisocromia de los protoplasmas y los núcleos.

células neoplásicas, han sido descritas con el nombre de mitosis momificada.

Las mitosis que PIANASE llamaba abortivas se caracterizan por la falta de polarización de los cromosomas faltando los corpúsculos polares. FORMER, MOORE y WALKER han descrito en los tumores las mitosis atípicas que llaman gametoides, porque presentan la mitad de los cromosomas.

Pero al considerar las mitosis atípicas hay que tener en cuenta ciertas circunstancias que pueden intervenir dando lugar a falsas imágenes; por ejemplo, según sea el corte efectuado por el microtomo, pueden obtenerse figuras de repartición asimétrica; esta circunstancia es más teórica que real y posible; otras veces se ven imágenes totalmente irregulares con desprendimiento cromosomal en células profundamente alteradas por procesos degenerativos del protoplasma; estas inclusiones paraplasmáticas desvían los cromosomas y deforman las figuras mitóticas. URTUBAY señala la aparición de falsas imágenes mitóticas de atipia debida a inclusiones protoplasmáticas artificiales.

De modo que, en resumen, las imágenes de división que se pueden observar en las células neoplásicas presentan los siguientes grados de atipia: número exagerado de mitosis bipolares y de divisiones directas, mitosis bipolares desorientadas por pérdida de la polaridad, mitosis bipolares asimétricas, mitosis hiperchromáticas e hipocrómicas, mitosis tripolares, tetrapolares y multipolares; mitosis multipolares asimétricas, cromosomas aberrantes, cromosomas fundidos, mitosis de tipo explosivo, mitosis abortivas y mitosis gametoides, así como algunas combinaciones menos frecuentes.

Las extensiones de exudados de células neoplási-

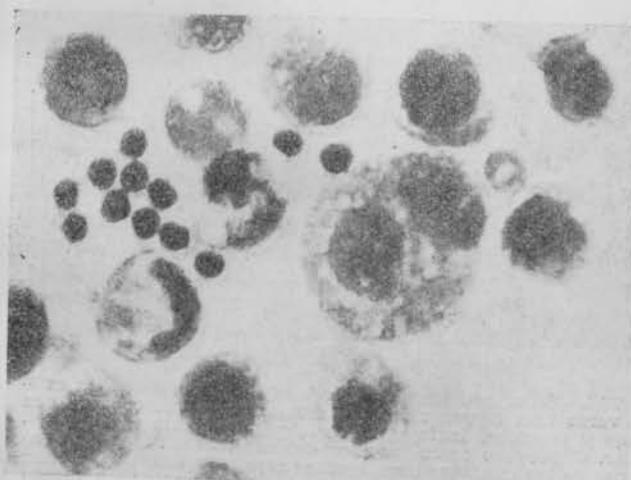


Fig. 12.—En esta microfotografía se aprecia una gran célula binucleada con protoplasma basófilo; tanto el protoplasma de esta célula como el núcleo o núcleos de la misma y otras células aparecen de aspecto como apollillado por las lesiones degenerativas; obsérvense dos células de núcleos irregulares del todo, y sobre todo una, cuyo núcleo parece de un polinuclear en cayado. Tanto en ésta como en las demás microfotografías, para darnos una idea del tamaño de células, podemos fijarnos en los linfocitos.

cas nos han enseñado con todo lujo de detalles las diversas formas de mitosis; quizás las formas que más frecuentemente se observan sean las mitosis asimétricas, las que presentan cromosomas aberrantes y las mitosis de tipo explosivo; también son frecuentes los cromosomas de aspecto momificado; otras mitosis no presentan modalidad definida, pues están profundamente alteradas no siendo posible

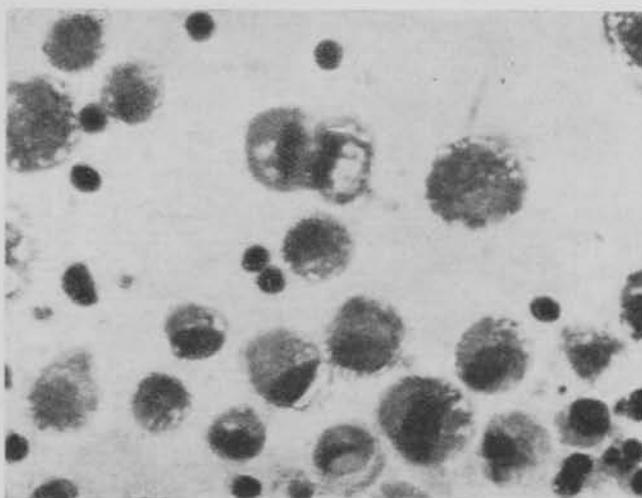


Fig. 14.—Mitosis bipolar, simétrica, en fase de diaster; sin embargo, esta imagen podemos considerarla atípica, ya que la segmentación del protoplasma y de la célula es realizado precozmente, antes de que los cromosomas hayan realizado su total emigración polar. Obsérvese cómo la célula, a pesar de estar profundamente degenerada, se divide de un modo simétrico.

identificar ni siquiera la fase divisional; son, por el contrario, relativamente raras las imágenes de mitosis esbeltas y finas; los cromosomas son por lo general gruesos e irregulares y de coloración muy variable; en algún caso hemos observado las mitosis con mucho mayor detalle en una coloración simple con azul de metileno que con los colorantes hematológicos habituales.

#### IMPORTANCIA DIAGNÓSTICA DE LOS CARACTERES CITOLOGICOS.

De todo lo expuesto en los párrafos precedentes nos habremos dado cuenta de las dificultades que encierra no pocas veces el diagnóstico exacto de una célula como neoplásica; este diagnóstico es, a nuestro juicio, bastante más difícil que el diagnóstico de tumoración maligna por medio de cortes histológicos.

En estos casos es preciso realizar un estudio de los caracteres de la célula siguiendo un detenido examen metódico y total, a veces sólo unos caracteres o quizás sólo uno son propios de células neoplásicas; otras veces, por el contrario, lo son todos. STAHEL dice que para poder catalogar determinadas células como tumorales deben de tenerse en cuenta los siguientes puntos:

- 1) Las células no se deben ver normalmente.
- 2) Formación de grandes nidos celulares.
- 3) Atipias y polimorfia celular.
- 4) Núcleos grandes.
- 5) Nucleolos llamativamente grandes.
- 6) Síntomas de degeneración.
- 7) Mitosis frecuentes y algunas atípicas.

A veces, no obstante la riqueza y variedad de caracteres de las células que examinamos, resulta sumamente difícil hacer un diagnóstico exacto y el histopatólogo no se atreve a dar un informe definitivo. Hace años el profesor ruso GREGORIO ROSKIN, del Laboratorio de Histología y Embriología de la Facultad de Biología, de Moscú, encuentra un hecho notable cuya posible trascendencia pudiera ser muy

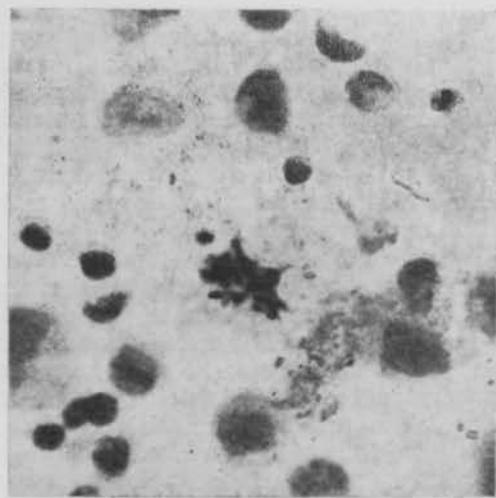


Fig. 15.—Figura mitótica irregular, con cromosomas aberrantes; es difícil de interpretar. Sin embargo, puede observarse cierta simetría en la figura que afectan los cromosomas.

grande. Este investigador, empleando la leucobase de azul de metileno (Rongalitweiss de Unna) en investigaciones sobre la estructura íntima de las células cancerosas del ratón blanco, se encuentra con un fenómeno particular que consiste en que los fro-

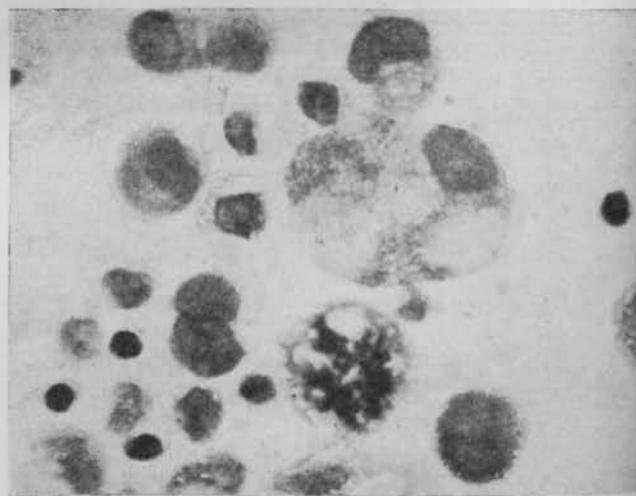


Fig. 16.—En el campo que reproduce la microfotografía puede verse una figura mitótica atípica; los cromosomas son finos y precisos, la imagen corresponde a una mitosis tri-polar. Obsérvese cómo los cromosomas forman tres agrupaciones de los mismos: una, arriba; otra, a la derecha, y otra, a la izquierda y abajo; no obstante, es evidente una repartición desigual de los mismos. Encima de la figura mitótica se ve una célula de tamaño muy grande con dos núcleos.

tis de las células tumorales no se colorean en azul al ser tratadas por la leucobase: las células quedan incoloras o los protoplasmas se tiñen muy débilmente; tampoco se tiñen los núcleos a diferencia de las

células de los tejidos normales, que lo hacen en azul intenso.

Según los trabajos de UNNA, los diversos tejidos tratados con la citada leucobase de azul de metileno se tiñen de azul con intensidad extraordinaria. La técnica de UNNA persigue la demostración de los puntos de oxidación de las células y es como sigue: 1) Los tejidos deben de estar limpios totalmente

Los trabajos sucesivos de ROSKIN fueron en cánceres del ratón, sarcomas de rata y pollo, hipernefromas del cobayo y distintos tumores humanos; las reacciones en los casos de tumores del hombre han sido negativas con la rongalita, es decir, los frotis han continuado incoloros, examinando 66 casos de tumores diversos, 62 fueron reacciones negativas y los otros 4 positivas; en 12 tu-

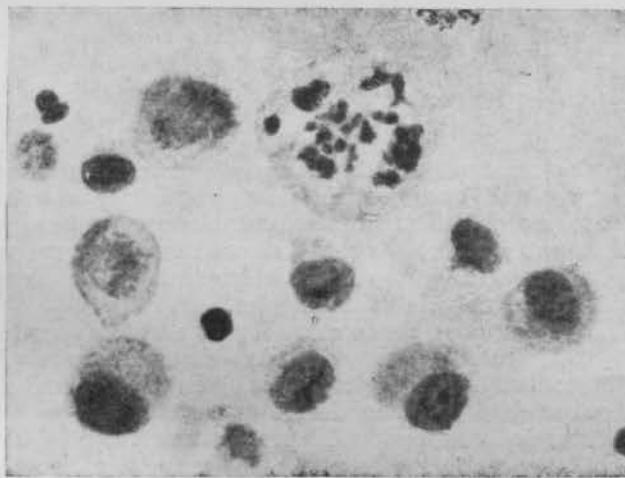


Fig. 17.—En esta microfotografía se reproduce una mitosis atípica de dudosa clasificación. Se trata lo más probablemente de una mitosis de tipo explosivo, aunque es evidente que existe una tendencia a agruparse los cromosomas en cuatro puntos (mitosis tetrapolar?). Conviene fijarse en el aspecto de los cromosomas, groseros y en forma de mazas; algunos son granulares.

de sangre. 2) Sección por congelación sin fijación previa; el espesor de los cortes no debe de ser inferior a 25 micras. 3) Coloración: preparar 100 c. c. de sol. de azul de metileno al 0,5 por 100, la cual se acidificara con VII gotas de sol. de a. clorhídrico al 25 por 100; a 10 c. c. de este líquido se le añade 0,3 gr. de rongalita (o heraldita de Carella), se calienta suavemente la mezcla hasta que se decolora; la solución debe de ser transparente e incolora y es capaz de mantenerse inalterada varios días; debe de filtrarse si se enturbia. La tinción se opera en dos minutos en una cápsula de vidrio, rápidamente se llevan los cortes uno a uno a una cápsula por medio de una varilla de vidrio, en la cual se lavan con abundante agua hervida agitándolos para privarlos lo más rápidamente y completamente posible del exceso de rongalita. El color azul aparece en los cortes al cabo de algunos minutos (hasta 10'); los frotis se secan al aire y sin calentamiento previo y se dejan durante tres minutos en un recipiente que contiene la rongalita. 4) Si el corte aparece de color francamente azul, se coloca sobre el portaobjetos y se absorbe el agua con papel de filtro y se deja secar bastante; cuando está totalmente seco se monta con bálsamo de Canadá entre porta y cubre.

El citado ROSKIN hace algunas aclaraciones, y detalles, los más importantes, son los siguientes: dice que la cantidad de ácido a agregar es muy importante, y que el pH de la solución no debe bajar de 2,41; señala que si utiliza rongalita rusa en vez de la alemana, entonces se debe añadir una cantidad de ácido 3 a 4 veces menor; el agua donde se verifica el lavado debe estar privada del oxígeno ambiente (conservada bajo parafina líquida).

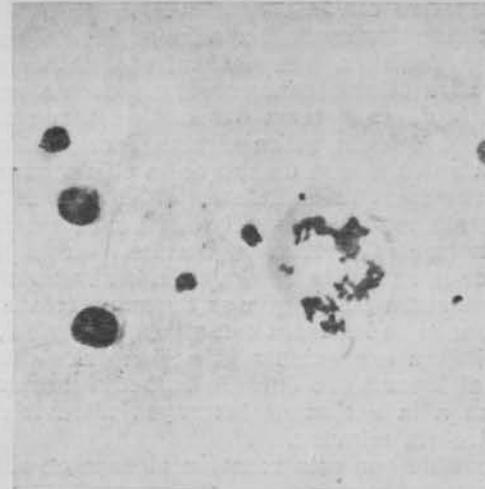


Fig. 18.—Esta figura mitósica podemos calificarla como de tipo explosivo; no obstante, buena parte de la disposición de los cromosomas en la célula depende de la presencia de gotas de grasa en el protoplasma.

mores benignos uno sólo dió la reacción negativa idéntica a la que dan los tumores malignos; en los tumores malignos de animales la reacción fué también negativa, los frotis de tejidos normales se

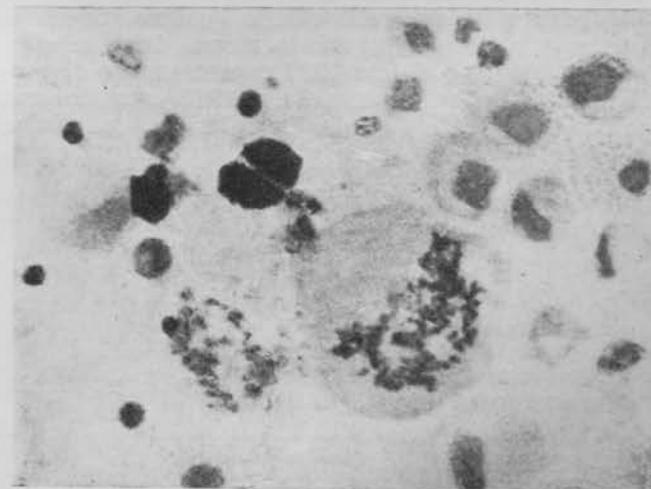


Fig. 19.—Esta figura mitósica pertenece a una mitosis de tipo explosivo. Fijense en que a pesar de ésto, la figura afecta en conjunto un aspecto simétrico, lo cual nos da una idea de la situación del eje celular. Parece como si una vez formada la figura mitósica hubiese ocurrido dentro de ella un fenómeno expansivo que hubiese proyectado los cromosomas en sentido periférico. Dada la situación simétrica de éstos alrededor del eje, es lógico que después de esta dispersión sigan ocupando una posición análoga; es decir, simétrica también.

distingúian a simple vista de los frotis de tumores malignos, por teñirse aquéllos de azul y permanecer éstos incoloros.

El autor citado y sus colaboradores HIRSCH,

BUCHMANN, SOLOWJEWY y SEMENOW realizaron varias investigaciones con la rongalita blanca para ver si la reacción negativa es constante en las células tumorales; de los diversos estudios practicados por los citados autores, así como por WATEMANN, parece que puede llegarse a la conclusión de que, efectivamente, las células neoplásicas dan reacción negativa con la rongalita blanca; ahora bien, surge otra pregunta. ¿Otras células patológicas diferentes de las células neoplásicas, pueden dar reacción negativa con la rongalita?

El citado fenómeno ha sido explicado no como una característica o modalidad especial de coloración de las células cancerosas, sino como una consecuencia de su sistema fisiológico; la rongalita de UNNA nos orienta sobre ciertas funciones oxidantes; ya antes hemos dicho que la célula tumoral se comporta como una célula en asfixia; le falta oxígeno; esta reacción negativa lo confirma. Las células normales pierden la facultad de teñirse en azul por la rongalita blanca cuando son mantenidas a temperatura de 80 grados durante treinta minutos, cuando se les trata con alcohol o formol, cuando se hallan expuestas a la acción del cianuro potásico al 1 por 1.000 durante cuarenta minutos o se exponen a la acción de los rayos ultravioleta durante treinta minutos.

Es posible que esta reacción alcance en el futuro una mayor importancia que la que actualmente posee en relación con el diagnóstico del cáncer; he citado la técnica y algunos detalles de la misma, por creer que el tema lo merece, ya que me parece que no está muy extendido en España su conocimiento.

El estudio de la citología no sólo tiene un gran interés para el diagnóstico, sino también para el pronóstico y control de la radioterapia; en realidad, al clínico le interesa, más que el nombre histopatológico del tumor, el tener la seguridad de si se trata de un tumor maligno, es decir, con probabilidades de generalización o benigno. Según el predominio de células más o menos diferenciadas, admite BRODERS el año 1926 cuatro grados de malignidad; el mismo autor, el año 1940, establece una separación de las células neoplásicas en células "viables" y células "no viables". GLUCKMANN admis-

te la conveniencia de los exámenes citológicos seriados, cualitativos y cuantitativos de acuerdo con estos criterios, y como control de la terapéutica física, el citado autor clasifica las células tumorales del siguiente modo:

- Viables.—1) En reposo, indiferenciadas o en curso de diferenciarse.  
2) En mitosis, tipos mitósicos normales o casi normales.

- No viables.—1) Muy diferenciadas o incapaces de dividirse (paraqueratosis).  
2) Degeneradas. (En mitonecrosis, pionosis, cariolisis.)

Como vemos, el estudio de las características celulares es la base de esta técnica; fijándose en todas ellas, no es difícil llegar a establecer esta separación entre células viables y no viables; las primeras son radiosensibles, y la radioterapia trata de transformarlas en células no viables.

No es nuestro deseo extendernos en estos asuntos pero sí llamar la atención sobre el gran interés que tienen los estudios citológicos, bien de los productos patológicos como de los materiales que se obtienen de la expresión del propio tumor.

El hallazgo de células neoplásicas en los líquidos orgánicos y en el seno de ciertos órganos supone la generalización del tumor, y, por lo tanto, la inoperabilidad del mismo; por el contrario, la presencia de células neoplásicas en los espuitos es el único dato cierto de la existencia de un cáncer, y es además un dato precoz; las células neoplásicas en los exudados vaginales son elementos de diagnóstico. Por todo, creemos que los exámenes citológicos deben prodigarse, ya que es necesaria cierta experiencia por parte del investigador, sin la cual no es posible llegar a un diagnóstico seguro. En estos exámenes citológicos debe ser muy estrecha la colaboración del clínico y el citólogo. Téngase en cuenta que el analista no debe ser un adivino, sino un clínico especializado. Es deprimente y descorazonador cuando se recibe una investigación de este tipo sabiendo que la única finalidad es ver si acertamos.