

Valor comparativo entre el estudio citológico en la secreción vaginal y la biopsia *

Por el Dr. ROSENDO AMOR E.,
académico de número

No vengo a hacer la defensa de la biopsia como procedimiento clásico de investigación histopatológica; tiene suficiente prestigio para que se haga necesario defenderla; no lo necesita. Vengo tan sólo a decir en alta voz y una vez más lo que todo el mundo sabe y tiene en el fondo de su conciencia, es decir, que no aparece aún procedimiento científico alguno que iguale su poder diagnóstico y de clasificación ante los procesos inflamatorios generales y especiales, y particularmente en las neoplasias. En el diagnóstico precoz tiene la misma significación cuando la clínica busca la posibilidad de hacerla, observando cuidadosamente la evolución de los estados pre-cancerosos, cada vez mejor conocidos. Nosotros, que hacemos exámenes de rutina particularmente en el cuello y en el endometrio, sitios los más cancerizables, logramos éxitos indiscutibles en el diagnóstico precoz del cáncer por medio de la biopsia.

Desde hace varios años hemos pensado en la posibilidad de simplificar la biopsia ginecológica, substituyéndola por algún procedimiento más práctico y sencillo por el que se pudiera determinar con la exactitud acostumbrada, la composición íntima de un tejido normal o patológico y la clasificación correspondiente. Pensábamos que, con la misma seguridad con que se identifica la celdilla epitelial de la vagina en un frotis común y corriente, o un germen o un parásito, podría reconocerse la celdilla urinaria, la cervical, endometrial, tumoral o cancerosa; que, por lo mismo, podría descubrirse el sitio de origen, al igual que un diagnóstico tumoral. Pero pronto nos convenció el laboratorio de que no era posible pedir al frotis interpretaciones de seguridad, como las que tenemos costumbre de obtener con el estudio de un tejido o de un tumor, verdad universal que nadie desconoce ni trata de menoscabar su importancia, en el progreso de la histo-patología

* Trabajo reglamentario de turno, leído en la sesión del 31 de julio de 1946.

genital. Hemos perdido por ahora la esperanza de substituir la biopsia por nuevos procedimientos que simplifiquen y hagan más prácticas la interpretación diagnóstica de los procesos tumorales y su clasificación.

El frotis tiene en buena parte su razón de ser en la exfoliación o descamación celular, fenómeno bien conocido que explica se acumulen en la vagina abundantes elementos celulares con variadísima morfología. Teóricamente deben existir al estado normal, celdillas de todo el tractus genital; epiteliales de la piel en la hendedura vestibular, epiteliales de la vagina, cuello, endometrio; de las vías urinarias; del embarazo, puerperio y parto, esterilidad, menopausia, variaciones cíclicas de toda clase de tumores, y variedades de cáncer; mezcladas con leucocitos, linfocitos, histiocitos, gérmenes, parásitos, etc., lo que implica muy ardua labor de identificación. Algo apenas imaginable, sin perjuicio de lo que se sumaría por concepto de cambios y alteraciones celulares a que dan lugar los diversos estados inflamatorios, particularmente los crónicos; las lesiones específicas, las aplicaciones terapéuticas, las anormalidades menstruales, la posible confusión que resulta cuando tipos celulares de citoplasma basófilo, se transforman bajo influencias patológicas, inflamatorias u hormonales, en acidófilas, cambios o transformaciones en la coloración que mucho deben influir en el diagnóstico celular cuando exista abundancia de moco y cierta cantidad de hemoglobina, causas a las que se atribuyen generalmente estos cambios de coloración que en buena parte ayudan a la caracterización e indentificación celulares. Labor extraordinaria para el citólogo que intente resolver a conciencia los múltiples problemas de sitio de origen, procesos inflamatorios, lesiones pre-cancerosas, diagnóstico y clasificación de tejidos y tumores, benignos o malignos y, en particular, las variedades de cáncer en el diagnóstico precoz de esta grave dolencia en el cuello o cuerpo uterinos.

Para realizar nuestros trabajos, buscamos en el laboratorio, como es lógico, el fundamento de nuestro pensamiento clínico y en el patólogo nuestro principal colaborador y consejero. Pedimos opiniones y comentarios y los escuchamos muy valiosos de nuestros más eminentes patólogos, doctores Perrín, Costero, Gon-

zález Guzmán y Villaseñor, que no ocultan su sorpresa por estos trabajos originales, desafortunadamente aun no muy bien definidos. El Dr. Villaseñor ha estado estudiando minuciosamente todos nuestros frotis y creemos con él, sinceramente, en la inseguridad del diagnóstico citológico. El polimorfismo celular por un lado, y los cambios estructurales de cierta importancia por otro, nos confunden cuando se estudian celdillas procedentes del mismo sitio o del mismo proceso canceroso; quedándonos la duda cuando se presentan notorias deficiencias en las características celulares, que impiden lógicamente pensar en determinado diagnóstico citológico. Llegó un momento en que creímos impertinentes nuestras peticiones, porque a pesar de llevar secreción tomada directamente de cuellos en estado de cervitis crónica tipo pre-canceroso o de la superficie ulcerada de un cáncer, y tener por lo mismo la seguridad de la existencia de elementos celulares de esa clase, no encontraba posible el laboratorio, fundar la clasificación respectiva en las características celulares observadas, insuficientes por sí solas para sostener una opinión seria y acertada. Creo que, desde el punto de vista del diagnóstico citológico y muy en particular del diagnóstico precoz, se debe proceder siempre con la mayor cautela posible.

Para el estudio de nuestros frotis seguimos en general los procedimientos y técnicas acostumbrados; pero hemos puesto en práctica una pequeña innovación, con el frote ligero o raspado muy superficial hecho con instrumento de filo o de medio filo, como la punta roma de una tijera ginecológica, una cucharilla o el borde de un escalpelo; desprendiendo de la superficie o tejido en estudio, la descamación correspondiente, es decir, células de origen conocido que deseábamos estudiar como elementos aislados; pero referibles a un sitio de origen conocido o a determinado proceso patológico; después tendríamos mayor seguridad en la búsqueda y reconocimiento de semejantes elementos en la secreción tan abundante y variada en células de origen y procedencia diferente, y la posibilidad de identificación dentro de un margen importante de certidumbre diagnóstica que justificara plenamente su introducción en la práctica rutinaria.

Una descripción de las características morfológicas de las

celdillas del cáncer en la secreción es prácticamente imposible, a menos que se conozca primero la citología del fluido vaginal en el ciclo normal, igual que en las condiciones fisio-patológicas.

Nuestros porta-objetos llevan con fines comparativos doble frotis y además todas las señales y controles necesarios para su correcta identificación, poniendo la secreción más importante o la que más nos interese en la extrema izquierda; por ejemplo, la toma directa de la superficie ulcerada de un cáncer o la de un cuello ulcerado también, en estado de cervicitis crónica hiperplásica, y en la extrema derecha la secreción tomada en cualquier otro lugar elegido. El frotis tomado en el cuello deberá mostrar tipos evidentes de celdillas glandulares de esa región; pero no hemos tenido fortuna para ratificar enfáticamente ese pensamiento. Tampoco con los frotis tomados directamente de la superficie de un cáncer ulcerado. No ha sido posible armonizar en un solo pensamiento positivo o favorable al diagnóstico de cáncer, las características que en cada uno de nuestros casos hemos encontrado por cierto no iguales entre sí, con las características que se han señalado a la celdilla cancerosa también cambiables en ciertas circunstancias. Si el raspado se hace menos superficial, se arrastran muy pequeños fragmentos de tejido cuyo estudio ya no corresponde exactamente al frotis, sino a un grado inicial de una verdadera biopsia. Se ha dicho hasta el cansancio que la celdilla cancerosa es polimorfa, de acuerdo con su origen. Los caracteres generales son comunes en las celdillas normales y en las cancerosas; pero estas últimas presentan algunas características particulares, aun cuando ninguna de éstas es realmente específica de la celdilla cancerosa, porque pueden faltar o encontrarse en otros estados patológicos fuera del cáncer. La célula no es un elemento aislado en el organismo; así, no tiene el valor que le corresponde cuando forma parte de un tejido o de un órgano, pues las relaciones intercelulares y de asociación que guarda dentro de la unidad fisio-patológica "tejido", la exhiben en su mejor caracterización diagnóstica, por lo que se refiere a sus aspectos arquitectural, estructural y morfológico unidos, lo que al mismo tiempo que permite comprender el porqué del mejor desempeño de las funciones que caracterizan la propia vida del tejido puede

ser lo más apropiado para su identificación diagnóstica. En la observación de la célula o de las células aisladas, no podrán concurrir estas o parecidas circunstancias, como en la biopsia, porque se pierde la armonía intercelular y la calidad de otras características que aportan claridad y precisión en vez de oscuridad e incertidumbre, que traen como consecuencia la posible comisión de errores irreparables. ¡Pobres de nosotros y de nuestros enfermos hoy y mañana y dentro de muchos años, si sólo dispusiéramos del diagnóstico citológico en el cáncer uterino, y peor aún si nos desentendiéramos de la clínica y de la patología en general, y muy en particular de la clínica y de la patología pre-cancerosa, tan eficazmente ayudada por la histo-patología!

Las investigaciones de laboratorio referentes al cultivo de los tejidos normales y cancerosos, confirman en buena parte lo que vengo diciendo a pesar del medio y las condiciones artificiales de la experimentación. Ha sido posible dentro de la más rígida disciplina, el estudio comparativo íntimo de la vida celular, observando de cerca en pequeños conglomerados celulares, los fenómenos de crecimiento, multiplicación y todos los que caracterizan la muerte celular, en donde se aprecia mejor la dificultad que podría presentarse en el momento de identificar la célula aislada en condiciones artificiales como éstas. Se han comprobado los mismos fenómenos vitales de morfología, estructura, desarrollo y multiplicación propios del tejido cultivado; pero en él, domina y ordena la actividad química que representa la vida de los tejidos tan fuertemente vinculados e influenciados por las condiciones del medio exterior, del que dependen tantas modificaciones y alteraciones celulares, especialmente cuando se las aísla de las demás. Me parece interesante transcribir lo que dicen Roffo y Thomas en su magnífico tratado de química del cáncer, pues piensan con razón que la morfología de las células depende, como acabo de decir, de su quimismo y que éste a su vez se encuentra inevitablemente influenciado por las condiciones externas. La forma de la célula, la constitución íntima de su protoplasma, la forma del núcleo mismo, pueden presentar cambios profundos en relación con el medio en el cual viven o se cultivan; desde este punto de vista consideran tres arquitecturas sobrepuestas dentro

de la unidad vital de la célula; primero, la microscópica, que por la relativa imperfección de nuestros microscopios comunes, no se tiene la firmeza y la seguridad en la búsqueda e investigación de todos los finos detalles que le corresponden en realidad; la segunda, la ultra-microscópica, que muestra a la micela en su conjunto de átomos, como elementos constitutivos de los coloides, átomos de volumen muy superiores a las moléculas ordinarias y dotados de propiedades diferentes a los elementos histológicos más finos de la célula visible al ultra-microscopio.

La tercera, la atómica, en donde cada micela es un conjunto de átomos variables en orden y número; de manera que todas las micelas de la misma substancia no son idénticas, ni en tamaño, ni en constitución, ni en propiedades.

El protoplasma vivo no contiene las granulaciones que se observan con los artificios de la fijación y coloración. Mac'Carty ha insistido sobre el hecho que los caracteres microscópicos atribuidos a la celdilla cancerosa, como irregularidades de forma, monstruosidad de núcleos, asimetría en las mitosis, son artificiales en buena parte, porque sin fijación previa, dice, la célula viva no presenta irregularidades y se aproxima a la célula normal en estado de regeneración, en la que, si acaso, podrían apreciarse algunas finas granulaciones y núcleos más pequeños en relación con las dimensiones de la célula. Igualmente para Vehthner, no existe celdilla cancerosa que se distinga por sus particularidades estructurales. Por otra parte, la proliferación de toda célula puede efectuarse si está colocada en un medio favorable, de suerte que las variaciones morfológicas descritas son en realidad función de constitución química del medio.

Por lo expuesto y por otras muchas condiciones de equilibrio químico, debemos conducirnos con muchas reservas y precauciones, sobre el sentido de interpretación exacta que debe atribuirse a las modificaciones estructurales. Se comprende la imposibilidad o extrema dificultad para precisar el valor de las variantes que se puedan encontrar para analizar las células o tejidos cancerosos comparándolos con los tejidos normales. Las relaciones entre el protoplasma y el núcleo pueden dar lugar a variaciones de interpretación según el estado de integridad o degene-

ración del núcleo. Esta hipertrofia, que al mismo tiempo se aprecia con signos de multilobulación y de vacuolización, revela un núcleo degenerado de actividad disminuída; al contrario, la hipertrofia en condiciones de funcionamiento normal es prueba de actividad exaltada, como pasa con las células jóvenes, tanto más exaltada cuanto más se aproxima al tipo embrionario. Bajo la influencia de determinados agentes químicos o físicos, las dimensiones del núcleo pueden modificarse; la inanición, por ejemplo, aumenta el tamaño en todas sus proporciones, así como la elevación de temperatura las disminuye. Heilberg y Mornikes consideran como específico de la celdilla cancerosa, la hipertrofia nuclear de aspecto variado, como gigantismo simple, gigantismo monstruoso, núcleos múltiples; pero esto se observa también en las celdillas normales de algunos mamíferos, en el epitelio pulmonar y en la mucosa uterina en estado de gestación. Muchas otras consideraciones de orden químico podríamos seguir haciendo en provecho de la idea que pudiera tenerse en relación con la facilidad o dificultad para identificar a la celdilla cancerosa y diferenciarla de la normal en condiciones especiales del medio o del metabolismo nutritivo; pero lo dicho es suficiente para dar una idea general de la dificultad real que existe en el problema de diferenciación celular entre ciertos estados patológicos y los normales.

La observación simultánea de elementos aislados desprendidos en la superficie de procesos inflamatorios crónicos o de la superficie ulcerada e infectada de un cáncer, incluidos los residuos celulares necróticos y en estado degenerativo en grado desconocido, que podría llegar a la más completa desintegración, no facilitan, como pudiera creerse, la afirmación y menos la afirmación enfática acerca de la naturaleza íntima de un tejido o del proceso de donde se derivan; aunque sepamos de antemano la posibilidad y frecuencia relativa con que se produce un cáncer sobre tejidos afectados por procesos inflamatorios crónicos y particularmente ulcerativos y aunque no haya sido posible hasta ahora, sorprender el momento preciso que pudiera llamarse metaplásico, en que celdillas de tipo simplemente inflamatorio se convierten en otras de semejanza imperfecta en relación con un tipo celular determinado, es decir, celdillas de conocida estructura y morfología des-

prendidas de una úlcera crónica cervical, se transforman en el mismo sitio en celdillas metaplásicas primero y finalmente en cancerosas. Difícil tarea la de encontrar y describir la diferenciación celular en el momento mismo de la transformación en cáncer, y que para estar de acuerdo con los paladines del diagnóstico citológico, más aún si se funda esto en la observación de una sola célula, me gustaría llamar "momento preciso del diagnóstico citológico precoz del cáncer."

Casualmente, han llegado a mis manos cuatro casos de diagnóstico citológico precoz de cáncer uterino, dos por conducto de mi amigo y ayudante Dr. Julio C. Graham. El primero traía su preparación microscópica con la imagen de una sola célula que se clasificó como cancerosa y se encontraba junto a un leucocito que le servía de referencia; era el único elemento utilizable aparte de una radiografía nuestra que mostraba pequeña irregularidad endometrial en el cuerno uterino derecho. El segundo caso sólo traía en su abono, la preparación histológica con tres células ovales y pequeñas que daban la apariencia de estar sobrepuestas y de tener núcleos gigantes. Las dos pertenecieron a mi Servicio y en ninguna se comprobó el diagnóstico por la biopsia cuidadosamente realizada en la pieza operatoria. Los otros dos casos fueron observados por intermedio de nuestro laboratorio, y estaban en observación comprobatoria; ignoro hasta cuándo se pueda saber el resultado definitivamente.

Los más entusiastas partidarios del diagnóstico citológico confiesan serias dificultades de interpretación en el cáncer de células diferenciadas y también en las formas graves de adenocarcinoma; por otro lado, basta observar con atención las numerosas variedades morfológicas o estructurales de protoplasma y núcleo o sean las características diferenciales en la célula dentro de su propio grupo, para apreciar cómo se mezclan en buena parte con las características también cambiables de otros grupos y todo esto dentro de un conjunto numeroso que señala la monografía de Papanicolau, para comprender la dificultad real y positiva de este problema que inevitablemente conduce a pensar en la frecuente posibilidad de un error. Se experimenta sensación de dificultad por un lado; pero también se admira la extraordinaria habilidad de interpretación que está fuera de lo normal. Toda

la confianza diagnóstica que tenemos en la biopsia, se cambia en zozobra y desconfianza en el diagnóstico citológico cuando se trata del cáncer y más aún de su diagnóstico precoz que implica tan graves responsabilidades terapéuticas; sin embargo, deseo ardientemente que este procedimiento se convierta en una futura realidad; pero por ahora aconsejaría a los que tengan fe y esperanza en esos estudios, la misma investigación celular de rutina, con idéntica finalidad, en líquidos o secreciones como las de la boca, fosas nasales, laringe y bronquios, recto y vejiga, y continúen la labor ya iniciada y casi abandonada de estudios semejantes en líquidos patológicos como el peritoneal, pleural, sinovial, etc., etc.; pero al mismo tiempo que no olviden la deuda tan grande que la ciencia histo-patológica y nosotros con ella, debemos a la biopsia.

Conclusiones:

1.—El diagnóstico precoz del cáncer lo hace solamente la biopsia en los procesos pre-cancerosos.

2.—El diagnóstico real y efectivo del cáncer sólo lo hace la biopsia.

3.—La citología es insegura en el diagnóstico del cáncer y más aún en las lesiones pre-cancerosas. Conduce desgraciadamente con más facilidad al error y a sus consecuencias, en relación con la responsabilidad terapéutica.

4.—La biopsia es el principal y único apoyo que el cirujano tiene a su disposición para no caer en graves responsabilidades de diagnóstico, de pronóstico y de tratamiento. Estas cuatro conclusiones constituyen el evangelio que está, estoy seguro, en la conciencia de todos ustedes.

No podré concluir sin hacer constar una vez más que todos los trabajos realizados y los que continuaré haciendo, han tenido y tendrán el control de patólogos distinguidos y de prestigio indiscutible. Al mismo tiempo, me siento con el deber de hacer pública mi gratitud hacia ellos y en particular al Dr. Villaseñor, que ha puesto su paciencia y una buena parte de su tiempo y de su esfuerzo, en la resolución de estos problemas que comprueban una vez más lo que todo el mundo sabe: que no hay por el momento nada ni mejor que pueda substituir en calidad científica, el valor de la biopsia.