

BIOLOGIA Y CLINICA DE LAS LESIONES PREMALIGNAS

I

CONCEPTO ACTUAL DE LAS LESIONES PREMALIGNAS¹

DR. GERMÁN GARCÍA²

EL CLÁSICO concepto de precáncer definía una lesión precancerosa como benigna en su apariencia macro y microscópica, pero eventualmente susceptible de transformarse en cáncer. En la actualidad, sin embargo, este concepto ha sido substituido por el de "pre malignidad", o "no invasión", que incluye aquellas lesiones que, si bien no poseen potencia invasora ni manifestación clínica, ofrecen, microscópicamente, la imagen, al menos citológica, de una verdadera neoplasia maligna.

Dentro de las neoplasias epiteliales, los carcinomas *in situ*, o mejor aún "intraepiteliales", corresponden a este concepto y han sido identificados en matriz, cuello y cuerpo, piel, vejiga, pulmón y mama.

La significación e importancia de estas lesiones es obvia: su identificación y correcto tratamiento vendrían a rea-

lizar una auténtica prevención de los cánceres genuinos.

La palabra y concepto "precáncer" deben ser, en nuestra opinión, substituidos por el de "pre malignidad", y ha de buscarse la explicación del por qué una lesión identificable microscópicamente como carcinoma no llega a adquirir, hasta más tarde, los atributos de malignidad. El análisis de este problema implica, en rigor, el de la cancerogénesis en su integridad.

Berenblum¹ pretende que la cancerización se hace en dos etapas: una primera de *iniciación*, mediante la cual, una población celular sufriría una transformación, quizás de mutación genética, que crearía una estirpe con potencialidad de crecimiento irrefrenable, pero que permanecería latente y sin manifestación ostensible. Muy recientemente, Kirkland² ha podido demostrar la existencia de modificaciones cromosómicas en lesiones displásicas del cuello uterino, y en carcinomas intraepiteliales.

La segunda etapa, o fase, sería la de

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 21 de febrero de 1968.

² Académico numerario. Hospital Español y Hospital de la Mujer, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

promoción, en la cual la potencialidad de crecimiento y de invasión se manifestarían clínicamente. Berenblum pudo demostrar en la experimentación animal, que existen factores exclusivamente iniciadores, mientras que otros, como el aceite de croto, son sólo promotores.

En nuestro actual concepto de premalignidad y de malignidad, un carcinoma intraepitelial estaría constituido por una población *iniciada*, y un cáncer clínico, por esa misma población, *promovida*.

Agentes cancerígenos clínicos, elementos virales y radiaciones compartirían ambos mecanismos sin que, en el cáncer humano, poseamos aún una información suficiente sobre los mismos.

En la fase de promoción habrían de distinguirse en algunas neoplasias humanas, otras dos subfases: una primera, en la que la neoplasia permanece aún sometida a la homeostasis del huésped; otra, ulterior, de autonomía o independencia, durante la cual el huésped es impotente para inhibir ese irrefrenable crecimiento.

Estas dos fases son bien perceptibles en algunos cánceres hormono-dependientes (próstata y mama) donde el control hormonal es eficaz durante un intervalo más o menos, largo.

La fase de dependencia aparecería intercalada entre la premalignidad y la malignidad auténtica.

Vamos ahora a referirnos a la aportación de la bioquímica y de la genética al proceso de malignización.

Haddow³ sugiere que la fase promocional de Berenblum implica la eliminación de proteínas claves en la

regulación del crecimiento normal. Miller y Miller⁴ llegan a la misma conclusión, basados en que los colorantes nitrogenados que producen tumores hepáticos en la rata, aparecen ligados a las proteínas del hígado. En suma, proteínas o sistemas enzimáticos decisivos en la regulación del crecimiento y en el mecanismo de diferenciación celular serían abstraídos por los agentes cancerígenos.

Aparece aquí el antagonismo entre diferenciación y proliferación en detrimento, o supresión, de la primera, en beneficio de la segunda, a cuya disposición aparecen elementos nutricionales que eran utilizados por el mecanismo de diferenciación.

Surge aquí ya el primer indicio de que la cancerización no supone aparición de algo nuevo, sino supresión de algo normal y existente (la diferenciación celular). Es de suponer que esta eliminación funcional proteínica, o enzimática, llamada "delección", pueda ser producida por diversos agentes químicos o virales. Consecuencia de esta delección es la aparición tisular de un nuevo patrón enzimático desconocido por el huésped, y frente al cual la homeostasis de regulación de crecimiento ha de ser ineficaz, en un proceso de inmunología concebida en su más amplio sentido.

¿Cuál es ahora la aportación a este problema, de la genética a nivel molecular? El punto de partida de este estudio es la síntesis de las macromoléculas proteínicas.

De acuerdo con Ochoa,⁵ el ácido desoxirribonucleico (DNA) contenido en el núcleo celular posee, codificadas, las

instrucciones genéticas para la síntesis de las proteínas. Este mismo DNA rige la síntesis de la fracción mensajera del ácido ribonucleico (RNA), la cual posee la misma información genética. Esta fracción se fija en los ribosomas; este complejo "ribosoma-RNA" es el sustrato donde han de depositarse los aminoácidos, en una predeterminada secuencia. Estos aminoácidos, activados por enzimas, son fijados por la fracción de transferencia, o "transfer", constituyéndose un complejo "aminoácido-RNA" que se depositaría, a su vez en el complejo "ribosoma-RNA mensajero", con arreglo a la secuencia codificada por el DNA.

Veamos ahora qué importancia puede tener todo esto en el proceso de cancerización o, al menos, en la fase de promoción.

En primer lugar, en los tejidos normales estables no se produce replicación del DNA, en tanto que sí existe en las células malignas. Según Monod y Jacob,⁶ en el genoma celular actúan genes estructurales, poseedores del código de información genética contenido en el DNA, y agrupados en unidades denominadas "operones"; y por otra parte, genes represores o reguladores, productores de sustancias represoras, cuya misión sería la de bloquear la síntesis del RNA mensajero, al antagonizar a los genes estructurales. La acción de estos se manifiesta en una enzima, misma que cataliza la conversión de ciertos sustratos en un producto determinado. Si así acontece, bien porque se produzca interferencia con el mecanismo de represión, o por-

que el sistema reciba una mínima cantidad del producto, aparece una inhibición de este mecanismo de represión; el circuito será autosuficiente y su expresión tisular será síntesis ilimitada de proteínas y crecimiento tisular indefinido; es decir, cáncer clínico.

Existen, pues, dos mecanismos antagónicos: uno, el que a partir del DNA genómico inicia la síntesis proteínica; otro, el mecanismo represor de esta síntesis. Como corolarios, y no como conclusiones, de este muy somero análisis, diríamos:

a) El término "precáncer" debe ser substituido por el de premalignidad, ya que la cancerización comienza, aunque latente, en las lesiones clásicamente denominadas "precancerosas".

b) El proceso de cancerización avanza por etapas discontinuas, y no mediante evolución insensible.

c) "La diferenciación celular no es tan solo la expresión de un algo específico a la célula, sino más bien la represión activa de un mecanismo latente de proliferación".⁶

d) Recíprocamente, la cancerización no sería un hecho positivo de proliferación celular, sino la manifestación del colapso del mecanismo de inhibición genómica, responsable de la limitación del crecimiento y de la diferenciación celular. Ignoramos si esta promoción hacia el cáncer ostensible y agresor está producida por agentes rigurosamente citológicos, o por fracaso del control homeostático del huésped.

Quizás podríamos preguntarnos, desde una posición epigenética, ¿por qué no se origina siempre cáncer, en lugar

de constituirse seres diferenciados y limitados en su crecimiento, a partir de una única célula fecundada?

e) Los cánceres genuinos clínicos, pueden prevenirse en muchas ocasiones mediante el correcto manejo de las lesiones premalignas, o sea, de los "carcinomas sin cáncer".

f) La llamada detección de los cánceres puede ser mas operante y eficaz mediante el precoz descubrimiento de estas lesiones premalignas, que a expensas del pronto diagnóstico de cánceres incipientes.

REFERENCIAS

1. Berenblum, I.: *A speculative review: The probable nature of promoting action*. Cancer Res., 14: 471, 1954.
2. Kirkland, J. A., Stanley, M. A. y Cellier, K. M.: *Comparative study of histologic and chromosomal abnormalities in cervical neoplasia*. Cancer, 20: 1934, 1967.
3. Haddow, A.: *The physiopathology of cancer. The chemical and genetic mechanisms of carcinogens. I. Nature and mode of action*. Primera Edición. Ed.: Homburger, F., y Fishman, W. W. New York, Hoeber & Harper. 1953.
4. Miller, E. C. y Miller, J. A.: *In vivo combinations between carcinogens and tissue constituents*. Cancer Res., 12: 547, 1952.
5. Ochoa, S.: *Chairman's Remarks. Basic problems in neoplastic diseases*. Primera Edición. Ed.: Gellhorn, A. New York, Columbia University Press, 1962.
6. Monod, J. y Jacob, F.: *General conclusions: teleonomic mechanisms in cellular metabolisms, growth, and differentiation*. Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol., 26: 389, 1961.

II

LA IMAGEN CITOLÓGICA DE LAS LESIONES PREMALIGNAS¹

DRA. JULIETA C. DE LAGUNA²

EL ESTUDIO citológico de las alteraciones morfológicas observables en diversos tejidos, ha sido una de las mejores armas para el reconocimiento de las alteraciones englobadas con el nombre de *displasias*, (etimológicamente, tejido alterado), cuya importancia radica en su capacidad para evolucionar hacia la malignidad. Los estudios reali-

zados hasta ahora comprenden diversas localizaciones de epitelios estratificados, como el de la vagina, el cérvix, la cavidad bucal, el esófago, etc., o de epitelio transicional, como sucede en la vejiga, o ciertas variantes de epitelio cilíndrico, entre las que destacan las alteraciones displásicas del estómago, el pulmón, la glándula mamaria y otras.

La desorganización y la atipia de un tejido, llamada displasia, puede mostrar diversos grados, que se traducen

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 21 de febrero de 1968.

² Académica numeraria. Instituto Nacional de Cancerología.

al nivel morfológico celular, desde los mínimos cambios registrables en ciertos procesos inflamatorios, hasta las grandes alteraciones con atipia y anaplasia marcadas que constituyen, estrictamente, la neoplasia maligna; en este momento en rigor, se deja de hablar de displasia para hablar de cáncer.

Una de las más importantes contribuciones de la citología ha sido la de permitir el reconocimiento de los procesos patológicos, pero especialmente de los malignos, con anterioridad a la aparición del trastorno tisular, como un todo. En efecto, durante mucho tiempo se aceptó que el cáncer constituía un modo anormal de agrupamiento y disposición de las células en un tejido previa a la invasión de estructuras vecinas por toda la masa celular. Los estudios modernos, tanto morfológicos como los de cultivo de células, y los de orden bioquímico han permitido que emerja el concepto de que las células, como tales, pueden tener alteraciones patológicas que se traducen en modificaciones morfológicas, simultáneamente o aún antes de que se manifieste, con todo su vigor, el cuadro tisular propiamente dicho. La contribución del método citológico en este sentido ha sido formidable; con una seguridad de más de un 80 por ciento, se logra reconocer, con el estudio aislado de células descamadas, la presencia de carcinomas invasoras, de los microinvasores, de los preinvasores, y se identifican las displasias propiamente dichas, distinguiendo entre ellas, las reversibles y las no reversibles.

Esta capacidad para diferenciar las

distintas lesiones ha quedado formalizada, en cierto sentido, desde los primeros esfuerzos de clasificación hechos por el propio Papanicolaou, en 1949, al agrupar las distintas imágenes citológicas en las famosas clases, bien conocidas por los morfológicos y por los clínicos y entre las cuales se distinguen bien aquellas representativas de procesos benignos, las displasias que constituyen un verdadero cáncer, y aquellas situadas en posición intermedia entre lo benigno y lo maligno.

La citología como una técnica que sólo diera la imagen instantánea de un proceso, tendría una utilidad relativa y sólo restringida a los casos establecidos de procesos no cambiantes que, en patología, son los menos. La citología, beneficiada grandemente por la increíble sencillez técnica para la obtención de las muestras y para su estudio microscópico, se convierte estrictamente en un método de lo que debe llamarse "morfolología dinámica". En pocos casos como en el de las displasias este enfoque resulta más valioso e importante. Por ejemplo, el estudio de la evolución de las lesiones en el caso concreto de la citología vaginal, nos ha permitido observar tres tipos de conducta en las pacientes con displasia, específicamente de la llamada displasia II (máxima alteración displásica compatible con la reversibilidad, de acuerdo con Alvarez Fuertes). Los estudios citológicos, a menudo prolongados a lo largo de 5 y 10 años, permiten reconocer enfermas en las que las lesiones de displasia aparecen en una sola época y después de un cor-

to tiempo, a consecuencia de un tratamiento local o aun sin causa aparente, desaparecen en forma definitiva. En otras mujeres, la alteración vuelve a presentarse a intervalos variables y desaparece nuevamente; por último, hemos observado enfermas que muestran desde el principio, displasia persistente; cerca de la quinta parte de estas últimas han mostrado tendencia progresiva y terminado por desarrollar un carcinoma in situ. Estas son, con mayor propiedad, las lesiones que justifican más ampliamente, su denominación de "premalignas" y tanto más cuanto más común sea su evolución progresiva hacia la malignidad. Si algún día se pudiera tener la certeza absoluta de que cierto tipo de displasia evoluciona indefectiblemente hasta convertirse en un cáncer, el reconocimiento de dicha displasia equivaldría a hacer el diagnóstico más precoz de neoplasia maligna, tal como ha sucedido ya con la enfermedad de Bowen.

Por lo tanto, nuestros esfuerzos deben encaminarse a encontrar el modo de diferenciar la reversibilidad o no reversibilidad de las lesiones, y es de esperarse que en un futuro no muy lejano el hallazgo de alguna técnica histoquímica o microscópica abra la puerta a estas posibilidades.

Las alteraciones de tipo displásico presentes en los procesos malignos o en los premalignos son muy parecidas; la diferencia estriba en cuestiones de grado o intensidad de las alteraciones. En todas ellas, lo fundamental es la discariosis, o sea la presencia de núcleos con caracteres muy variables en la

misma preparación. Sin embargo, el aspecto es distinto en el caso del cáncer en comparación con las displasias propiamente dichas. En el cáncer hay células aisladas o grupos de células, con núcleo de contorno irregular a veces muy grande, o polinucleadas, o cariopicnóticas, con nucléolos muy ostensibles, y distribución irregular, hasta el grado de formar grumos periféricos, de la cromatina. El contorno celular también se altera y la relación nucleocitoplásmica se invierte. En la displasia propiamente dicha por otro lado, la discariosis presente se caracteriza por abarcar de manera uniforme y regular a casi todas las células alteradas de la preparación, en la que es difícil encontrar grupos celulares aislados, con grandes atipias que destaquen sobre el resto. Esto no obsta para que deje de reconocerse la anormalidad de la red cromatínica y la irregularidad de los contornos nucleares, la hiperchromia de algunos núcleos y la irregularidad del contorno celular. En todo caso, es común reconocer el estrato celular (superficial, intermedio o basal) al que corresponden las células en estudio, lo que suele ser difícil de establecer en casos de neoplasias muy indiferenciadas.

El dato citado de la uniformidad de las atipias, común en las displasias, también suele observarse en el carcinoma preinvasor, hecho que puede suscitar la confusión entre ambos cuadros; sin embargo, el diagnóstico diferencial se establece por la presencia de un grupo o acúmulo de células con las características nucleares propias del proceso

maligno; en el caso más avanzado del carcinoma invasor empiezan a verse formas bizarras y la desaparición total del citoplasma, que lo identifican.

La presencia de queratosis en las células estudiadas no tiene significado si no va acompañada de la discariosis; aún otros datos, como la vacuolización del citoplasma y la presencia de halo perinuclear señalados recientemente por Ayre, en nuestra opinión pierden todo significado si no concurren con la discariosis. Esto lo hemos demostrado ampliamente para el caso de la tricomoniasis, en la cual desaparecen dichas

alteraciones en cuanto se cura la infección.

Para terminar, conviene hacer un llamado de atención específico al hecho de que, no habiendo características morfológicas exclusivas de las displasias premalignas, sólo puede uno referirse a la *imagen general* de la displasia y de que es el conjunto de signos presentes en el frotis total el que inclinará la opinión del analista hacia el diagnóstico definitivo de normalidad, de displasia, reversible o con tendencia progresiva o de carcinoma.

III

DATOS HISTOLOGICOS SOBRE MALIGNIDAD EN LOS TUMORES EPITELIALES¹

DR. GABRIEL ALVAREZ-FUERTES²

LA PREMALIGNIDAD es un concepto clínico que ha demostrado su utilidad y cuyo valor aceptamos como resultado de la experiencia y como un valioso dato de información en relación con las neoplasias.

Por lo tanto, las alteraciones aceptadas como "premalinas" por la clínica tienen el gran valor de indicar al médico, en la práctica, a observar un

cuidado especial y lo inducen a realizar una comprobación histológica para precisar el carácter neoplásico maligno de la lesión.

En la actualidad podemos, en la mayoría de los casos, establecer con la ayuda del estudio microscópico cuándo una alteración tisular es un tumor maligno; pero por otra parte, existen alteraciones celulares, parecidas a las que caracterizan a los tumores malignos, que son el resultado de muy variadas causas y que podrían llevarnos a confusión.

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 21 de febrero de 1968.

² Académico numerario. Registro Nacional de Anatomía Patológica, Dirección de Investigación en Salud Pública, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

Con la inquietud de establecer y describir los caracteres que hoy nos sirven de patrón para juzgar de la malignidad histológica de los tumores, he creído conveniente presentar aquí algunos datos morfológicos celulares, que los patólogos utilizamos para interpretar la naturaleza neoplásica maligna de los epitelios.

Las alteraciones morfológicas que se observan en las células neoplásicas han incitado a clínicos y patólogos a revisar cuidadosamente algunos de los caracteres que pudieran informar sobre la malignidad intrínseca del tumor, su probable comportamiento biológico y la historia natural en la evolución de la neoplasia.

Las alteraciones morfológicas en los tumores epiteliales de la piel, de las mucosas y de las glándulas, han sido reconocidas desde hace muchos años; ^{1 a 7} Gray⁴ en su libro de "Carcinoma in situ y carcinoma invasor del cérvix uterino", menciona los trabajos de C. Tobin en 1852⁸ y de Williams en 1876⁹ en donde se hace mención a "ciertas alteraciones" de los epitelios, expresadas por diferencias en el tamaño nuclear y celular; de entonces a la fecha, un gran número de trabajos se han publicado sobre las alteraciones que preceden a la aparición de las neoplasias epiteliales.

Una información menor tenemos sobre el comportamiento inicial de las neoplasias malignas de los tejidos mesenquimatosos; por ello creemos que, al considerar los datos morfológicos de malignidad, deberemos referirnos precisamente a las alteraciones celulares

con que los epitelios inician morfológicamente su transformación maligna.

Nuestros conocimientos sobre la morfología de los epitelios han mejorado con el estudio citológico de los elementos exfoliados y con la valoración de las alteraciones encontradas en ellos al utilizarse de rutina el método de estudio de la descamación celular preconizado por Papanicolaou;¹⁰⁻¹¹ la facilidad con que se obtiene descamado celular en la vagina y los raspados superficiales del cérvix uterino (Ayre) ha hecho progresar notablemente la investigación clínica, citológica e histológica, permitiéndonos conocer mejor las modificaciones celulares que hoy se consideran como características de malignidad y referidas especialmente a los epitelios de revestimiento del cuello uterino.

En 1890, Hansemann introdujo en la nomenclatura médica la palabra *anaplasia* para definir el parecido morfológico de las células tumorales con las células embrionarias e indiferenciadas; por el contrario se ha designado como *prosoplasia* al "envejecimiento fisiológico" o, mejor aún, a la maduración y diferenciación celulares; por estas razones los elementos epiteliales neoplásicos malignos no muestran maduración fisiológica sino que, por el contrario, conservan caracteres parecidos a los encontrados en los tejidos embrionarios, por lo que reciben la denominación genérica de anaplásicos.

En la actualidad se han reunido bajo el nombre de *displasia* ciertas alteraciones de los epitelios que se refieren fundamentalmente a defectos en la maduración citoplásmica asociados con al-

teraciones morfológicas nucleares (discariosis) y acompañadas, las más de las veces, de aumento en el número de células (hiperplasia); este aumento se expresa por una exagerada actividad mitótica con aparente alteración en los planos divisionales y disposición celular anárquica dentro de la lámina epitelial. Las alteraciones del epitelio, que hoy calificamos de displasia, han recibido, en el curso de los años, nombres muy diversos: atipias, epitelios atípicos, epitelios irregulares, epitelios con "inquieta de crecimiento", epitelios anaplásicos y aun nombres ya abandonados por inexactos, como el de "metaplasia precancerosa" o el menos afortunado de "alteraciones precancerosas".

La gran frecuencia con que se encuentran los epitelios displásicos en el cérvix uterino ha hecho pensar que pueden ser inducidos por diferentes factores, algunos de carácter fisiológico, otros pasajeros y reversibles y finalmente, otros de genuino carácter neoplásico. Reagan y colaboradores⁵⁻⁶ demostraron alteraciones del epitelio cervical durante el embarazo; también en mujeres menopáusicas cuando coexiste en ellas un efecto estrogénico exagerado. En un estudio citológico reciente¹⁰ hemos encontrado fenómenos de displasia en mujeres embarazadas cuyas alteraciones regresaron a la normalidad morfológica después del parto; estos ejemplos bastarían para señalar la importancia, y también la dificultad, de reconocer y separar las alteraciones displásicas reversibles de las propiamente tumorales.

A continuación hacemos referencia

de algunos datos generales, ya confirmados, en relación con los llamados signos de malignidad de los epitelios. Incluyen información sobre nucléolo, cromosomas y contenido en DNA,^{12 a 20} técnicas histológicas e histoquímicas^{21 a 27} y estudios sobre microscopía electrónica^{28 a 30} que seguramente en el futuro nos brindarán valiosa información sobre las verdaderas alteraciones displásicas tumorales.

Los principales cambios microscópicos de los epitelios displásicos nos ocuparán ahora unos breves momentos para su descripción y nos referimos en primer lugar a las alteraciones del núcleo (Tabla 1).

TABLA I
MALIGNIDAD CELULAR

Alteraciones del núcleo	}	Aumento de tamaño
		Variación en el tamaño (Discariosis)
		Pérdida de la relación N/P
		Hipercromatismo
		Aumento en el contenido de DNA (Poliploidia)
		Gemación
		Halo perinuclear

Tamaño del núcleo y sus variaciones (discariosis). En los epitelios normales (Fig. 1) existe siempre un patrón de tamaño nuclear de gran regularidad y de carácter regional en el que sólo pueden encontrarse pequeñas diferencias entre la zona basal del epitelio plano estratificado y la morfología nuclear en capas medias y superficiales; también se encuentran diferencias que consideramos normales en las apetencias tintoriales del núcleo, y una constante que relaciona el volumen nuclear y citoplásmico (Relación N/P); en los epitelios

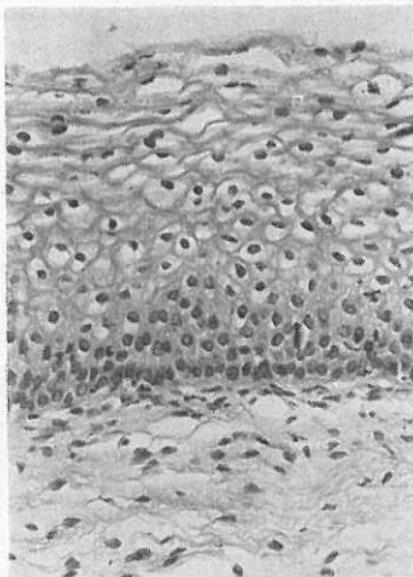


FIG. 1. Epitelio del cérvix. Patrón morfológico normal.

displásicos se observan claramente fenómenos de marcada irregularidad en el tamaño, la forma y la cromofilia del núcleo; además, las células displásicas tienen frecuentemente un halo perinuclear y fenómenos de queratinización

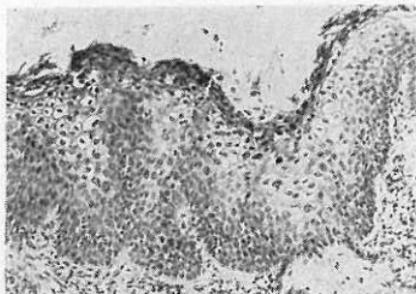


FIG. 2. Epitelio displásico. Alteraciones nucleares, halo perinuclear. Queratinización superficial. Abundante descamación.

granular o difusa, y con frecuencia marcada eosinofilia citoplásmica, que nos indica una queratinización anormal del epitelio; no es raro observar la presencia de perlas córneas intraepiteliales o disposición concéntrica de los núcleos o bien formas bizarras, distorsionadas o con aspecto muriforme (Figs. 2, 3, 4 y 5); sin embargo, tanto el aumento de tamaño como las variaciones en el con-

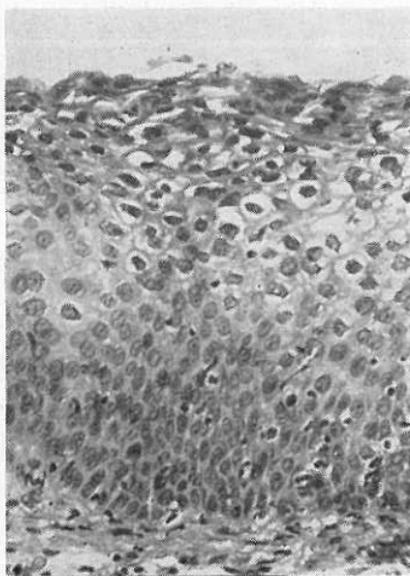


FIG. 3. Epitelio displásico. Hiperplasia basal con figuras mitóticas; infiltración leucocitaria. Vacuolación y alteraciones en la cornificación.

tenido cromático nuclear y el halo perinuclear han sido producidos experimentalmente con la aplicación de podofilina^{15, 31} y encontrados en lesiones inflamatorias virales (Russell), lo cual ha hecho más difícil valorar dichas alteraciones (Fig. 6).

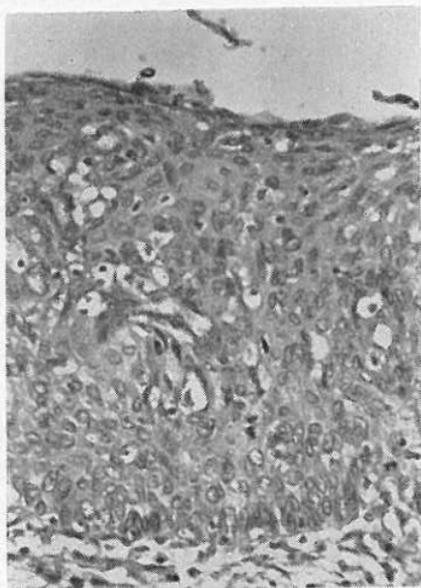


FIG. 4. Borde de un carcinoma intraepitelial. Las mismas alteraciones señaladas en las figuras anteriores. Hiperplasia en todo el espesor del epitelio. Anarquía en la regularidad y disposición de los elementos epiteliales.

Investigaciones recientes conceden gran valor al número y alteraciones de las mitosis, y al número y morfología

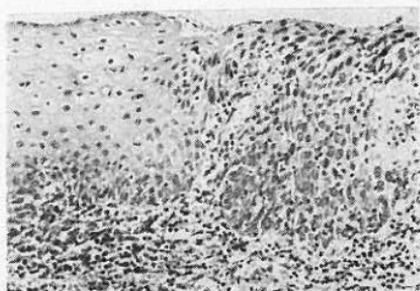


FIG. 5. Límite entre el carcinoma y el epitelio normal. Compárese la diferente morfología y la ausencia de transición gradual.

de los cromosomas (cariotipo anormal) para aceptar la verdadera calidad neoplásica de las lesiones.^{16, 17, 18, 20} El hiperchromatismo nuclear observado se debe fundamentalmente al aumento en el contenido de ácido desoxiribonucleico (DNA) y Atkin¹² ha demostrado marcadas diferencias en el contenido del DNA en tumores, en el mismo sitio y del mismo tipo histológico; en sus investigaciones ha querido relacionar Atkin el contenido de DNA con el tamaño nuclear observado en las seccio-



FIG. 6. Probable lesión "viral del epitelio del cérvix. Algunas lesiones con la presentada en esta fotografía se han logrado con la podofilina.

nes histológicas, y ha procurado también establecer una relación entre el contenido de DNA y el pronóstico del carcinoma de células escamosas del cérvix;¹² nos parece interesante señalar los resultados logrados en este estudio, por Atkin y Richards que analizaron 803 carcinomas que separaron en 2 grandes grupos: los formados por células de núcleos pequeños y los constituidos por células con grandes núcleos, ambos en número similar. En la mitad de los tumores estudiados existía correlación entre el contenido de DNA y el tamaño

nuclear y, más aún, en un estudio continuado durante 10 años, encontraron que los enfermos portadores de tumores con núcleos grandes mostraron, en promedio, mayor sobrevida después de la radioterapia, independientemente del estadio del tumor.

Se considera que los núcleos grandes son tetraploides y Ehrlich³ llamó la atención sobre una probable relación entre el número de cromosomas de las células tumorales y su tamaño nuclear.

En la actualidad se acepta que existen dos variedades fundamentales de tumores: uno con pequeñas variaciones del cariotipo básico y otro con poliploidización en más del doble del cariotipo básico; en el primer tipo sólo existe una pequeña variación en el tamaño nuclear, mientras que la segunda variedad se revela histológicamente por la presencia de células con grandes núcleos o nucléolos gigantes. Las razones para establecer un mejor pronóstico de las pacientes que tienen tumores malignos de células escamosas con grandes núcleos no son del todo satisfactorias hasta el presente, pero también pensamos que las diferencias en la morfología celular y en el contenido en DNA puede ofrecernos un camino para encontrar una significación pronóstica y quizás también la posibilidad de valorar los fenómenos de radiosensibilidad en los carcinomas.

Sin embargo, debemos señalar que los tumores de núcleos pequeños (Fig. 7) suelen dar metastasis de una manera precoz, lo que nos hace pensar en una posible graduación diferente entre malignidad y capacidad invasora. Sería

deseable relacionar el tamaño de los núcleos y su contenido en DNA con un pronóstico ya sea expresado en términos de radiosensibilidad, en poder de invasión, o referidos a la duración del estadio preinvasor (intraepitelial) del carcinoma; sin embargo, esta posibilidad nos parece aventurada y todavía no aceptable en el estado actual de nuestros conocimientos.

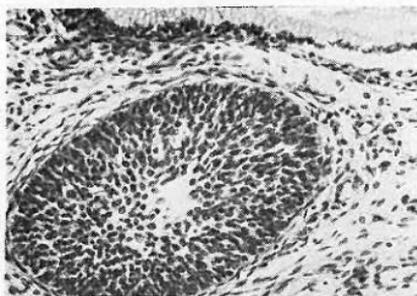


FIG. 7. Carcinoma intraepitelial de células pequeñas de localización endocervical ocupando la cavidad de una glándula mucosa. El epitelio cilíndrico ha sido substituido por los elementos neoplásicos. Nótese la gran regularidad celular. Arriba se encuentra otra glándula revestida por epitelio cilíndrico mucoso normal. Hiper Cromatismo nuclear.

Kaminetzki y Jagiello¹⁵ utilizando la podofilina y suspensiones de metilcolantreno lograron, con ambos estímulos, imágenes morfológicas atípicas muy semejantes entre sí; pero sin embargo, la aplicación de podofilina por muchos meses no fue capaz de inducir carcinoma y la aplicación de metilcolantreno logró producir lesiones neoplásicas genuinas; ésto nos hace pensar que alteraciones morfológicamente semejantes se comportan de manera diferente y que quizás el huésped ponga en marcha

alguna forma de reacción que impida la penetración en el estroma de células epiteliales anormales.

En el presente, la naturaleza de las causas que actúan sobre las células antes de desarrollarse el carcinoma invasor nos son desconocidas y sólo podemos sospechar cambios o modificaciones enzimáticas o bioquímicas³, alteración en el número de cromosomas, la riqueza en DNA y la morfología celular, y quizás sean la base que nos pueda indicar la verdadera naturaleza neoplásica, no reversible, en las displasias.

En la tabla 2 se hace mención de algunos de los fenómenos importantes que intervienen en la invasión y propagación neoplásica; estos fenómenos han sido comprobados en laboriosos estudios de investigación y son, en esencia, nuestro punto de apoyo para explicar la invasión neoplásica; algunos de ellos pueden ser comprobados en estudios histológicos rutinarios. También creemos que algunas, o quizás todas, las características que se mencionan en la tabla 2 y que se relacionan con el poder de invasión de los tumores malignos

estén presentes en los elementos neoplásicos del carcinoma intraepitelial.

Al hablar de malignidad celular en los epitelios se menciona un estadio intraepitelial que precede a la invasión hacia el tejido conjuntivo subyacente (carcinoma in situ); muchos de los investigadores afirman que existe un límite nítido entre el tumor superficial no invasor (carcinoma intraepitelial) y el tejido conjuntivo del estroma; este límite está formado por la membrana basal de los epitelios. A pesar de que los tratados clásicos de histología normal no mencionan la membrana basal, desde el año de 1946 el método histológico del ácido periódico y reactivo de Schiff, puesto en práctica por McManus y Hotchkiss,^{24, 29} demuestra la existencia de una estructura particular, en forma de membrana o banda, intensamente tingible con esa técnica y sus variantes; existen normalmente variaciones notables en la continuidad, grosor y apetencias tintoriales de la membrana y, por lo tanto, será necesario un cuidadoso estudio de la membrana basal por debajo de los epitelios atípicos, buscando signos de penetración o rotura, antes de aceptar la invasión profunda del tumor. Pundel, Moitzheim y Beckius,²⁵ mediante estudio histoquímico, reconocen que la membrana basal es una escleroproteína de tipo colágeno, y que debe considerarse como una capa de limitación formada por fibras unidas con un cemento interfibrilar especial. A veces presenta una condensación de tipo aserrado que puede demostrarse con técnicas argénticas y que de ninguna manera debe consi-

TABLA 2

FENOMENOS IMPORTANTES EN LA INVASION NEOPLASICA

-
- a) Velocidad de multiplicación
 - b) Pérdida de la inhibición de crecimiento
 - c) Producción de substancias citolíticas y de factores de difusión
 - d) Capacidad de movimiento amiboide (Virchow)
 - e) Propiedades fagocíticas
 - f) Menor adhesividad en las células tumorales (calcio)
 - g) Factores locales (espacio intersticial, cavidades naturales, conductos glandulares, vasos linfáticos y sanguíneos)
 - h) Naturaleza biológica de tumor
-

derarse como una estructura autónoma continua e infranqueable; al contrario, muestra diferencias notables en la morfología (vacuolización, distorsión) con tanta frecuencia que sería peligroso considerar la lámina basal como elemento de valor decisivo para establecer diagnóstico diferencial entre un carcinoma invasor y un carcinoma in-situ (intraepitelial). Los autores últimamente mencionados admiten, sin embargo, que los carcinomas de células escamosas penetrantes en el estroma conjuntivo (carcinoma invasor) no muestran los límites característicos de membrana basal y sólo algunas veces, su contorno está formado por finas fibrillas colágenas agrupadas formando cestas en torno a las células neoplásicas. Por nuestra parte, insistiremos en que es importante estudiar cuidadosamente la membrana basal, cuya estructura cuando es nítida nos permite reconocer los límites del epitelio en los carcinomas pre invasores, y descartar el fenómeno de microinvasión y de propagación linfática (Fig. 8).

Costero, en comunicación personal,



FIG. 8. Estructura precolágena densa en torno a glándulas endocervicales ocupadas por un carcinoma no invasor.

nos ha dicho que en los cultivos celulares de epitelios no se ha podido demostrar la presencia de membrana basal y las células, sin embargo, se ordenan de manera regular en empalizadas; también puede observarse que algunos elementos celulares se separan del resto y emigran, pero tiempo después re-

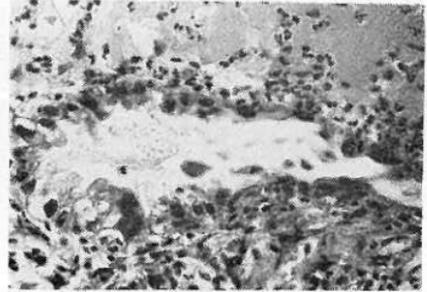


FIG. 9. Alteraciones celulares en una glándula endocervical. Embarazo tubario.

gresan y se reagrupan con el resto (Costero). Este dato del comportamiento en los explantes está en favor de que la membrana basal no es un producto de elaboración de las células

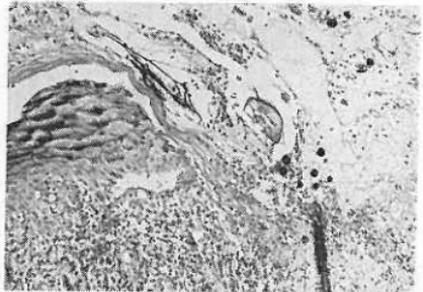


FIG. 10. Cervicitis ulcerada en la amibiasis vaginal y cervical. Trofozoitos de *E. histolytica* (en negro intenso) teñidos con la técnica de PAS. Alteraciones displásicas del epitelio.

epiteliales como algunos mencionan, sino que se trata de un armazón fibrilar conectivo; también nos ilustra sobre el comportamiento de las células epiteliales que, a pesar de haberse separado, regresan a unirse y conservan su poder de asociación. Por lo tanto, el fenómeno de penetración o poder de invasión

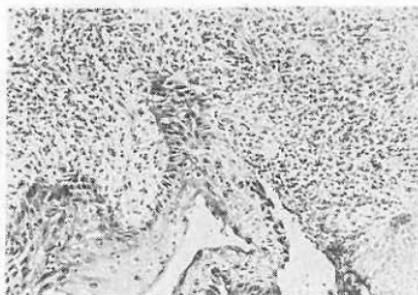


FIG. 11. Alteraciones displásicas del epitelio. Caso de amibiasis. Ulceración y displasia del epitelio.

de los elementos neoplásicos epiteliales estaría relacionado, por una parte, con la alteración de la membrana basal conjuntiva, y por la otra, con alteración celular epitelial que impida el poder de asociación normal.

TABLA 3
DISPLASIAS DEL EPITELIO
CERVICAL

Reversibles	}	Embarazo
		Estrógenos
		Deficiencia de ácido fólico
		Viral
		Podofilina
Irreversibles	}	Busulfan
		Radiación
		T. Benignos (Anoxia)
		Irreversibles Carcinoma in situ → carcinoma invasor

Por la razones antes mencionadas puede considerarse que, en la actualidad, el hallazgo de displasia no nos autoriza para predecir su futura evolución y sólo cuando coexista con datos completos de malignización podremos afirmar su verdadero carácter neoplásico.

En la tabla 3 se mencionan algunas displasias de carácter reversible que ilustran lo mencionado anteriormente (Fig. 9, 10 y 11).

REFERENCIAS

1. Ackerman, L. V. y Del Regato, J. A. *Cancer. Diagnosis, prognosis, treatment*. 3a. ed. St. Louis, C. V. Mosby Co. 1962.
2. Alvarez Fuertes, G.: *Displasias epiteliales y carcinoma del cérvix*. Quinto Congreso Mexicano de Ginecología y Obstetricia. México, D. F., 1967.
3. Ehrlich, E. W.: *Nuclear sizes in growth disturbances; with special reference to tumor cell nucleus*. Am. J. M. Sc. 192: 772, 1936.
4. Gray, L.: *Dysplasia, carcinoma in situ and micro-invasive carcinoma of the cervix uteri*. Springfield, Charles C. Thomas, 1964.
5. Reagan, J. W. y Hamonic, M. J.: *Dysplasia of uterine cervix*. Ann. New York Acad. Sc., 63: 1236, 1956.
6. Reagan, J. W., y Patten, S. F. Jr.: *Dysplasia; basic reaction to injury in uterine cervix*. Ann. N. Y. Acad. Sci. 27: 662, 1962.
7. Speert, H.: *The premalignant phase of endometrial carcinoma*. Cancer 5: 927, 1952.
8. Tobin, C.: *Sur quelques hypertrophies glandulaires*. Gaz. d. Hop. Paris. 25: 41, 1852. (citado por Gray.⁴)
9. Williams, J.: *On cancer of the uterus being the Harveian lectures for 1886*. London. H. K. Lewis. 1888. (citado por Christopherson y Parker en Gray.⁴)
10. Alvarez Fuertes, G., Patron, A. y Antunez, O.: *Mil casos consecutivos de estudios citológicos en pacientes embarazadas*. Rev. Invest. Salud Pública. 4: 333, 1967.

11. Dart, L. H. y Turner, T. R.: *Fluorescence microscopy in exfoliative cytology. Report of acridine orange examination of 5491 casos with comparison by Papanicolaou technic.* Lab. Invest. 8: 1513, 1959.
12. Atkin, M. B.: *Nuclear size in carcinoma of the cervix: its relation to DNA content and to prognosis.* Cancer 17: 1391, 1964.
13. Bush, H., Byvoet, P. y Smetana, K.: *The nucleolus of the cancer cell: a review.* Cancer Res. 23: 313, 1963.
14. Emson, H. E. y Kirk, H. D.: *Desoxyribonucleic acid content of breast-lesions.* Lancet 1: 905, 1966.
15. Kaminetzky, H. A. y Jagiello, G. M.: *Differential chromosomal effects of carcinogenic and noncarcinogenic substances.* Am. J. Obst. Gyn. 98: 349, 1967.
16. Kirkland, J. A.: *Chromosomal and mitotic abnormalities in pre-invasive carcinomas of the cervix.* Aust. N. Z. J. Obst. Gynec. 6: 35, 1966.
17. Kit, S.: *The deoxyribonucleic acids of normal and malignant tissues.* Genetics and Cancer. Austin, University of Texas Press. 1959.
18. Steele, H. D., Manocha, S. L. y Stich, J. F.: *Deoxyribonucleic acid content of epidermal in situ carcinomas.* Brit. Med. J. 2: 1314, 1963.
19. Stich, H. F. y Emson, H. E.: *DNA content of tumor cells. I. Polyps and adenocarcinomas of large intestine of man.* J. Nat. Cancer Inst. 24: 471, 1960.
20. Wagner, D., Richart, R. M. y Terner, J. Y.: *Deoxyribonucleic acid content of presumed precursors of endometrial carcinoma.* Cancer 20: 2067, 1967.
21. Berger, J.: *Histochemistry of ectopy, ectopion and epidermization.* Acta cytol. 5: 61, 1961.
22. Colve, F. W. y McKalen, A.: *Observations of the cytochemical composition of adenoma and carcinomas of the colon.* Ann. Sur. 152: 615, 1961.
23. Gersh, I y Catchpole, H. R.: *The organization of ground substance and basement membrane and its significance in tissue injury, disease and growth.* Am. J. Anat. 85: 521, 1949.
24. McManus, J. F. A.: *Histological demonstration of mucin after periodic acid.* Nature, 158, 1946.
25. Pundel, J. P., Moitzheim, P. y Beckius, C.: *La membrane basale de l'épithélium pavimenteux du vagin et du col utérin - Etude comparative histologique et histochemique.* Gyn. Obs. (Paris), 66: 123, 1967.
26. Stowell, R.: *Feulgen reaction for thymonucleic acids.* Stain Tech. 20: 45, 1945.
27. Wislocki, G. B., Fawcett, D. W. y Dempsey, E. W.: *Staining of stratified squamous epithelium of mucous membranes and skin of man and monkey.* Ant. Rec. 110: 359, 1951.
28. Ashworth, C. T., Stembridge, V. A. y Luibel, F. J.: *A study of basement membranes of normal epithelium, carcinoma in situ and invasive carcinoma of uterine cervix utilizing electron-microscopy and histochemical methods.* Acta cytol. 5: 369, 1961.
29. Dougherty, C. M. y Low, F. M.: *The fine structure of the basement membrane of the uterine cervical epithelia. Observations with the electron microscope.* Am. J. Obst. Gyn. 76: 839, 1958.
30. Luibel, F., Sanders, E. y Ashworth, C.: *An electron microscopic study of carcinoma of cervix uteri.* Cancer Res. 20: 357, 1960.
31. Stamm, O. y Stahelin, H.: *Arrest of mitosis genital carcinoma by podophyllum derivatives.* Cancer 9: 1096, 1965.

IV

LESIONES PRECANCEROSAS DEL APARATO GENITAL FEMENINO¹

DR. JOSÉ NORIEGA-LIMÓN²

CUELLO UTERINO

EL DIAGNÓSTICO y tratamiento cada vez más precoces del cáncer cérvicouterino, así como el diagnóstico de etapas preinvasoras subclínicas y su tratamiento adecuado han abatido los índices de mortalidad y frecuencia de esta neoplasia, pudiendo considerársele en la actualidad como una enfermedad evitable, y epidemiológicamente abatible.^{1 a 7}

La mucosa del cuello uterino puede presentar alteraciones de metaplasia, discariosis y displasia hasta la anaplasia y la producción de un carcinoma in situ, terminando finalmente en un carcinoma invasor. Las metaplasias y displasias son propiamente las etapas precancerosas y pueden estar presentes en enfermas asintomáticas o estar asociadas a alteraciones clínicas y sintomáticas inespecíficas. La citología vaginal y el estudio histopatológico pueden establecer la diferencia entre displasias y carcinoma in situ e invasor y establecer las posibilidades de reversibilidad o irreversibilidad en su evolución. La

clasificación y subdivisión de estas discariosis varía. Entre nosotros se clasifica frecuentemente en grados I, II y III, considerando la tercera como irreversible con evolución ulterior hacia un carcinoma. La etiología de estas displasias es parcialmente conocida. Los factores socio-económicos, clínicos y patológicos a que se asocian son los mismos que se han observado en relación al cáncer cérvicouterino. Predomina en ciertos grupos raciales, en poblaciones de niveles socioeconómicos más débiles, en grupos con una mala higiene ginecológica general, con infecciones crónicas del cuello. La multiparidad parece ser de importancia, aunque es un punto discutible, al igual que la edad del primer coito y la intensidad de la vida sexual. Parece estar en relación inversa con la circuncisión profiláctica.^{3, 7, 8}

Estas discariosis presentan una prevalencia mayor que el carcinoma in situ o el carcinoma invasor^{10, 11} y se presentan en edades promedio menores que en estas dos últimas entidades. En general preceden al carcinoma, pero las metaplasias, displasias y discariosis pueden coexistir hasta en un 80% con el carcinoma in situ y en grado menor

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 21 de febrero de 1968.

² Académico numerario. Instituto Nacional de Cancerología.

con el carcinoma invasor.^{10, 11} Las displasias pueden ser clínica y citológicamente reversibles, ya sea espontáneamente, ya sea después del tratamiento de lesiones infecciosas parasitarias asociadas del cuello uterino. Por otra parte pueden persistir por períodos extraordinariamente largos, sin evolución a la anaplasia y finalmente pueden evolucionar fatalmente al carcinoma in situ y al invasor en períodos variables.^{10, 12}

El diagnóstico se hace por el estudio citológico vaginal y el examen histopatológico. En los casos en que se informa de discariosis en etapas I y II reversibles, la observación periódica, en caso de que no haya lesiones inflamatorias y parasitarias o el tratamiento de éstas con control periódico en caso de que estén presentes, es la actitud conservadora adecuada. Cuando se descubren lesiones irreversibles o de carcinoma in situ el estudio histopatológico es indispensable. En casos de lesiones del cérvix el estudio biopsico directo de la lesión sospechosa y en casos sin lesión obvia y previa prueba de Schiller, la conización es de rigor para despistar la asociación con un carcinoma invasor. El uso del criostato permite en la actualidad hacer diagnósticos integrales de todo un cono de sección en pocos minutos.¹³

En resumen es necesario:

1. Tener presente que existen lesiones de la mucosa del cuello uterino que anteceden o pueden coexistir con un carcinoma.

2. Que el tratamiento adecuado de estas alteraciones de discariosis y

displasias puede prevenir la degeneración carcinomatosa.

3. Cuando se detecte o se diagnostique una discariosis, especialmente en etapas II ó III, la conización permite despistar la asociación de un carcinoma invasor o in situ que requieren una terapéutica distinta.

ENDOMETRIO

El adenocarcinoma del endometrio se asocia muy frecuentemente a factores constitucionales, posiblemente de origen genético, como la obesidad, la hipertensión a alteraciones del metabolismo de los carbohidratos con tendencia a la diabetes, infertilidad, aparición tardía de la menopausia e hiperplasias endometriales. Estas alteraciones parecen tener relación con disfunciones hipofisio - adrenal - ováricas con un hiperestrogenismo prolongado no controlado.¹⁴

Hay, por otra parte, una secuencia anatomopatológica de lesiones endometriales que van de la formación de pólipos a la hiperplasia quística, la hiperplasia adenomatosa, a la llamada hiperplasia atípica, desembocando finalmente en el carcinoma in situ o el adenocarcinoma invasor. Esta secuencia, por otra parte, no invalida la aparición de un carcinoma en un endometrio funcional y anatómicamente no hiperplásico. Las lesiones precancerosas del endometrio son propiamente los procesos hiperplásicos mencionados, que frecuentemente se encuentran asociados con los factores constitucionales ya señalados que se asocian al adeno-

carcinoma. Se presentan en edades promedio más bajas, hasta 10 veces menores que en el adenocarcinoma.^{14, 15}

El porcentaje de malignización va aumentando de la hiperplasia quística a la adenomatosa y a la hiperplasia atípica que es considerada como totalmente irreversible. El porcentaje va del 5 al 50%^{14, 15} en períodos de transformación de 1 a 13 años, para otros del 10 al 12% en períodos de 10 años.

Los grupos clínicos en los cuales el riesgo de transformación maligna es mayor están formados:

1. Por las mujeres jóvenes con metropatía hemorrágica o hiperplasia endometrial que se inicia cerca de la menarca.

2. En pacientes con los factores constitucionales antes mencionados y con altos niveles estrogénicos juzgados a través del frotis vaginal.

3. Los casos que habían recibido irradiación, especialmente intracavitaria, para tratamiento de metromenorragias, grupo afortunadamente cada vez menor, ya que el método ha sido abandonado.

El diagnóstico de estos estados precancerosos se hace finalmente por la citología vaginal y el legrado biopsico completo. Clínicamente puede haber sintomatología fundamentalmente metromenorrágica o puede presentarse en enfermas asintomáticas, en ambos casos asociados o no a los factores constitucionales mencionados. La citología vaginal y el legrado biopsico establecen el tipo de hiperplasia y sobre todo la coexistencia o no de carcinoma in situ o de adenocarcinoma invasor. En las

enfermas por debajo de los 20 años se requiere la investigación de la posible presencia de ovarios poliquísticos con o sin síndrome Stein-Leventhal y en las postmenopáusicas estas lesiones pueden coexistir con hiperplasia del estroma y estar asociadas a tratamientos intensos y prolongados con estrógenos.

En las mujeres jóvenes el tratamiento inicial deberá ser conservador, estableciendo un equilibrio normal o haciendo el tratamiento de los síndromes asociados. Hay quienes van al extremo de tratar lesiones de hiperplasia atípica y carcinoma in situ con terapéutica intensiva de progestágenos bajo un control frecuente citohistológico.^{16, 17, 18} En la mujer pre o postmenopáusica, según el grado de alteración y la intensidad de la sintomatología metromenorrágica, el tratamiento puede ir desde el legrado hasta la histerectomía total como medidas terapéuticas y profilácticas. El primer paso será, sin embargo, siempre despistar la presencia de un adenocarcinoma invasor coexistente con la lesión precancerosa.

VULVA

El origen ectodérmico de la vulva hace que muchas de las lesiones precancerosas de la piel sean comunes a esta región. Por otra parte la vulva está sometida a irritaciones crónicas de secreciones normales o anormales de la vagina, la orina y la secreción de glándulas que la mantienen constantemente húmeda. Por otra parte está sometida a influencias hormonales que pueden producir atrofia o hiperplasia de la mu-

ciosa y, por último, puede ser asiento de infecciones específicas venéreas crónicas capaces de producir alteraciones hiperplásicas.

Las lesiones vulvares consideradas como precancerosas lo son en grado muy variable e incluyen algunos padecimientos dudosamente precancerosos, pero en los cuales siempre hay que considerar la posibilidad de una lesión cancerosa o un carcinoma in situ o invasor. El carcinoma in situ, aunque ya es una lesión maligna establecida, no invasora, es conveniente discutirlo entre las lesiones premalignas ya que en la vulva presenta diversas manifestaciones clínicas y su tratamiento, como en las lesiones premalignas, es generalmente localizado e igualmente satisfactorio.

Esquemáticamente podemos considerar:

1. *Lesiones inflamatorias y granulomatosas crónicas.* El granuloma inguinal, la linfogranulomatosis venérea crónica así como los condilomas de prolongada historia pueden ser precursores de hiperplasia y anaplasia, especialmente en ciertos grupos raciales, como en los negros. Sus manifestaciones clínicas crónicas pueden simular o esconder lesiones neoplásicas malignas asociadas.^{19, 20}

2. *Tumores benignos potencialmente malignos.* El melanoma de la vulva se origina frecuentemente en lesiones névicas o pigmentadas. El 7% de los melanomas en la mujer se encuentra en esta región. Los nevi vulvares tienen mayor posibilidad de transformarse en melanomas que en cualquier otra

parte del cuerpo, excepción quizá de los pies. La mayoría de estos nevi pigmentados son del tipo llamado de conjunción y el embarazo parece favorecer su crecimiento. El tratamiento es la extirpación profiláctica con amplio margen y con estudio histopatológico de la pieza.^{19, 20}

Los papilomas cornificados viejos con frecuencia tienen degeneración carcinomatosa escamosa en su base y deben ser extirpados sistemáticamente. Otras tumoraciones benignas del tipo del fibroma, hidroadenoma, angioma, raramente o nunca se degeneran, pero deben ser extirpadas y sometidas a estudio histopatológico para despistar la concomitancia de carcinoma. El mioblastoma de células granulares es una rara lesión que se menciona más bien como diagnóstico diferencial del carcinoma que como una lesión precancerosa.

3. *Atrofias o hiperplasias.* Las lesiones atróficas del tipo de líquen plano y la craurosis vulvar no son consideradas, en la mayor parte de los casos, como estados precancerosos. Sin embargo se asocian frecuentemente a placas leucoplásticas, irritaciones crónicas locales con prurito que sí pueden ser elementos de una degeneración maligna tardía.

Hipertrofias. Se pueden presentar como placas blanquecinas hiperplásicas cornificadas aisladas o múltiples, en ocasiones en forma de placas extensas asociadas en algunas ocasiones a una vulva atrófica. La leucoplasia verdadera está asociada con factor premaligno de un 20 a 25% para algunos.^{19, 21} y

para otros solamente en un 5%.²⁰ De hecho pueden permanecer estáticas, desaparecer o evolucionar fatalmente hacia un carcinoma in situ o invasor. El factor de más interés en esta zona es la posibilidad de focos multicéntricos y el hecho de que en las zonas vestibulares no hay generalmente antecedente leucoplásico.

Las lesiones atróficas requieren generalmente un tratamiento médico, estrogénico, antiinfeccioso, cortisona local y vitamina A, y las hipertróficas estudio biopsico y la excisión local, según la extensión de la lesión. En ocasiones puede requerir hasta la vulvectomía simple.

4. *Carcinoma in situ*. En la vulva la entidad histopatológica de carcinoma in situ puede manifestarse clínicamente bajo distintos aspectos que se confunden fácilmente con lesiones precancerosas y que van desde la hiperqueratosis senil y las seborréicas y la leucoplasia, a las típicas enfermedades de Bowen y de Paget, pudiendo aun encontrarse en la base de procesos irritativos crónicos o granulomatosos venéreos. La enfermedad de Paget, desde el punto de vista de profilaxis del cáncer invasor, debemos considerarla como una manifestación de carcinoma in situ en relación con glándulas apócrinas, manifestándose clínicamente por lesiones eritematosas húmedas con múltiples islotes de epitelio blanquecino, sugestivas de leucoplasia, que invade frecuentemente aéreas extensas de la cara interna de ambos labios, pudiendo extenderse en ocasiones hasta el perineo. Desde el punto de vista terapéutico

la multiplicidad de focos neoplásicos debe tomarse en cuenta.

5. *Lesiones uretrales*. La carúncula raramente se maligniza, pero puede hacerlo.²² Las lesiones de carúncula, papilares, granulomatosas o ulceradas son las más susceptibles y deben ser tratadas quirúrgicamente por electrocoagulación, debiendo diferenciarse del prolapso de la mucosa uretral y la uretritis crónica postmenopáusica que puede ser tratada por estrógenos.

MAMA

Hay evidencia clínica, estadística y anatomopatológica para considerar ciertos estados clinicopatológicos de la mama como etapas precancerosas. La inadecuadamente llamada mastitis crónica quística, la adenosis esclerosante y el papiloma intraductal caen dentro de esta categoría. Todas estas condiciones son de hecho displasias, o hiperplasias, ya sea con predominio quístico, papilar glandular, metaplasia apócrina o hiperplasia del tejido conjuntivo, según su variedad, que tiene una estrecha relación con alteraciones hormonales ováricas en lo que respecta al equilibrio estrógeno-progesterona y probablemente a estimulaciones hipofisiarias anormales.

Para tener una idea de la influencia que estas displasias pueden tener en la producción de un cáncer es conveniente considerar:

1º Que no existe un criterio universal sobre lo que se involucra en el término mastitis quística crónica o sus sinonimias.

2º La frecuencia promedio del carcinoma en caso de displasia mamaria es 2.6 veces más alta que en mamas normales.^{23, 24} Esta cifra para algunos autores sube hasta 4 y 11 veces.^{23, 25}

3º Clínicamente la frecuencia de mastitis crónica varía entre un 16 a 18%, pero en estudios postmortem se eleva hasta 52.5%.^{24, 25, 26}

4º El promedio mundial de frecuencia de displasias coincidiendo con carcinoma mamario es aproximadamente de 22%.^{24, 26} Es de interés señalar que en el Japón el cáncer mamario es poco frecuente y así mismo las displasias mamarias.

5º Hay evidencia anatomopatológica de iniciación de focos multicéntricos de cáncer en casos de adenosis esclerosantes, papilomas y algunos quistes.^{25, 27, 28}

Se ha logrado producir cáncer mamario en las ratas con adenosis o enfermedad quística de la mama con la administración prolongada de estrógenos.^{24, 27}

En la práctica clínica hemos observado como etapas posibles o reales y de diagnóstico diferencial de enfermedades precancerosas las siguientes entidades:

1. Fibroadenoma: a pesar de su dependencia con el hiperestrogenismo juvenil no se considera en la actualidad esta lesión como un estado precanceroso.

2. Mastodinia. Per se, no es un síntoma de precáncer. Puede, sin embargo, ser la manifestación primaria de una displasia.

3. Displasia microquística o adenosis esclerosante. La malignización es baja. En 445 casos Coplan^{24, 29} encontró solamente 1%.

4. Displasias macroquísticas. Son alteraciones que caen dentro del cuadro de la llamada mastitis fibrosa quística crónica o sus sinónimos. La frecuencia puede subir hasta 3% y se encuentra frecuentemente asociada con displasias papilares o adenosis.

5. Papiloma intraductal. Puede manifestarse o no por un cuadro de pezón sangrante y secretante, asociado o no, a tumoración palpable de localización periareolar o del pezón. El estudio de Papanicolaou de la secreción puede ayudar al diagnóstico. Existe discusión sobre su posible cancerización, pero debe siempre tenerse en mente el diagnóstico diferencial con un carcinoma intraductal.

En la actualidad la mastografía puede ser de utilidad en estas displasias para la detección de una lesión invasora asociada y por la localización del mejor sitio de extirpación biopsica en los casos difusos.^{23, 30}

6. Enfermedades de Paget. Se manifiesta como lesiones ecematosas del pezón. Se le considera como un carcinoma in situ o asociado a carcinoma invasor intracanalicular.

Las displasias mencionadas incrementan moderadamente la frecuencia del carcinoma de la mama. En las lesiones localizadas la extirpación con estudio histopatológico transoperatorio está indicada. En las lesiones difusas bilaterales la profilaxis sería la extirpación bilateral de tejido mamario,

mutilación no justificable, dado que la frecuencia sería de 125 casos por 100.00 mujeres por año clínicamente. La alternativa es la observación periódica clinicoradiológica y la exploración quirúrgica en lesiones sospechosas con estudio histopatológico transoperatorio; por otra parte hay ocasiones en que está indicada la mastectomía simple o la mastectomía (adenomastectomía?) total subcutánea,^{26, 29} en casos de carcinoma mamario operados de un lado y que tienen displasias quísticas severas sospechosas del lado opuesto o en hiperplasias bilaterales gigantescas.

LESIONES PRECANCEROSAS
DE LA PIEL

Aunque el carcinoma cutáneo y algunos melanomas pueden aparecer en una piel normal o aparentemente sana, en la gran mayoría de los casos se originan en una epidermis previamente alterada por muy diversos factores que se manifiestan clínicamente por múltiples y variadas entidades dermatológicas. El límite entre estas lesiones y la cancerización con su carácter de irreversibilidad es en la mayor parte difícil de establecer. La irritación crónica mecánica, infecciosa, la acción de los rayos solares y las radiaciones de rayos X o radium, la acción de compuestos químicos derivados de la hulla, petróleo, arsénico, así como alteraciones cutáneas hereditarias atróficas o hiperplásicas son los agentes capaces de producir alteraciones de metaplasia, displasia, disqueratosis y finalmente carcinomas invasores. La transformación

de los nevi en melanomas tiene un mecanismo desconocido, pero el trauma y la irritación crónica pueden favorecer esa transformación. El límite de espacio asignado permite solamente mencionar el gran número de lesiones precancerosas conocidas:

Atrofia senil, (la llamada piel de marinero o campesino);

Queratosis seniles y seborréicas de larga duración.

Papilomas crónicos y cuernos cutáneos;

Queratosis arsenicales;

Dermatosis profesionales (de la hulla, asfalto, petróleo, etc.)

Traumatismos repetidos y crónicos, cicatrices y fístulas sometidas a irritación y trauma crónicos;

Dermatitis por radiación;

Leucoplasias;

Lupus eritematoso;

Algunas formas de tuberculosis y sífilis cutáneas;

Dermatosis varias de historia muy larga;

Nevus, especialmente los pigmentados.

Lo importante en las lesiones precancerosas de la piel es la posibilidad de profilaxis de las mismas, tanto desde el punto de vista ocupacional como de exposiciones a agentes físicos y químicos que las producen. Mediante la extirpación de lesiones crónicas y de lesiones névicas, especialmente las pigmentadas, se puede hacer una profilaxis del precáncer y, obviamente, de su etapa final: el cáncer invasor.

REFERENCIAS

Lesiones precancerosas del cuello uterino.

1. American Cancer Society. *Cancer, facts and figures*. New York. American Cancer Society Inc., 1966.
2. Day, E. y Venet, L.: *Periodic cancer detection examination as a cancer control measure*. En: Proceeding of the Fourth National Conference. Philadelphia. J. B. Lippincot Co. 1960, p. 705.
3. García, G.: *Le detección de cáncer en el Hospital de la Mujer. Estudio de 34833 mujeres*. Ginec. Obst. Méx. 17: 105, 1962.
4. Haam, von E.: *Exfoliative cytology. Its role in the diagnosis of cancer*. En: Carcinoma of the uterine cervix, endometrium and ovary. The University of Texas, M. D. Anderson Hospital, Houston. New York, Year Book Medical Publishers, Inc. 1962.
5. Moss, W. T.: *Recent advances in the diagnosis of cancer*. Ninth Annual Clinic Conference on Cancer. M. D. Anderson Hospital. Houston. Year Book Medical Publishers, Inc. 1966.
6. Warren, H. C.: *Impact of research on test of cancer*. En: Recent advances in the diagnosis of cancer. The University of Texas; M. D. Anderson Hospital, Houston. New York, Year Book Medical Publishers, Inc. 1966.
7. Martínez, R.: *Resultados preliminares de la Campaña del I.M.S.S. para el descubrimiento del cáncer cérvico-uterino*. Rev. Instituto Nacional de Cancerología, 1: 470, 1964.
8. Lundin, F., Erickson, C. C., y Sprunt, D. H.: *Socioeconomic distribution of cervical cancer*. U.S. P.H.S. Monograph 73, 1964.
9. Morton, D. G.: *Neoplasm of the female genital system. An appraisal*. En: Treatment of cancer and allied disease. Pack, T. G. y Ariel, I. (Eds.) Hoeber, 2a. Ed. 1962, Vol. 6, p. 1.
10. Patten, F., y Stanley, W.: *Dysplasia of the uterine cervix*. Hahnemann Symposium. Philadelphia, F. A. Davis Co. 1966, p. 33.
11. Stern, E., y Neely, P.: *Dysplasia of the uterine cervix: incidence of regression, recurrence and cancer*. Cancer 17: 508, 1964.
12. Wentz, W. B.: *Histogenesis of squamous cell carcinoma of the uterine cervix*. Hahnemann Symposium, Philadelphia, F. A. Davis Co. 1966, p. 51.
13. Ibáñez, M. C., Chang, P. y Russel, W.: *Advances in the diagnosis of neoplasia*

by the cold chamber cryostat frozen tissue sections. En: Recent advances in the diagnosis of Cancer. Ninth Annual Conference on Cancer. M. D. Anderson Hospital, Houston. New York, Year Book Medical Publishers, Inc. 1966.

Lesiones precancerosas del endometrio.

14. Garnet, D. J.: *Constitutional factors in endometrial cancer*. En: New concepts in gynecological oncology. Hahnemann Symposium. Philadelphia, F. A. Davis Co. 1966, p. 19.
15. Szulman, A. E.: *Histology of endometrial carcinoma, including some cytogenetical consideration*. Hahnemann Symposium, Philadelphia, F. A. Davis Co. 1966, p. 211.
16. Sommers, C. S.: *The significance of endometrial hyperplasias*. Hahnemann Symposium, Philadelphia, F. A. Davis Co. 1966, p. 205.
17. Kistner, A.: *Hormonal treatment of premalignant lesions*. Hahnemann Symposium. Philadelphia, F. A. Davis Co. 1966, p. 287.
18. Kistner, R. W.: *Histological effects of progestins on hyperplasia and carcinoma in situ of the endometrium*. Cancer 12: 1106, 1959.

Lesiones precancerosas de la vulva.

19. Wooddruff, D.: *Precancerous lesions of the vulva*. En: Treatment of cancer and allied diseases. New York, Harper Bros, 1962, Vol. 6, p. 69.
20. Wooddruff, D.: *The significance of premalignant lesions of the vulva*. Hahnemann Symposium. Philadelphia, F. A. Davis Co. 1966, p. 375.
21. Abell, M. R., y Gosling, J. R.: *Intra-epithelial and infiltrative carcinoma of the vulva: Bowen's Type*. Cancer 14: 318, 1961.
22. Noriega, J. L.: *Cáncer de la uretra femenina*. Rev. Ginec. y Obst. de Méx. 11: 245, 1956.

Lesiones precancerosas de la mama.

23. Kraus, T. F. y Neubecker, R.: *Differential diagnosis in papillary tumors of the breast*. Cancer 15: 444, 1962.
24. Davis, H. B., Simons, M. y Davis, J.: *Cystic disease of the breast: relationship to carcinoma*. Cancer 17: 957, 1964.
25. Ackerman, L. y del Regato, J.: *Cancer. Diagnosis, treatment prognosis*. 2a. Ed. St. Louis, C. V. Mosby Co. 1962.

26. Farrow, J.: *Treatment of chronic mastitis*. En: *Treatment of cancer and allied diseases*. Pack, G. y Ariel, I. (Eds.) 2a. edición. New York, Paul Hoeber Inc. 1960, p. 51.
27. Bonser, M. G. y Jull, J. W.: *Cancer research*. En: *Recent advances in pathology*. Harrison, C. V. (Ed.) London, Churchill J. & A. Ltd. 1960, p. 415.
28. Willis, R.: *Pathology of tumours*. London, Butterworths. 1953, p. 229.
29. Patrick, H.: *The other breast*. En: *Progress in clinical cancer*. Ariel, I. (Ed.) New York, Grunc ° Stratton. 1965, Vol. 1 p. 453.
30. Zuckerman, G. H.: *Mamography in the diagnosis of cancer of the breast*. En: *Progress in clinical cancer*. Ariel, I. (Ed.) New York, Grune & Stratton. 1965, Vol. 1, p. 185.

V

LESIONES PREMALIGNAS DE LOS APARATOS RESPIRATORIO,
DIGESTIVO Y GENITO URINARIO MASCULINO¹

DR. GUILLERMO MONTAÑO²

CONTINÚA siendo hasta ahora una verdad indiscutible que la única posibilidad que tiene un paciente de curar de un padecimiento canceroso, la constituye el diagnóstico temprano, es decir oportuno, así como su adecuado tratamiento por los métodos ortodoxos de que se dispone en la actualidad (cirugía y radiaciones).

Estas mismas consideraciones vuelven imperativo el conocimiento e importante el descubrimiento de las lesiones genéricamente conocidas como premalignas, ya que en último análisis, si algún significado real puede tener el concepto de profilaxis al tratarse de los tumores malignos, es justamente,

partiendo de la base de su correcto manejo en la fase que podríamos llamar premaligna.

Con objeto de sentar una base de acuerdo común, llamamos precancerosa a aquella condición patológica que la experiencia clínica ha demostrado que frecuentemente evoluciona a la malignidad.

Poco se ha avanzado en las últimas décadas en el conocimiento más amplio, y en el descubrimiento más oportuno de este tipo de lesiones. Por ello, esta contribución se concreta a algunos comentarios acerca de las lesiones que en el aparato digestivo bajo pueden considerarse como precancerosas.

Parece no haber duda alguna de que padecimientos inflamatorios crónicos producidos por agentes físicos, químicos, o de otra naturaleza pueden en

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 21 de febrero de 1968.

² Académico numerario. Hospital General de México, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

determinadas condiciones en un terreno lábil, desencadenar la malignización de una condición patológica dada. A este respecto hay que recordar, por la realidad clínica que encierra, la frase del conocido gastroenterólogo y patólogo alemán Konjetzny quien afirmaba: "no hay cáncer en estómago sano"; efectivamente, esta afirmación se puede generalizar para una gran variedad de localizaciones y estirpes celulares de tumores malignos. Así por ejemplo, en el esófago, es un hecho perfectamente bien establecido, la gran frecuencia de los cánceres del esófago en los asiáticos en contraposición con su escasa frecuencia en conglomerados occidentales; tal parece que el uso muy frecuente de bebidas muy calientes, origina una agresión térmica crónicamente repetida que constituye una posible, y factible explicación; debemos recordar también la mayor frecuencia de cánceres de esófago en sujetos que presentan el síndrome de Plummer Vinson, cuyo substratum anatómico es en parte una atrofia de la mucosa del esófago.

Las amplias variaciones en la frecuencia y en la mortalidad entre grupos étnicos distintos, y en condiciones socioeconómicas diversas, apuntan a considerar la aparición del carcinoma gástrico como condicionado en forma importante por factores ambientales, hecho que provee el más práctico, aunque el más difícil abordaje a la prevención del cáncer gástrico e intestinal. Es un hecho de observación, por ejemplo, la baja mortalidad del cáncer gástrico entre la población blanca en contraposición a la de color, cuyo ries-

go de tener cáncer es altamente mayor; además del hecho ampliamente corroborado de la frecuencia mayor del cáncer gástrico, en las clases económicamente altas, que en las de muy escasos recursos económicos. En el fondo de todo parecen encontrarse dos factores asociados a esta neoplasia, la atrofia de la mucosa gástrica, o de otro modo dicho, una gastritis crónica atrófica, y la aclorhidria.

Ultimamente Hollander ha emitido la hipótesis de la barrera mucosa de doble componente, cuya eliminación, o cuya ausencia expondría más fácilmente a la mucosa a la agresión de agentes de muy distinta naturaleza.

Por otro lado, tenemos los pólipos, algunos de tipo adenomatoso, otros de forma papilar, y otros de tipo inflamatorio, cuya naturaleza desde un punto de vista clínico pudiera ser considerada como de premaligna por más que una relación causal, directa y constante, no haya podido ser, hasta la fecha, suficiente y universalmente demostrada.

Por lo que se refiere a las lesiones malignas de colon y recto, no deja de llamar extraordinariamente la atención que más del 90% de los cánceres se localicen en recto y sigmoides, que son precisamente las regiones intestinales donde el contenido fecal adquiere consistencia sólida.

En determinadas condiciones puede eventualmente un estado inflamatorio crónico explicar esta preponderancia. De cualquier manera, básicamente son valederas las mismas consideraciones hechas anteriormente para las dos localizaciones mencionadas, y aunque ha

habido varios intentos por explicar la aparición de cánceres en el intestino, como desencadenada por productos metabólicos en la transformación de los alimentos, o por productos de secreción, eliminados por la mucosa intestinal, nada se ha podido demostrar.

La asociación relativamente frecuente de pólipos y adenomas de colon y recto en pacientes con carcinoma, en contraposición con la muy poco frecuente o nula, de los que no la tienen, hacen que estas dos lesiones las podamos considerar desde el punto de vista práctico, como definitivamente malignas. De estas proliferaciones seguramente las que tienen el carácter de vellosidades son, de acuerdo con el consenso general, las que representan un riesgo mayor.

Con respecto a los pólipos de tipo adenomatoso debemos recordar que, de acuerdo con algunas de las estadísticas más veraces, alrededor de 8 a 10%, tienen cáncer *in situ*, y en una proporción menor ya eran francamente un cáncer invasor.

La poliposis familiar puede también, sobre estas mismas bases, ser considerada como premaligna.

No se debe pasar por alto la mención que hacen algunos autores de la asociación de cánceres del intestino con la colitis ulcerosa. En vista de que la única prueba que se tiene, de que una lesión con aspecto de pólipo o papiloma no sea en realidad un carcinoma, es por el examen histopatológico de toda la neoformación, todos deberán ser examinados y por ello es preferible extirpar una pequeña lesión, a esperar

que obvia y macroscópicamente se vuelva maligna.

Debemos tener presente, que el porcentaje de transformación cancerosa del adenoma vellosa, se sitúa entre el 35 y 70%.

APARATO RESPIRATORIO

Siendo el aparato respiratorio sitio constante de procesos inflamatorios crónicos de muy diversa naturaleza, pero especialmente ocasionados por productos químicos que se inhalan, se puede considerar la metaplasia, en determinadas circunstancias de labilidad del huésped, como una fase en la evolución de un carcinoma epidermoide.

La asociación de metaplasia escamosa, hiperplasia atípica de células basales y proliferación bronquiolar focal en asociaciones con cáncer, ha sido cuidadosamente investigada y frecuentemente encontrada; por ello el carcinoma *in situ* de grandes bronquios se puede considerar como un paso en la histogénesis de algunos cánceres invasores pulmonares.

En la descripción histopatológica de las neoplasias pulmonares, se encuentra la frecuente asociación con proliferaciones atípicas. Sin embargo, el mecanismo de transformación o el paso de la etapa de hiperplasia y metaplasia al cáncer, es tan oscuro aquí como en otros sitios y sigue constituyendo un reto y un problema para el futuro.

En consecuencia, las atipias y los cambios intraepiteliales del epitelio bronquial, así como las hiperplasias atípicas, representan, más que un estado

reacional coincidental, una lesión o una alteración que histopatológicamente conduce en determinadas circunstancias al cáncer.

Las lesiones pulmonares benignas del tipo del adenoma, así como los hamartomas, pueden considerarse desde el punto de vista práctico como lesiones premalignas.

Los progresos, tanto en la técnica como en la interpretación y conocimiento, en el terreno de la citología exfoliativa, han permitido que estudios citológicos seriados del esputo practicados durante algún tiempo en enfermos sospechosos, establezcan la identificación de alteraciones celulares que preceden al cáncer, lo que supone la posibilidad de prever la aparición de una neoplasia con antelación a sus manifestaciones clínicas y aun radiológicas.

APARATO URINARIO

En la vejiga, la aparición de procesos inflamatorios debido a la acción de agentes carcinogénicos como los metabolitos de las anilinas, los ortoaminofenoles, junto con el aumento de la β glucuronidasa, juegan un papel importante en la etiología del cáncer de la vejiga a través de fenómenos inflamatorios primero, y metaplásicos después; por ello, un porcentaje muy importante de tumores vesicales se encuentran asociados a lesiones proliferativas de la mucosa, que se caracte-

rizan por alteraciones del patrón celular por un lado, y atipias celulares por otro y que conducen a alteraciones anatómicas catalogadas con los nombres de: 1° cistitis cystica o glandularia; 2° hiperplasia atípica; 3° hiperplasia papilar con epitelio atípico, formando procesos papilares (los papilomas), y 4° el carcinoma intra epitelial (carcinoma in situ).

APARATO GENITAL

No hay duda de que el esmegma es un importante agente cancerígeno; de manera que al eliminar la zona productora de esta secreción, como lo es el prepucio, por medio de la circuncisión, disminuye casi hasta hacerlo desaparecer en los sujetos circuncidados al nacer, el cáncer de pene. Esta operación, practicada en el nacimiento, vendría a constituir una verdadera profilaxis de este tipo de lesiones.

Por lo que se refiere a los cánceres de testículo, quizá el hecho más importante que haya que recordar, es la proporción muy alta de malignidad en los testículos ectópicos abdominales, en contraposición al congénere normal. Desde este punto de vista debemos considerar a la criptorquidia como una situación de premalignidad que es necesario resolver tan rápida y oportunamente como sea posible, para evitar la aparición de un cáncer.

VI

SINTESIS¹DR. HORACIO ZALCE²

EN LA PRESENTACIÓN del tema el Dr. Germán García introduce el concepto moderno del precáncer, substituyendo el concepto clínico por el microscópico de premalignidad o no invasión. El cáncer in situ ofrecería el más típico de los ejemplos. Cita luego a Berenblum y su idea fundamental de las dos etapas en el proceso de malignización: la de iniciación y la de promoción. Sería la segunda la que, en su desarrollo, culminaría en el cáncer clínico, y mostraría a su vez dos subfases. En la primera dependería de la homeostasis del huésped; en la segunda esta dependencia se habría perdido.

Analiza luego los mecanismos bioquímicos involucrados e introduce el concepto de substracción de ciertos elementos, proteínas y enzimas, claves en el proceso de diferenciación, el que muestra un claro antagonismo con el de proliferación: habría así una "delección" o supresión por borramiento.

Estudia luego el papel genético que desempeñan los trastornos en los ácidos nucleicos, la fracción de transferencia obrando sobre el complejo ribosoma-ARN, sus aminoácidos codificados ya secuencialmente por el ADN. Este no se encuentra replicado en las células

normales, en tanto que sí lo está en las malignas. Señala en seguida los conceptos de función genómica y de "operón", así como el colapso del mecanismo de inhibición genómica como el desencadenante del proceso maligno.

La doctora Julieta C. de Laguna, exalta el papel de la citología en el reconocimiento de las displasias, que tienen tan gran importancia por su capacidad para evolucionar hacia la malignidad, y muestra la gama morfológica observable. Señala el hecho de que la alteración celular precede a la tisular y menciona el alto porcentaje de seguridad que proporciona su estudio. Introduce el concepto de "morfología dinámica", hecha posible merced a la sencillez para la obtención del producto y a la posibilidad de exámenes periódicos y describe tres tipos de displasia: el efímero u ocasional, el periódico y, el persistente que, en una quinta parte de los casos, es también progresivo y desemboca en el cáncer in situ. Según ella, el determinar si la displasia es irreversible o no es elemento de juicio pronóstico, y de obvias implicaciones terapéuticas. Y expresa su esperanza en la histoquímica para ayudar en esta determinación.

Por otra parte, la característica fundamental y común a toda displasia es la discariosis. La diferencia está en el grado o intensidad variable de las di-

¹ Trabajo de sección presentado en la sesión ordinaria del 21 de febrero de 1968.

² Académico numerario, Hospital General de México, Secretaría de Salubridad y Asistencia.

ferencias nucleares. Y se distingue de la imagen citológica del cáncer porque las alteraciones de aquélla se encuentran difundidas en casi toda la preparación, mientras que en éste tienden a la formación de grupos. Menciona luego las características nucleares y las modificaciones citoplásmicas en el cáncer. Analiza críticamente el valor de otras alteraciones celulares en presencia o ausencia de discariosis, e insiste en la no tipicidad absoluta de las displasias premalignas. Es, por tanto, la imagen general, el conjunto de signos y la periodicidad lo que deben decidir en cada caso.

El doctor Gabriel Alvarez Fuertes menciona las alteraciones histológicas que preceden a las neoplasias epiteliales, así como lo escaso de la información respectiva en las mesenquimatosas. Explica los conceptos de anaplasia y prosoπλαsia, y a su vez se extiende acerca de las displasias, con su varía y abigarrada sinonimia. Describe in extenso, los caracteres de malignidad celular, centrándoles preeminentemente en el núcleo y señala —él también— su no especificidad absoluta.

En el cáncer del cérvix menciona la posible correlación entre el tamaño del núcleo, el contenido en ADN y la más larga sobrevida tras de tratamiento por radiación. Y, al hacer las consideraciones respectivas, introduce el concepto de "invasibilidad", asociado a tumores de núcleo pequeño. E indica la posible importancia, como índice de irreversibilidad y potencialidad maligna de las displasias, de tres elementos: morfología celular, riqueza en ADN y número de cromosomas. Hace consideraciones

sobre la membrana basal de los epitelios, su estructura y el papel que representa en el diagnóstico diferencial entre el cáncer in situ y el invasor.

El doctor Guillermo Montaña, con enfoque clínico, define como premalignas a las lesiones que, no siendo cáncer, con frecuencia evolucionan hacia la malignidad y señala el papel profiláctico de su manejo adecuado en esta fase.

Inicia luego la lista de lesiones que, en las diferentes esferas orgánicas que cubre su rubro, corroboran el dictum que señala la existencia de alteración precursora de malignidad frecuentemente asociada a infección e irritación crónicas. Y señala factores ambientales, dietéticos, sociales y aun étnicos para ciertas localizaciones: nasofaringe, esófago, estómago; e irritativos para la porción terminal del tubo digestivo. Menciona a los pólipos rectocólicos, adenomatosos o no y, sobre todo, a la poliposis familiar como ejemplos de lesión premaligna.

En el aparato respiratorio bajo, considera como precancerosa a la metaplasia escamosa en un epitelio agredido por productos inhalados, y señala el importante avance que en su diagnóstico han tenido los progresos en la citología.

En el aparato urogenital masculino menciona a la cistitis, hiperplasia atípica, hiperplasia papilar —incluyendo papilomas— hasta el carcinoma in situ, como fases sucesivas en la respuesta a irritación parasitaria, química o inflamatoria. Menciona además el papel irritativo del smegma y la profilaxis

que representa la circuncisión temprana frente al cáncer del pene, así como el valor "carcinogénico" de la ectopía testicular.

El doctor José Noriega Limón estudia las lesiones premalignas en la esfera genital femenina, incluyendo a la mama, y en la piel. En el útero divide lógicamente el cérvix y corpus. En el primero menciona los factores traumáticos (paridad, desgarre y trauma obstétricos,) irritación crónica inflamatoria y aun química (smegma conyugal?, baja incidencia de cáncer cervical en mujeres casadas con circuncidados en época temprana) que producen discariosis que preceden o son francas precursoras del cáncer, y remarca las indicaciones terapéuticas y, por ende, profilácticas.

En el corpus uteri enumera los factores constitucionales frecuentemente asociados al cambio premaligno, a menudo a hiperestrogenismo espontáneo o iatrogénico: la hiperplasia endometrial. También a la radiación otrora empleada como tratamiento de alteración funcional benigna.

En vulva, lugar húmedo y fácil asiento de infección, señala influencias hormonales, trauma y, sobre todo, lesiones previas: leucoplasia, craurosis y tumores benignos, tales como nevi, papiloma y lesiones atróficas, sobre todo cuando hay prurito y rascado.

En la mama domina otra vez el elemento displasia, favorecido por el juego hormonal y señala la coincidencia, estadísticamente importante, de éstas y el cáncer y la frecuente asociación de aquélla con la administración prolon-

gada de estrógenos. Enumera luego las situaciones clínicas a diferenciar con el cáncer y en su afirmación final no cae afortunadamente, en la tentación de considerar —como algunos grupos de trabajo lo han hecho en el extranjero— a la mama como un órgano precanceroso, con lo que esto implica desde el punto de vista profiláctico y terapéutico.

Presenta luego lista de lesiones casi universalmente consideradas como premalignas y señala los diferentes agentes de irritación incriminados. Termina señalando la situación de relativo privilegio que tiene la piel en cuanto a facilidades de observación, profilaxis ocupacional mediante supresión o minimización en la exposición a factores deletéreos, y a la posibilidad de excindir ciertos tumores benignos. Concluye con frase feliz: se haría aquí profilaxis del precáncer y, obviamente, del cáncer que a éste seguiría.

El precáncer constituye, pues, fascinante problema no resuelto aún totalmente, con implicaciones, teóricas unas, francamente prácticas otras, y que abarcan los campos de la genética, la histoquímica, la radiobiología, la citología, la histopatología, la clínica, la higiene y la estadística y todo ello con repercusiones profilácticas, terapéuticas y de higiene social y ambiental evidentes, de elevada importancia por conocer. Y me parece de particular interés que las conclusiones prácticas que de ello se deriven sean adoptadas por la Academia y propuestas a las agencias gubernamentales por esta Corporación que es, en fin de cuentas, órgano consultivo del gobierno.