

## CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO DEL CANCER. (1)

### Valorización biológica de la radiosensibilidad

por el doctor

**L. GULERA MOLAS**

Médico del Hospital de la Santa Cruz, de Barcelona

*Al Dr. A. Pujol y Brull*

Quien haya tenido ocasión de seguir la evolución de neoplasias epiteliales malignas tratadas mediante las radiaciones Roentgen o las de los cuerpos radioactivos, habrá sin duda visto solicitada su atención por el hecho de ver desaparecer maravillosamente neoplasias que parecían incurables y resistir en cambio, algunas, con no menos rara rebeldía, a la acción de aquellas radiaciones. La desigualdad reaccional de las neoplasias frente a estos medios, es causa de serios disgustos por parte del médico y de los pacientes y la experiencia vuelve cada día más cautos a los primeros en sus promesas y a los segundos en sus esperanzas. No obstante, si queremos evitar el descrédito de los preciosos medios radiológicos que hoy poseemos, es preciso que podamos contestar con fundamento a las preguntas que lógicamente habrán de sernos dirigidas respecto a la posibilidad de éxito de la terapéutica radioactiva propuesta y es también necesario que, estudiando detenidamente el porqué de los fracasos de técnicas que hemos considerado buenas por habernos dado en otros casos inmejorables resultados, tratemos de conocer los factores que, al modificar esencialmente el carácter de la neoplasia, han motivado se trocase el esperado éxito en un rotundo fracaso.

Deberes de pura especulación científica y razones de honrada práctica profesional, colocan, pues, el problema de la radiosensibilidad de las neoplasias, en lugar preferente entre los muchos que esta mortífera plaga suscita. Creemos sinceramente que es hora ya de que la clínica y el estudio científico médico vuelvan a adquirir la hegemonía y absorban buena parte de la atención que hasta ahora ha ocupado el estudio de la Física de las radiaciones. El conocimiento fundamental de ésta es imprescindible, pero entretenidos en admirar y aplicar sus magníficos avances, hemos mejorado tanto nuestros aparatos como descuidado los laboratorios, olvidando que por muy valiosas que sean las enseñanzas que nos proporciona, debe ser para el médico una aliada indispensable y no una mentora indiscutible.

Más clínica y más biología. He aquí la conclusión que deseáramos sirviese de broche a este trabajo, con el que hemos pretendido dar a conocer nuestra contribución al estudio de la radiosensibilidad y a la vez interesar a los lectores de ARS MEDICA en la consideración, cada día más profunda, del problema del Cáncer.

(1) Trabajo premiado en el Concurso ARS MEDICA. 1926.

## I.—CONCEPTO DE LA RADIOSENSIBILIDAD

Con la aplicación de un tubo conteniendo Radio, sobre un tumor cutáneo, se puede lograr la desaparición de éste sin dañar la piel que le sirve de sostén. Aún más: con un aparato radífero bien filtrado, podemos obtener la fusión de una neoplasia subcutánea, sin que sobrevenga lesión destructiva del epidermis.

Es evidente que tales resultados no serían posibles, si no concudiesen en las células que constituyen el tumor ciertas circunstancias que hacen que, aún ejerciéndose el estímulo más activamente sobre la piel que sobre el tumor, sea sólo éste el destruido, es decir, si el tumor no presentase una sensibilidad mayor. Radiosensibilidad, pues, es la facultad de los tejidos de reaccionar con distinta intensidad, según su naturaleza, frente la acción de un mismo estímulo radioactivo.

*Primeras observaciones.*—El estudio histológico de los efectos determinados por las radiaciones sobre los distintos tejidos, ha conducido a atribuir a éstos y aún a los diversos elementos que componen un mismo tejido, un valor variable de radiosensibilidad.

UDIN, BARTHELEMY y DARIER, observaron ya en 1897, lesiones epidérmicas en un conejillo: UNNA, SCHOLTZ, KRAUSE, etc., retracción, pignosis y formación de vacuolas, primeramente, sobre la capa basal.

ALBERS-SCHONBERG, en 1903, produjo la esterilización de conejos y conejillos dejándoles potentes y sanos. FRIEBEN, precisó histológicamente las lesiones que presentaba el testículo de los animales irradiados, señalando la desaparición de los espermatoblastos y atribuyéndola a un proceso de carácter degenerativo, en vista de la ausencia de lesiones de infiltración inflamatoria.

BERGONIÉ y TRIBONDEAU (1904), precisaron con sus experiencias la distinta radiosensibilidad de los elementos testiculares. Las células de SERTOLI eran los únicos elementos de los tubos testiculares que, salvo cuando se empleaban dosis excesivas, permanecían vivos. Los elementos del estroma e intersticiales, persistían, asimismo, intactos.

En 1905, HALBERSTAEDTER, inducido por los descubrimientos de ALBERS-SCHONBERG en el testículo, quiso estudiar la acción de los rayos X sobre el ovario. Los folículos en maduración resultaron más intensamente influidos ofreciendo los folículos primordiales una resistencia mayor. Este hecho, no muy en consonancia con las leyes de la radiosensibilidad de BERGONIÉ y TRIBONDEAU, que más adelante expondremos, fué explicada mediante el simil de la mayor sensibilidad que ofrece la semilla húmeda, ya en evolución, comparada con la semilla seca, apenas sensible.

LONDON, en 1903, señaló que ratones colocados de uno a tres días a poca distancia de un preparado radioactivo, morían. HEINEKE, prosiguió estas investigaciones

y en 1903-1904 precisó que, aparte la acción conocida hasta entonces sobre bacterias, protozoos, piel y ovario de los mamíferos, los rayos X ejercían una acción intensa sobre ciertos órganos profundos, sobre todo linfoides, antes de que se manifestasen lesiones en la piel. Los corpúsculos de Malpighio del bazo aparecían alterados a partir de cuatro a seis horas después de la irradiación, alcanzando el proceso destructivo su máxima actividad a las ocho-doce horas y terminando 24 horas después.

El mismo HEINEKE, en 1903, con más intensa y penetrante irradiación, demostró que la acción de los rayos X sobre los folículos linfáticos era ya visible al cabo de una hora, siendo total la destrucción a las seis horas y estando terminada la reabsorción de los detritus, de doce a veinte y cuatro horas después. La acción se hacía sentir más precozmente en el centro del folículo, en la zona denominada germinativa, siendo el tejido linfoide capaz de regenerarse completamente en menos de una semana, si la irradiación no fué excesiva.

RUDBERG (1907) estudió la acción sobre el timo. Después de cinco días de irradiado no queda nada de la cortical del órgano y sólo permanece el retículo y el epitelio medular.

El linfocito no se reproduce ni es célula germen de estirpe, siendo no obstante el más sensible de los elementos celulares. Observemos que se trata de un elemento muy joven, nada diferenciado, casi todo él reducido al núcleo y en consonancia, de metabolismo muy activo. Aparte de esto, HEINEKE opina que la reaccionabilidad de las células muy sensibles (linfocitos, médula ósea), no es solo gradual, sino fundamentalmente distinta de la de las células menos sensibles (epitelios, células germinales), puesto que aquellos elementos son destruidos inmediatamente después de irradiados, ejerciendo las radiaciones sobre ellos, el efecto de una explosión.

RÉGAUD, en 1912, demostró que las lesiones roentgenológicas en el estómago, recaen más intensamente sobre las células principales y en el intestino sobre sus análogas, siendo los puntos más afectados los fondos de saco glandulares a cuyo nivel tiene lugar la reproducción celular.

## II.—EXPLICACIÓN BIOLÓGICA DE LA RADIOSENSIBILIDAD

La lesión primera y más importante que sufre la célula consecutivamente a la acción de los Rayos X, parece residir en el núcleo. BOH y PETERS demostraron experimentalmente la influencia de aquellas radiaciones sobre el proceso de división nuclear. SCHAUDINN observó que los protozoos multinucleados eran más sensibles que los mononucleados; una ligera irradiación acelera el crecimiento de vegetales y animales, activando sus mitosis, etc.

La influencia de las radiaciones de un preparado de radium sobre el núcleo, resalta claramente en los experimentos de Paula HERTWIG, utilizando huevos de *ascaris magalocephala*.

Después de haberlos sometido una o dos horas a la acción del Radium, presentaban notables variaciones

en las figuras carioquinéticas. Transcurrido un tiempo después de la irradiación, perdía el núcleo completamente su capacidad de división y adquiría el aspecto de una masa de cromatina a menudo vacuolada, en vez del aspecto vesicular propio del estado de reposo.

Oscar y Gunther HERTWIG, BARRAT y ARNOLD, señalaron también la existencia de alteraciones nucleares consistente en cariorrexis y pignosis en ciertas células germinativas, masculinas y femeninas, y en otros elementos embrionarios. La cromatina se disponía en caparazón esférico situado por debajo de la membrana nuclear o bien se apelmazaba en un conglomerado compacto y homogéneo, intensamente coloreable.

KORNICHKE, observó lesiones análogas en los tejidos vegetales, concluyendo que las radiaciones del Radium poseían una acción dañosa sobre las partes cromáticas del núcleo. Más interesantes aún desde este mismo punto de vista, resultan las investigaciones de HERTWIG con huevos y espermatozoides de rana fusca. La irradiación del óvulo recientemente fecundado, producía un retraso y finalmente la interrupción de la proliferación celular deteniéndose el germen y desintegrándose en un momento más o menos adelantado de su evolución. También se observaron aquí fenómenos de pignosis y mitosis pluripolares. La irradiación de huevos y de filamentos espermáticos antes de la copulación, producen, según la dosis, efectos semejantes aunque menos acentrados. Es interesante observar que los efectos de las radiaciones sobre el embrión, son los mismos tanto si ha sido el óvulo como el espermatozoo el elemento germinativo sometido a la acción de aquellas radiaciones.

El solo núcleo enfermo del espermatozoo irradiado, provoca en el embrión las mismas o parecidas alteraciones que la irradiación total de la gran masa ovular compuesta de núcleo y protoplasma. v. atendiendo a la enorme masa del huevo comparada con la del espermatozoo, se deduce que las radiaciones han de actuar forzosamente sobre aquellas partes de las células germinativas que se encuentren en cantidades análogas, es decir, sobre los cromosomas.

Otro fenómeno digno de ser mencionado, es el de la menor eficacia de las dosis fuertes sobre las débiles, cuando aquellas se aplican solamente sobre el óvulo o el espermatozoo, dejando intacto al otro elemento fecundante. Ello se explica según HERTWIG, admitiendo que en tanto que pequeñas dosis solo dificultan el poder de división del núcleo de la célula irradiada, dosis mayores suprimen por completo dicha capacidad de división. No obstante, persiste la capacidad fecundante del núcleo fuertemente irradiado, el cual pone en movimiento la masa cromática del otro elemento germinal sin participar en la formación de los núcleos hijos y dando lugar al desarrollo de organismos haploides. Los cromosomas de las células de estos organismos, no están, pues, nada alterados, produciendo embriones de apariencia normal, mientras que los cromosomas enfermos de una célula solo débilmente irradiada pero no incapacitada para la división, trasladan a los elementos con núcleos diploides del embrión, la alteración radiológica que sufren.

Se deduce de estas observaciones, que el núcleo de la célula irradiada puede perder su capacidad de división conservando la aptitud para fecundar o ser fecundada.

Los experimentos de HALBERSTADTER utilizando tripanosomas, comprueban dicha deducción, pues dosis medianas no matan a estos flagelados, en tanto que anulan su poder infectivo como consecuencia de la pérdida de su capacidad reproductiva y eliminación consiguiente, después de su corta vida.

Todas estas experiencias están en consonancia con las investigaciones quimio-terapéuticas practicadas sobre dichos seres unicelulares por EHRlich, el cual distinguió en los mismos dos complejos distintos: uno destinado a las funciones vegetativas, nutrición y movimiento y otro a las de reproducción. WASSERMANN los denominó, respectivamente, nutriceptores y geniceptores.

La radiación actúa sobre los geniceptores. De esto dedujo WASSERMANN su ley: Las células son tanto más sensibles cuanto más ricas en geniceptores, es decir, cuanto más capaces sean de regeneración y proliferación.

RÉGAUD, considera también que la cromatina nuclear es selectivamente alterada y dice: "Queda definitivamente establecido que los Rayos X y las radiaciones de muy corta longitud de onda, son venenos selectivos de la cromatina nuclear que, como sabemos, es el soporte de la herencia. Por esto las radiaciones suprimen o suspenden la reproducción celular de un tejido".

No quiere esto decir que sea solo el núcleo o los geniceptores los dañados, ni que sea preciso llegar a la división nuclear para que el daño se manifieste. Ya hemos visto que ciertas células muy sensibles (linfocitos) y aún otras menos sensibles pero sometidas a grandes dosis, son bruscamente fulguradas por la irradiación.

El protoplasma es también dañado: CHOLTZ observó que veinticuatro horas después de la irradiación, el protoplasma de las células tegumentarias espinosas se coloreaba más difusa y fuertemente que de ordinario; siete días después presentaba vacuolas y en los casos de lesión intensa se fundía en masas homogéneas.

SCHAUDIN, indica que la radiosensibilidad de los protozoos viene no solo determinada por la proporción de sus núcleos, si no por la estructura de su protoplasma que es tanto más sensible cuanto más esponjoso y rico en jugos sea.

LAPRIORI, irradiando prolongadamente *Vallisneria spiralis*, observó alteraciones del protoplasma reveladas por una coloración amarillenta, coagulaciones y vacuolizaciones.

En resumen, diríamos que los coloides nucleares y más aún los de los núcleos en mitosis, parecen ser especialmente sensibles a las irradiaciones, siendo también sus alteraciones muy fácilmente revelables mediante la coloración (figs. 1, 2 y 3). La acción de las irradiaciones se hace empero sentir sobre todo el cuerpo celular, es decir, a la vez sobre los coloides nucleares y protoplásmicos, provocando en ellos el desequilibrio de sus cargas eléctricas y consiguientemente coagula-

ciones de los complejos coloidales, liberación de iones, etcétera.

Aquellos momentos en que la célula atraviesa un período de máxima inestabilidad de sus coloides nucleares y protoplásmicos (mitosis, época embrionaria y juventud, período de secreción, etc.), son los de mayor sensibilidad frente las radiaciones.

### III.—LEYES DE LA RADIOSENSIBILIDAD

Todos estos hechos, lógicamente interpretados, han conducido a la formulación de las tituladas "leyes de la radiosensibilidad". BERGONIÉ y TRIBONDEAU anunciaron las siguientes:

Los rayos X actúan tanto más intensamente sobre la célula:

- I. Cuanto mayor es su actividad reproductiva.
- II. Cuanto más largo sea su porvenir carioquinético.
- III. Cuanto menos definitivamente fijadas estén su morfología y sus funciones.

Las primeras leyes nos explican la gran sensibilidad de los centros germinativos linfoides, células sexuales, capa germinativa de la piel y papila pilosa; la mayor sensibilidad de los animales jóvenes y de aquellos tejidos que, aun siendo poco sensibles, se encuentran en activa reproducción (mama en los comienzos de gestación).

La tercera ley nos aclara la sensibilidad del linfocito, célula morfológicamente indiferenciada, pero en cambio no concuerda muy bien con la mayor sensibilidad del óvulo maduro, en relación con la del folículo primordial. La explicación de este desacuerdo podría darnosla la ley formulada por HOLZNECHT, atendiendo a la cual las células son tanto más sensibles cuanto más rápidos sean sus cambios nutritivos y más ricas en protoplasma.

La ley de HOLZNECHT puede ser aceptada con tal que coexistan ambas condiciones con otros coadyuvantes, pues la simple riqueza protoplásmica de un elemento no puede ser accidente determinante de una mayor sensibilidad dado que las células nerviosas y musculares por ejemplo, a pesar de poseer una gran masa protoplásmica y un activo metabolismo, son mínimamente sensibles a la acción de las radiaciones. En cambio, la menor sensibilidad de estas células, viene explicada por la tercera ley de BERGONIÉ-TRIBONDEAU y por otra según la cual "Las células de vida corta son más sensibles que las de vida larga".

La ley de FUNKE, según la cual una célula es tanto más sensible cuanto más joven sea citogénicamente considerada, está incluida bajo expresión distinta en las leyes de BERGONIÉ-TRIBONDEAU.

RÉGAUD escribe que "La radiosensibilidad no caracteriza, como un pseudo-ley muy conocida pretende hacer creer, a las células origen de las estirpes y a las de un largo porvenir carioquinético: los hechos contrarios son, en efecto, tan comunes, que es evidente que la radiosensibilidad de las células es un fenómeno de orden más general. Es inherente a ciertos estados o momentos fisiológicos temporales de la célula.

El más importante y mejor conocido es el estado de

reproducción. Las células más radiosensibles son las que se encuentran en división y las que sufren divisiones repetidas con cortos intervalos de reposo.

Otro momento de hipersensibilidad corresponde a la actividad metabólica máxima del núcleo en las células de función secretora".

En realidad, RÉGAUD no invalida la veracidad de aquellos anunciados cuya rigidez suaviza sin alterar la esencia de lo por ellos expresado. En el siguiente cuadro viene indicada la gradación de sensibilidad que corresponde a los tejidos normales, mediante cifras establecidas comparativamente a la máxima, igual a 100, que se adjudica al primer término de la escala.

#### RADIOSENSIBILIDAD DE LOS TEJIDOS NORMALES

Leucocitos .....	100
Bazo, timo, médula ósea .....	90
Testículo, ovario .....	90-80
Piel de la cara en el niño .....	75
Cartílago en el niño .....	70
Mucosas, folículo piloso, piel del cuerpo en el niño .....	65-50
Piel de la cara en el adulto .....	
Túnica íntima de los vasos .....	45-35
Glándulas sudoríparas y sebáceas ...	
Piel del cuerpo del adulto .....	35-20
Hígado, riñón y vasos .....	
Tejido conjuntivo .....	10
Tejido muscular .....	5
Cartílago del adulto .....	2
Hueso del adulto .....	1

#### IV.—SENSIBILIDAD DE LOS TEJIDOS PATOLÓGICOS

A las leyes antes expuestas obedecen también los tejidos patológicos y, en general, todos ellos son más sensibles que los tejidos normales de que proceden.

Como para estos, se ha obtenido experimentalmente una escala que WETTERER formula como sigue:

#### RADIOSENSIBILIDAD DE LOS TEJIDOS PATOLÓGICOS

Tejido leucémico y pseudo-leucémico...	100
Placas psoriásicas recientes .....	95
Eczema agudo .....	93
Eczema crónico .....	90
Micosis fungoide. LINFOSARCOMA.....	87
Acné vulgar .....	70
Placas psoriásicas antiguas .....	67
SARCOMA de células redondas jóvenes...	65
Próstata hipertrofiada.....	64
Lupus hipertrófico exulcerans. Linfoma tuberculoso .....	63
CARCINOMA .....	60
Pelo mucósico. Osteitis tuberculosa .....	60
STRUMA parenquimatosa .....	55
Lupus plano, forma seca .....	55
Verrugas. PAPILOMA cutáneo .....	49
Lupus verrucosus .....	44
FIBROMA, MIOMA .....	44
Pelo alopecico .....	33
LIPOMA .....	28
CONDRO y OSTEOSARCOMA .....	20

Siendo las células hematoblásticas linfocitoides, los

linfocitos y elementos embrionarios propios de las infiltraciones inflamatorias y de los sarcomas linfoblásticos, células muy sensibles, compréndese que ocupen las lesiones en que abundan, los primeros términos de la escala.

En el sarcoma, la radiosensibilidad corre paralela a la diferenciación mientras que otras circunstancias celulares, tales como mitosis, actividad metabólica, etcétera, pasan a ocupar un término secundario.

#### RADIOSENSIBILIDAD DEL SARCOMA

Linfo-celular.....	Sensibilidad máxima.
Globo-celular.....	Muy sensible.
Polimorfo.....	Sensible
Fuso-celular.....	Poco sensible.
Fibroso.....	Muy poco sensible

La hipertrofia prostática, cuando es debida principalmente a hiperplasia glandular (adenoma), precede en la escala de sensibilidad al carcinoma, siendo, al parecer, tal situación algo anómala. No obstante, atendiendo a las modernas ideas acerca del origen del adenoma prostático, se explica bien su radiosensibilidad. La neoformación procedería de las glándulas periuretrales embrionarias no evolucionadas y que en la edad madura son objeto de una hiperplasia compensadora. Las radiaciones destruirían estos nidos glandulares en potencia lo mismo que los infiltrados linfocitarios y de células conectivas jóvenes que se encuentran en el estroma del adenoma prostático.

La hipertrofia prostática por hiperplasia fibrosa no debe ser incluida en este grupo, ocupando un lugar más cercano al fibroma.

Atendiendo a las características citológicas de las lesiones tuberculosas, deberían a nuestro entender ocupar los infiltrados lúpicos un lugar anticipado en la escala; en efecto, los linfocitos, células epitelioides y elementos gigantes deben ser calificados de muy sensibles. Pero el conglomerado celular del lupus es solo consecuencia de la presencia del bacilo de Koch en el organismo afecto y es preciso, para que desaparezcan las lesiones tuberculosas, que el germen causal desaparezca a su vez o quede incapacitado para reproducir la reacción neoformativa que caracteriza al tuberculoma.

Tal desaparición o atenuación es difícil de obtener por la sola acción directa de las radiaciones, dotadas, como es sabido, de escaso poder germicida.

El término CARCINOMA que figura en la escala, incluye al epitelioma (piel y mucosas malphigianas), al cilindroma o epitelioma cilíndrico (recto), a los epiteliomas, pigmentados o no, de origen névico y al epitelioma glandular o carcinoma. Según LACASSAGNE ocuparían, de mayor a menor sensibilidad, el mismo orden en que los hemos enumerado.

#### V.—VALORIZACIÓN DE LA RADIOSENSIBILIDAD DE LAS NEOPLASIAS EPITELIALES

DE NAVIAS, hace depender esencialmente la radiosensibilidad de las neoformaciones correspondientes a este grupo, del índice carioquinético que tengan y deduce del mismo el tiempo de irradiación, así por ejemplo, si una neoplasia presenta

CONTRIBUCIÓN AL ESTUDIO  
DEL CÁNCER

L. GUILERA

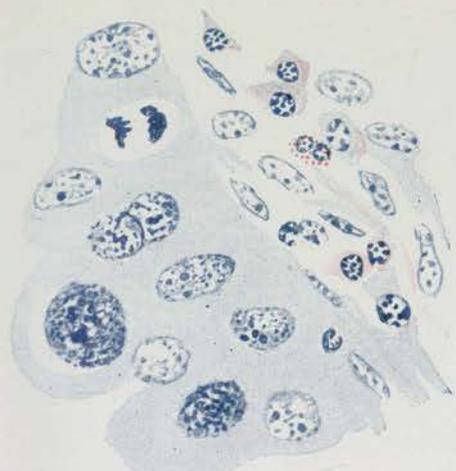


Fig. 1

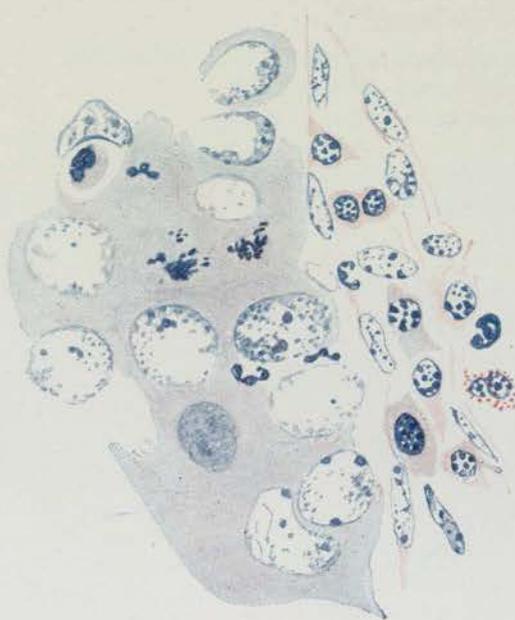


Fig. 2

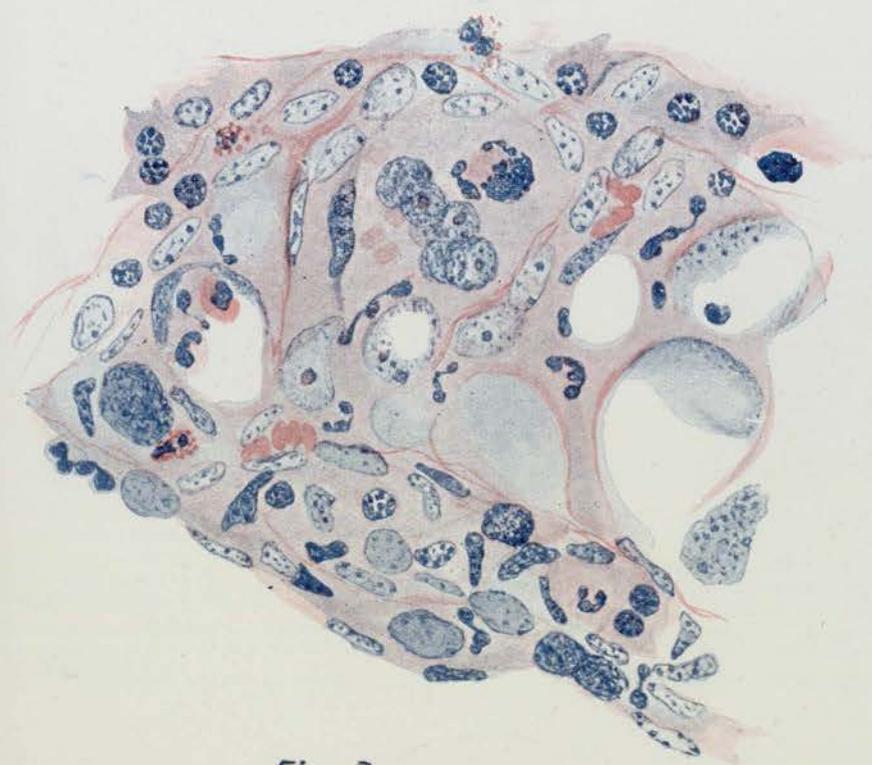


Fig. 3

Fig. 1. Hematoxilina-eosina, fuerte aumento.—Elementos grandes, neoplásicos a la izquierda y a la derecha estroma.

Índice.—Epitelioma del cervix uterino, de crecimiento endofítico, arquitectura cordonal (5), diferenciación epidermoide nula (20), células de contorno poco definido (10), relación cromatina protoplasma, mediana (10), mitosis en cantidad regular (10), sin alteraciones nutritivas (0), con monstruosidades (5). Estroma joven, infiltrado de células plasmáticas y algunos polinucleares y eosinófilos. —Índice de radiosensibilidad 60.

Fig. 2. Idéntica técnica y aumento. A la izquierda los elementos neoplásicos y a la derecha el estroma, 15 días después de una irradiación del epitelioma representado en la figura 1.

Los elementos neoplásicos presentan todos lesiones de vacuolización atribuibles a la acción del radium. Se inicia una infiltración de polinucleares.

Fig. 3. El mismo epitelioma, técnica y aumento, un mes después de la irradiación. Arriba y abajo, estroma; en medio, las células neoplásicas.

Las lesiones de vacuolización nuclear de las células neoplásicas han conducido a la desintegración de las mismas. Los fagocitos infiltran copiosamente el grupo de cadáveres celulares en cuyo interior penetran. Una célula neoplásica presenta muchos núcleos, producidos, casi con seguridad, por segmentación directa y endógena.

Una célula en mitosis de cada cincuenta, irradiación durante cinco días,

- I : 100..... 10 días
- I : 200..... 20 días

y así sucesivamente.

Tal criterio no es a nuestro modo de ver aceptable. En primer lugar, las mitosis pueden faltar o ser raras aun en neoplasias de marcha rápida cuyo crecimiento resultaría inexplicable si no aceptamos que puede hacerse tanto por división directa y gemmación como por división indirecta. Luego, en cada grupo de neoplasias con índice carioquinético semejante, existen diversas formas anátomo-patológicas de sensibilidad distinta y dependiente, tanto al menos, como de las mitosis, de los caracteres citológicos y arquitectónicos del tejido neoformado. Además, para obtener un índice carioquinético verosímil, precisa descomponer en cortes varias zonas del mismo tumor, pues, como es sabido y nuestros estudios han confirmado plenamente, la proporción de células en mitosis varía dentro límites muy amplios en las distintas regiones de una neoplasia siendo más abundantes en las zonas periféricas mejor vascularizadas y nutridas por donde el tumor progresa y, finalmente, aún tratándose de una pieza patológica, los cortes procedentes de distintas profundidades pueden presentar amplias oscilaciones del índice carioquinético.

La obtención de numerosas muestras procedentes de puntos diversos de la neoplasia antes de la irradiación, no es prácticamente posible sin una extirpación previa de aquélla que equivale a substituir la terapéutica radio-activa por la quirúrgica y exige, además, un pesadísimo trabajo de laboratorio.

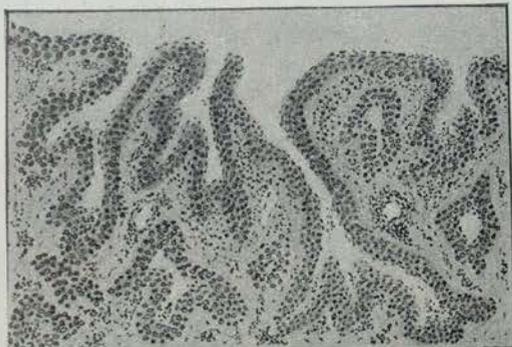


Fig. 4. Epitelioma del labio inferior, de crecimiento endofítico, arquitectura replegada, diferenciación epidermoide acentuada (estratificación típica) (0), estructura celular poliédrica (5), relación cromatina-citoplasma, baja (0), mitosis escasas (0), sin alteraciones nutritivas ni monstruosidades (0). Estroma joven, muy infiltrado de células redondas, plasmáticas y polinucleares. — Índice de radiosensibilidad 5.

En consecuencia, el índice carioquinético no puede ser aceptado en la práctica como indicador de la técnica de irradiación que debe ser empleada en cada neoplasia y es preciso disponer el tratamiento de acuerdo

con todos los datos de interés que el estudio de una o dos pequeñas piezas biopsiadas pueda proporcionarnos y ello siempre que tengamos que recurrir a técnicas largas y pesadas.

Tomamos al efecto, siempre que es posible (epitelioma cutáneo ulcerado) dos pequeños fragmentos, uno

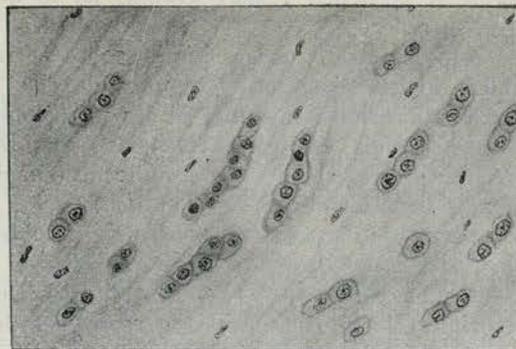


Fig. 5. Epitelioma carcinoma escleroso del labio inferior, de crecimiento endofítico, arquitectura esclerosa (0), diferenciación epidermoide nula (20), estructura celular poliédrica (5), relación cromatina-citoplasma baja (0), mitosis en cantidad escasa (0), sin alteraciones nutritivas ni monstruosidades (0). Estroma escleroso no infiltrado. Índice de radiosensibilidad 25.

correspondiente a la zona central ulcerada del tumor y otra del borde hacia el cual, según los datos clínicos, parece orientarse el crecimiento de la neoplasia y colocamos en un mismo porta-objetos diversos cortes procedentes de zonas situadas a distintas profundidades de cada una de las dos piezas. No estimando necesaria la precisión matemática, no hacemos el contaje necesario para establecer el índice carioquinético, limitán-

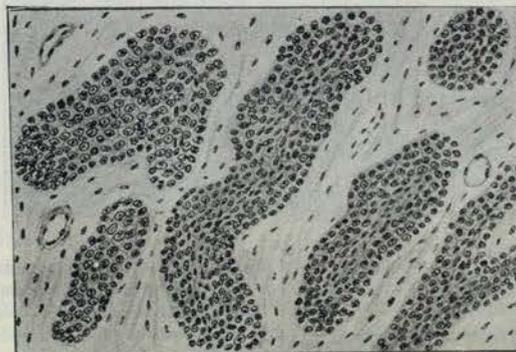


Fig. 6. Epitelioma de la piel del cuello, de crecimiento endofítico, arquitectura cordonal (5), diferenciación epidermoide notable (5), forma celular dominante poliédrica (5), relación cromatina-citoplasma alta (20), mitosis en cantidad regular (10), sin alteraciones nutritivas ni monstruosidades (0). Estroma joven no infiltrado. — Índice de radiosensibilidad 45.

donos solo a aceptar, desde el punto de vista de la cantidad de células en mitosis, las tres denominaciones; escasa, regular y abundante.

En cambio, tenemos en cuenta otros múltiples datos

referentes al modo de crecimiento, arquitectura, diferenciación epidermoide, forma celular dominante, tamaño, monstruosidades y alteraciones nutritivas de las células neoplásicas. No nos descuidamos de hacer constar los caracteres de diferenciación e infiltración del estroma, dado que si no pueden tener influencia directa en la determinación de la sensibilidad de las células neoplásicas, si la tienen y muy grande, en lo que al pronóstico se refiere.

Todos estos factores pueden influir sobre la radiosensibilidad de las neoplasias y algunos de ellos desaconsejan la aplicación terapéutica de las radiaciones, al menos como medida exclusiva. (Neoplasias exofíticas o de crecimiento vegetante y de arquitectura papilar). Expliquemos brevemente su significación.

**ARQUITECTURA.** Para las neoplasias de crecimiento endofítico, aceptamos las variedades replegadas, escirrosa, cordonal y confluyente (Figs. 4, 5, 6 y 7). Representa la primera la intususcepción en repliegues de un epitelio, manteniendo este, íntegra o poco modificada, la estratificación usual. Se le asigna un coeficiente O dado la escasa o nula atipia del elemento epitelial neoplásico.

A la variedad escirrosa, constituida por pequeños grupos de elementos neoplásicos encerrados en los intersticios de un estroma abundante y adulto, se le adjudica también el coeficiente O porque, comparativamente a las otras variedades cordonal y confluyente, existe en el escirro una actividad proliferante y nutritiva muy atenuada de las células neoplásicas.

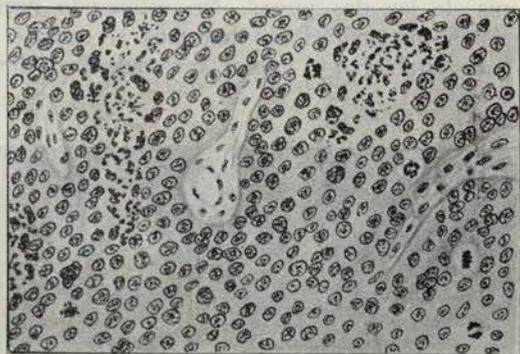


Fig. 7. Epitelioma del cuello del útero, de crecimiento endofítico, arquitectura masiva confluyente (10), diferenciación epidermoide nula (20), forma celular sincicial (10), relación cromatina-citoplasma mediana (10), mitosis en cantidad abundante (20), con alteraciones de reblandecimiento en el centro de los conglomerados celulares neoplásicos (5), con monstruosidades (5).—Índice de radiosensibilidad 80.

Estos alcanzan un mayor desarrollo en la variedad confluyente donde el crecimiento neoplásico se presenta tan activo que constituyen las células neoforzadas casi toda la masa del tumor, apenas provista de delgados tabiques consecutivos.

**DIFERENCIACIÓN EPIDERMOIDE.** Falta de diferenciación supone persistencia en un período de juventud, de

nutrición exaltada, propicia a la reproducción y por tanto dotado de una acentuada sensibilidad. Todas las

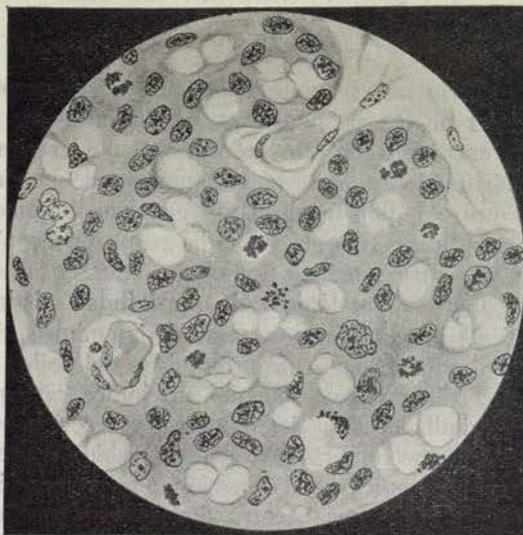


Fig. 8. Epitelioma del cuello del útero, de crecimiento endofítico, arquitectura confluyente (10), diferenciación epidermoide nula (20), forma celular sincicial (10), relación cromatina-citoplasma elevada (20), mitosis en cantidad muy abundante (30), con alteraciones de vacuolización (5), con monstruosidades. Estroma embrionario, sin infiltración.—Índice de radiosensibilidad 190.

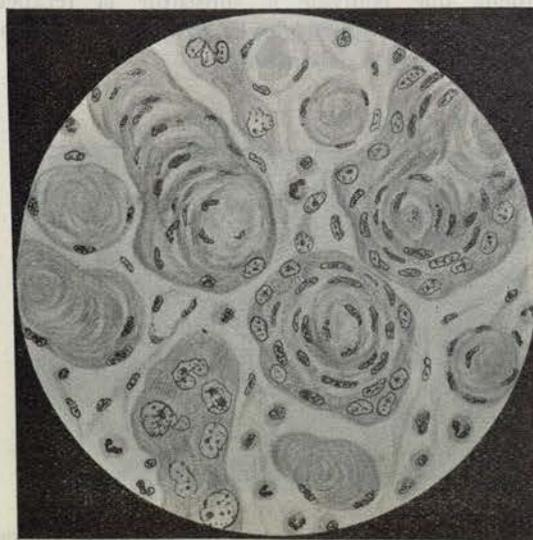


Fig. 9. Epitelioma de la lengua, de crecimiento endofítico, arquitectura cordonal (5), diferenciación epidermoide acentuada (0), forma celular dominante escamosa (0), relación cromatina-citoplasma baja (9), mitosis en cantidad escasa (0), sin alteraciones nutritivas, con monstruosidades (5). Son muy visibles los puentes intercelulares. El estroma es joven, infiltrado de células redondas plasmáticas y polinucleares.—Índice de radiosensibilidad 10.

leyes anunciadas señalan a las células indiferenciadas como células sensibles. Por esto el coeficiente adjudi-

cado a estos elementos (Fig. 8) alcanza hasta 20, para ir decreciendo, a medida que aumenta el grado de diferenciación, hasta los epitelomas con glóbulos córneos (Fig. 9) que indican con el coeficiente 0 su falta de sensibilidad.

**FORMA CELULAR.** Los conceptos diferenciación epidermoide y forma celular, ofrecen entre sí una íntima relación de dependencia. Así por ejemplo, los epitelomas de forma celular sincicial serán casi siempre de evolución epidermoide nula (Fig. 8), y en cambio los de diferenciación epidermoide acentuada (Fig. 9) revestirán casi siempre estructura fusiforme o poliédrica, saliendo perjudicados en la suma por ambos conceptos.

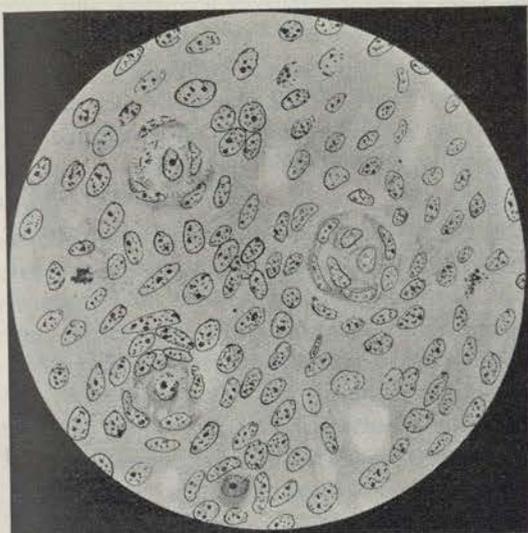


Fig. 10. Epitelioma de la piel de la frente, de crecimiento endofítico, arquitectura confluyente (10), diferenciación epidermoide notable, por la presencia de glóbulos no córneos (5), de forma celular sincicial (10), relación cromatina-citoplasma mediana (10), mitosis en cantidad regular (10), con alteraciones vacuolares (5), sin monstruosidades 0.—Índice de radiosensibilidad 50.

Para la mayoría de los casos sería, en efecto, posible fundir en una sola columna la suma por los conceptos diferenciación epidermoide y forma celular, histológicamente casi siempre paralelos, pero hemos preferido mantenerlos separados para tener así en cuenta aquellos, no del todo raros, en que ambos conceptos no se manifiesten coordinados y en los que, por ejemplo, aparecen bruscamente uno o varios glóbulos epidermoides, en el centro de un cordón de células epiteliales en sincicio. (Fig. 10). No olvidemos, como dice RÉGAUD, que "ciertos neoplasmas, sobre todo epitelomas epidermoides, se comportan como si en ellos estuviesen mezcladas formas celulares muy resistentes con otras muy sensibles".

**RELACIÓN CROMATINA - CITOPLASMA.** Los elementos grandes, proporcionalmente ricos en protoplasma, son en general más viejos, más diferenciados y de escasa actividad genética. El aumento proporcional de la masa cromática nuclear significa, por otra parte y en razón a la acentuada sensibilidad de los coloides nucleares, una circunstancia determinante de aumento de sensibilidad. La relación cromatina citoplasma es un dato, pues, de importancia capital; a este respecto formularíamos nosotros la siguiente ley: "Las células son tanto más sensibles cuanto mayor resulta la relación cromatina citoplasma."

**MITOSIS.** A este factor de valor indiscutible, le señalamos el coeficiente máximo, pudiendo alcanzar hasta treinta.

**ALTERACIONES NUTRITIVAS.** La existencia de fenómenos degenerativos demuestra siempre, en equivalencia de las demás circunstancias, una mayor fragilidad de las células neoplásicas, si, como dice LACASSAGNE, la desintegración de dichas células aparece como un hecho accidental no dependiente del natural proceso evolutivo de las mismas.

**MONSTRUOSIDADES.** Una célula monstruosa, entendiéndose por tal los gigantismos y las dismorfias nucleares sobre todo, es un elemento frágil en sí y demuestra además una tendencia evolutiva muy atípica de los elementos neoplásicos, determinante de un aumento de sensibilidad.

Enemigos en principio de conceder una expresión matemática a estos hechos, estimamos que puede, en la práctica, concederse un valor numérico proporcional a cada una de las expresiones que en el adjunto cuadro vienen incluídas haciendo así más corta y comprensible la nomenclatura de sensibilidad designándola con el resultado de una suma que puede alcanzar de 0 hasta ciento.

Claro está que aquellos caracteres tales como mitosis, relación núcleo citoplásmica y diferenciación epidermoide, que tienen un papel preponderante en la determinación de la radiosensibilidad, se les debe conceder un valor superior al de aquellos caracteres, arquitectónicos por ejemplo, que no ejercen una tan marcada influencia en dicha determinación. Por esto asignamos a la abundancia de mitosis el coeficiente 30, individualmente mayor que ningún otro, pero inferior a la suma de los coeficientes iguales a 20 que corresponden a cada uno de los conceptos relación cromatina-citoplasma y diferenciación epidermoide; siguen con la cifra 10 de coeficiente máximo, los capítulos arquitectura de la neoplasia y forma celular, siendo de observar que la suma del coeficiente asignado a este último concepto con el que corresponde al de diferenciación epidermoide, iguala el factor 30, adjudicado a la mitosis. Finalmente, con la cifra máxima 5 para cada uno de los conceptos, viene atendida en la suma la existencia de alteraciones nutritivas y la de monstruosidades.

INDICE DE RADIOSENSIBILIDAD DEL EPITELIOMA

Crecimiento	Arquitectura	Diferenciación epidermoide	Estructura Celular Dominante	Relación Cromatina-citoplasma	Mitosis en cantidad	Alteraciones nutritivas	Monstruosidades	Estroma	Infiltración de
Exofítico	Papilar								
	Replegada 0 Escirrosa 0 Cordonal 5 Confluente 10	Acentuada. Con globulos corneos o estratificación típica. . . . . 0 Notable. Con globulos no corneos o estratificación incompleta 5 Escasa. Con puentes intercelulares pero sin estratificación . . . . . 10 Nula. Sin puentes ni estratific. . . . . 20	Escamosa 0 Poliedrica 5 De contorno indefinido o sincicial 10	Baja 0 Mediana 10 Elevada 20	Escasa 0 Regular 10 Abundante 20 Muy abundante 30	Sin 0 Con 5	Sin 0 Con 3	Escleroso Adulto Joven Embrionario	Polinucleares Eosinofilos Celulas-plasmáticas Redondas Nula
Endofítico									

El uso del cuadro no necesita explicación, bastando solo practicar la adición de las cifras que en él vienen indicadas como correspondientes a los caracteres histológicos observados, así por ejemplo, un epiteloma de crecimiento endofítico, arquitectura confluyente, diferenciación epidermoide nula, estructura sincicial, mitosis muy abundantes, con alteraciones nutritivas y mons-

truosidades, señalara con la cifra 100 el máximo de radio-sensibilidad. (Fig. 8).

El CILINDROMA, (epitelioma de los epitelios cilindricos de revestimiento) y el CARCINOMA, (epitelioma de las glándulas), se confunden en buena parte y los incluimos en el cuadro siguiente.

INDICE DE RADIOSENSIBILIDAD DEL CARCINOMA

Crecimiento	Arquitectura	Estructura celular Dominante	Relación Cromatina-Citoplasma	Mitosis en cantidad	Monstruosidades	Alteraciones nutritivas	Estroma	Infiltración de
Exofítico	Papilar							
	Adenomatosa 0 Cordonal . . . . . 5 Confluente . . . . . 10	Fusiforme. . . . . 0 Poliedrica. . . . . 5 De contorno poco definido o sincial . . . . . 10	Baja 0 Mediana 10 Elevada 20	Escasa . . . . . 0 Regular . . . . . 10 Abundante . . . . . 20 Muy abundante . . . . . 30	Sin 0 Con 5	Sin 0 Con 5	Escleroso Adulto Joven Embrionario	Polinucleares Eosinofilos Celulas-plasmáticas Redondas Nula
Endofítico								

Como puede verse, coinciden en líneas generales los cuadros correspondientes al epiteloma y al carcinoma como no puede menos de ser si tenemos en cuenta que las características determinantes de radiosensibilidad,

son siempre las mismas para todos los elementos. Claro está que del cuadro del carcinoma se ha eliminado la noción de diferenciación epidermoide que no tiene aplicación a los epitelomas glandulares típicos y la supresión del factor numérico correspondiente, hace que el máximum de sensibilidad venga representado en el carcinoma por la cifra 80 en vez de 100.

Hemos preferido que permaneciese idéntico el valor de los sumandos en ambos cuadros a que, para obtener sumas iguales, nos viésemos obligados a aumentar el valor de los mismos en el segundo.

Acertados o no, estos cuadros pretenden establecer la técnica de las irradiaciones de acuerdo con unas bases biológicas científicas y entendemos que pueden significar en este sentido un modesto progreso. Desde luego, nosotros nos atenemos exclusivamente a ellos para determinar la dosis total y el tiempo durante el cual debe prolongarse la irradiación, aceptando que, en general, debe darse una dosis tanto más fuerte cuanto menor sea el coeficiente de radiosensibilidad, pero repartida aquella en un tiempo también tanto más largo, cuanto menor sea esta.

Los efectos prácticos obtenidos con la irradiación según estas normas, en un elevado número de enfermos concurrentes a un servicio hospitalario, han mejorado y parecen conformarse de una manera general con los resultados que a priori suponíamos basados en nuestros cuadros. Atendiendo a lo que la experiencia nos dictaba, han sufrido diversas modificaciones antes de adoptar la forma expuesta y deseáramos verlos comprobados y corregidos, si hubiere lugar, por otros observadores imparciales. Creemos sinceramente que pueden, al menos, constituir una guía mucho más fácil y científica que la del índice carioquinético.

NEOPLASIAS NAEVICAS Y MELANICAS (MELANOBLASTOMAS). Entre los melanomas, de acuerdo con MASSON, distinguiremos tres grupos: Naevus planos e hiperplásicos, pigmentados o no, 2 naevo-epiteliomas y 3 sarcomas melánicos, solo histológicamente o topográficamente diferenciables de muchas formas correspondientes al 2 grupo.

La radiosensibilidad de los naevus, oscila con la distinta diferenciación que pueden presentar sus elementos entre los cuales MASSON distingue tres tipos de diferenciación decreciente: melanoblastos epidérmicos en sus formas epitelioide y langerhansiana, fase metaplásica endocrina y células naevicas de aspecto mesenquimatoso. El naevo-epitelioma debe lógicamente gozar de una sensibilidad mayor, sobre todo cuando reviste la forma celular mesenquimatosa que tan extraordinario parecido tiene con el sarcoma melánico. Este, finalmente, es en todas sus formas más sensible que todas las neoplasias melánicas pertenecientes a los dos grupos anteriores.

He aquí la ordenación que corresponde a las neoplasias melánicas según su creciente radio-sensibilidad.

MELANOBLASTOMAS

	Planos	
Naevus {	Hiperplásticos	} melanoblásticos } en fase endocrina } de aspecto mesenquimatoso
Naevo-epiteliomas en todas sus fases		
Sarcoma melánico.		

VII

MODIFICACIONES DE LA RADIO-SENSIBILIDAD

La sensibilidad de un tejido dado no es un factor constante, sino que oscila según las circunstancias. La hiperhemia, el contenido en linfa (flógosis), la galvanización (Volz), etc. exaltan la radiosensibilidad.

Las radiaciones anteriores la disminuyen. Matias Duval y Lacassagne señalan ciertos estados celulares que interpretan como posibles formas de resistencia caracterizadas por hipertrofia y monstruosidad, ausencia de mitosis, condensación periférica cuticular del protoplasma. Estas formas, dicen, baundan sobre todo en ciertos epitelomas después de una radioterapia ineficaz. El mismo LACASSAGNE cita el caso de un carcinoma de parótida, desaparecido por cinco veces después de otros tantos tratamientos pero vuelto insensible ante irradiaciones posteriores.

Recientemente se dirige nuestra atención hacia la investigación de los efectos que sobre las neoplasias irradiadas produce la simpaticectomía periarterial, habiendo recogido algunos datos clínicos que permiten suponer que la radiosensibilidad de ciertos epitelomas puede verse extraordinariamente favorecida por aquella intervención quirúrgica.

Ajena a toda influencia exterior, la sensibilidad de una célula dada tampoco es constante sino que varía, como hemos visto, con las modificaciones de estabilidad de sus coloides. Por esto debe prolongarse el tiempo de irradiación de las neoplasias con elementos poco sensibles o estables, buscando, con este recurso técnico, ir atacando lentamente todas sus células a medida que pasen por fases de un fisiologismo más activo después de los períodos de función aletargada.

RESUMÉ

*Etant donnée la grande variabilité des facteurs qui interviennent dans la détermination de la radiosensibilité, on comprend aisément que les résultats obtenus avec des techniques analogues peuvent être très différents dans les divers cas, quoiqu'ils présentent des aspects cliniques semblables.*

*Il faut pratiquer la biopsie toutes les fois que ce sera possible, afin de confirmer le diagnostic et baser sur l'examen histologique la technique de l'irradiation.*

*On doit repousser l'index cariocinetique, comme indicateur exclusif de la technique à suivre. En revanche, l'étude microscopique d'ensemble des néoplasies permet à l'hytologue d'avoir une conception suffisamment exacte au sujet de leur radiosensibilité.*

*L'introduction d'un index numérique pour la déterminer a pour but de rendre aisément compréhensibles au clinicien les données obtenues au laboratoire.*

SUMMARY

*Given the large variability of the factors interfering in the determination of the radiosensibility it is readily understood*

that the results obtained with similar technique may be very different even though they present a similar clinical aspect.

The biopsy should be performed every time it is feasible in order to confirm the diagnosis and base the technique of the irradiation upon the histological examination.

We must dismiss the caryocinetic index as being exclusive indicator of the technique to be followed. On the other hand, the microscopical study of new growths as a whole enables the histological investigator to form a sufficiently accurate idea with regard to its radiosensitivity.

The introduction of a numerical index to determine this is intended to render the laboratory findings easily understandable to the clinician.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Nachdem die grosse Variabilität der Faktoren gegeben ist, welche sich bei der Bestimmung der Radiosensibilität zeigen, versteht man leicht, dass die mit analogen Techniken erreichten Resultate sehr unterschiedlich in den verschiedenen Fällen sein können obgleich sie ähnliche klinische Aspekte darstellen. Man muss so oft als sich die Gelegenheit dazu bietet, die Biopsie praktizieren, um die Diagnostik festzustellen und auf die histologische Untersuchung die Technik der Irradiation aufzubauen. Man muss den Karyozinetischen Index abweisen als einzigen Anzeiger der zu befolgenden Technik. Andererseits erlaubt das mikroskopische Studium der Gesamtheit der Neoplasien dem Histologen eine genügend exakte Vorstellung hinsichtlich ihrer Radiosensibilität zu haben. Die Einführung eines numerischen Index, sie zu bestimmen, hat zum Zweck, dem Kliniker die im Laboratorium erlangten Gegebenheiten leicht verständlich zu machen.

## LA FRECUENCIA DEL SINDROME HIPOSFIXIA EN PATOLOGÍA

por el doctor

**J. TRAGANT Y CARLES**

Médico del Hospital Clínico, de Barcelona

Con el nombre de hiposfixia se conoce un síndrome bien estudiado por MARTINET y que descrito esquemáticamente consiste "en una debilidad habitual o a lo menos relativa de la impulsión cardíaca, de donde resulta una circulación más lenta, una menor energía arterial y una tendencia manifiesta a la plétora venosa local o general, en ausencia de otros síntomas que demuestren afección cardíaca o pulmonar.

"El síndrome hiposfíxico está compuesto por los dos síntomas siguientes:

"1.º Hipotensión arterial absoluta o relativa tanto máxim acomo diferencial, y

"2.º Hiperviscosidad sanguínea a lo menos relativamente a la tensión arterial."

Para su busca hemos explorado la presión arterial con el esfignomómetro de Pachon y la viscosidad sanguínea con el viscosímetro de Hess, aceptando como máximas normales entre 13 y 17 centímetros de Hg., como término medio, considerando como francamente hipotenso a quien esté por debajo de 12, y en cuanto a la viscosidad una media de 4'5 pudiendo admitirse desde 3'8 hasta 4'5 en la mujer y de 3'8 a 3'9 en el hombre.

Y dice MARTINET "En estado normal, con un sistema circulatorio indemne y en perfecto estado de equi-

librio existe una relación constante entre la tensión sanguínea (máxima radial) y la viscosidad sanguínea y esta relación es cercana a 4 (3'8 a 4'5)

Cuando se eleva por encima de esta cifra (superior a 4'5) hay que pensar en la hipersistolia, hipertensión arterial con trastorno renal, en cambio cuando la relación esfignoviscosimétrica  $\frac{M_x}{V_s}$  baja notablemente por debajo de la normal (inferior a 3'7) debemos aceptar un trastorno temporal o permanente, funcional o anatómico de la circulación caracterizado por la hiposistolia absoluta o relativa, la tendencia a la lentitud circulatoria, al éxtasis, a la hipertensión venosa con todas sus consecuencias (asfixia progresiva, asistolia, lentitud en las oxidaciones, trastornos del metabolismo nutritivo etc.) existiendo la causa en el sistema cardioflebo-pulmonar, sin que sea esto absoluto, pudiendo existir algunos casos en los que la relación esfignoviscosimétrica sea la normal y existan lesiones cardiopulmonares y vasculo-renales."

Buscamos primeramente la máxima o sea la potencia sistólica, e inmediatamente la mínima o sea el d'ástole.

Restando de la máxima la mínima, tendremos la diferencial a la que se ha considerado como "proporcional a la potencia cardíaca, a la fuerza del sístole, al tamaño de la onda sanguínea."

Importantísima es pues la diferencial y en ella se apoya MARTINET para obtener un factor en la investigación del síndrome hiposfíxico.

En estado normal su valor medio está comprendido entre 5 y 7 centímetros de Hg. del Pachon.

El otro factor nos lo proporciona la viscosidad, Puede esta considerarse como una constante fisiológica que oscila poco en el día sin embargo en estado patológico sufre variaciones considerables. Conocido este segundo factor nos queda solo establecer la relación entre la presión diferencial P. D. y la viscosidad  $V_s$  dividiendo la primera por la segunda  $\frac{P.D.}{V_s} = 1'50$  o sea que el cociente 1'50 nos señala la media normal.

Y este número es el que nos sirve de guía, considerando como hiposfíxicos los que se hallan por debajo de él.

Para mejor claridad pondremos un ejemplo (véase caso 52) Se trata de una enferma que tiene una máxima de 10, la mínima de 7 su diferencial será  $10 - 7 = 3$  y la viscosidad es de 4'5. El coeficiente esfignoviscosimétrico o sea el resultado de dividir la diferencial por la viscosidad nos dirá si está o no en hiposfixia según sea su resultado menor o mayor de 1'50.  $3 : 4'5 = 0'66$  evidentemente muy por debajo de la normal y por lo tanto en acentuada hiposfixia.

Expuesto ya, en que consiste la hiposfixia y como se investiga, diremos algunas palabras acerca de la hipotensión que siempre la precede, acompaña y condiciona.

Señalaremos primero que la debilidad del miocardio es un fenómeno frecuentísimo en clínica el cual tiene por efecto reducir la circulación favoreciendo las congestiones venosas.

La cantidad de sangre normal contenida en el torrente circulatorio, puede estar mal repartida, siendo