

## **Cromatina sexual en el cáncer de mama**

**DR. ANTONIO GARCÍA-VILANOVA**

*Jefe de Coordinación de la Unidad Oncológica  
del Hospital Provincial de Valencia*

**DR. E. FUSTER DIANA**

*Servicio Cirugía General B (Prof. Narbona)*

**DR. C. VÁZQUEZ ALBALEJO**

*Servicio Cirugía General A (Prof. Cano)*

En 1949, BARR y BERTRAM, describieron el corpúsculo cromatínico que lleva hoy su nombre como una formación discoidea, plano convexa, adherida a la cara interna de la membrana nuclear, Feulgen positiva, claramente diferenciable de las otras estructuras cromatínicas intranucleares. Su proporción es del 66 al 82 por 100 de los individuos femeninos y solamente del 12 al 18 por 100 en los masculinos.

Morfológicamente, las medidas más admitidas son las comprendidas entre 0,7 y 1,2 micras, con un grosor de 0,3 a 0,6 micras y una superficie de proyección de unas ochenta y una micras cuadradas por término medio, con valores máximos de ciento treinta y cinco y mínimos de veintisiete sobre un error de más o menos tres armströngs. Su forma habitual es planoconvexa, pero también pueden ser triangulares o biconvexas, no habiendo una forma fija, sino una predominante según los campos. Su número suele ser de uno a tres por núcleo.

Los conocimientos adquiridos con el estudio del corpúsculo de Barr en tejidos normales se pueden aplicar a los tumores tanto benignos como malignos. Las dificultades técnicas son, sin embargo, mayores en el diagnóstico del sexo cromatínico tumoral, debido a las características propias de los tejidos neoplásicos, y ello hace que la separación entre ambos géneros, masculino y femenino, sea menor que en los tejidos normales y que el porcentaje de tumores clasificados como intermedios o dudosos sea mayor.

Los porcentajes admitidos en la clasificación cromatínica sexual tumoral son del 15 por 100 ó más como femeninos, del 15 al 5 por 100 como dudosos y menos del 5 por 100 como negativos. Estas cifras no son constantes en la opinión de muchos autores y algunos, como REGELE, BARADNEY, etc., creen que el límite inferior es demasiado bajo y rígido, y proponen el 10 por 100 como tope para los masculinos, del 10 al 20 por 100 para los dudosos, considerando como femeninos los que pasan del 20 por 100.

La proporción de tumores masculinos y femeninos que se encuentran en el cáncer de mama es variable, según diversos autores. KELEMBERG, encuentra veinti-

tres tumores negativos entre ciento cincuenta cánceres de mama. ATKINS y colaboradores, obtienen una proporción de negativos del 31 por 100. BARADNAY y MONUA, en sesenta y cuatro casos de cánceres mamarios, y siguiendo el criterio de REGELE, encuentran un 28 por 100 de negativos, un 4 por 100 de dudosos y un 67 por 100 de positivos. FUSTER y GARCÍA VILANOVA, en 1969, encuentran un 41 por 100 de casos negativos, un 22 por 100 de dudosos y un 37 por 100 de positivos, en un total de ochenta y cinco carcinomas de mama.

Esta alteración en la relación sexo del tumor-sexo del huésped es variable, según las localizaciones de los tumores: los cutáneos, por ejemplo, presentan una concordancia absoluta entre el sexo del tumor y del portador, si los tumores son benignos, y de un 80 a 90 por 100, si son malignos. Las diferencias en esta relación se dan, fundamentalmente, en los casos de tumores con una dependencia hormonal aceptada, como son carcinomas de mama y próstata. REGELE, reuniendo datos de varios autores sobre estos tipos de tumores, encuentra que casi la mitad de los tumores malignos son contrasexuales.

Varios investigadores (REGELE, MOORE, BARR, etc.) coinciden en afirmar la mayor malignidad de los tumores masculinos en la mama, siendo KIMEL uno de los primeros en afirmar que los tumores con altas cifras de cromatina sexual son estrogendependientes.

Este es el punto más importante en el estudio de la cromatina sexual en el zaratán, ya que apunta directamente hacia una posible pauta de tratamiento que si pudiese concretarse a partir de la determinación cromatínica tendría un valor indiscutible. KIMEL, afirma que la proporción elevada de corpúsculos de Barr lleva consigo una buena respuesta frente al tratamiento endocrino, y REGELE, que los carcinomas tempranamente metastásicos son preferentemente masculinos. WANTE y colaboradores, citan la gran supervivencia a los cinco años de los tumores femeninos, mastectomizados, castrados y tratados con andrógenos, que contrasta con la mucho menor de los cánceres masculinos sometidos a dicha terapéutica.

Pero quizá, la aportación más interesante es la hecha por EHLERS, HECHBERG y NUSI. Aportan ciento veintidós casos de cánceres mamarios tratados con andrógenos, con resultados que, de confirmarse, variarían mucho las ideas actuales sobre hormonoterapia. Distribuyen sus enfermas en tres grupos, siguiéndolas durante dos años, y encuentran:

#### GRUPO 1.º:

Tumores Barr + tratados con testosterona: 62 casos.

*Resultados a los veinticuatro meses: 14 por 100 fallecidas.*

#### GRUPO 2.º:

Tumores Barr 0:

a) Tratados con testosterona: 21 casos.

*Resultados a los veinticuatro meses: 95 por 100 fallecidas.*

b) No tratados con testosterona: 38 casos.

*Resultados a los veinticuatro meses: 26 por 100 fallecidas.*

Estos resultados son tan demostrativos como contundentes las afirmaciones de sus autores de que es incorrecta la postura de iniciar un tratamiento hormonal en una enferma afecta de cáncer de mama, sin haber realizado un estudio de la cromatina sexual.

\* \* \*

En la Unidad Oncológica del Hospital Provincial, de Valencia, hemos estado determinando la cromatina sexual en forma habitual desde hace más de dos años, y recientemente se ha iniciado un estudio para determinar la misma en aquellos casos anteriores que estaban estudiados en forma completa. Ello nos permite aportar en este trabajo un estudio relativamente completo sobre ciento setenta y un casos de carcinoma mamario en que se ha determinado la cromatina sexual.

Empecemos por afirmar que la proporción que hemos encontrado de casos negativos es muy alta, pero lo creemos justificado por el hecho de que, siguiendo a REGELE, establecemos como porcentajes los siguientes:

- a) Del 0 al 10 por 100: cromatín negativos, Barr  $\ominus$  o masculinos.
- b) Del 10 al 20 por 100: dudosos.
- c) Más del 20 por 100: cromatín positivos, Barr + o femeninos.

El recuento de los corpúsculos cromatínicos se ha realizado sobre preparaciones fijadas por parafina y teñidas por la técnica de hematoxilina-eosina. En cada caso, el cálculo se hace mediante el conteo de mil células, conteo que se repite dos veces con varios días de intervalo y sin consultar resultados anteriores.

Confirmando los hallazgos que ya presentamos anteriormente en la IX Reunión Médica de Levante y en el último Congreso Nacional de Cirugía, nuestro porcentaje de casos cromatín negativos es bastante elevado, superando incluso la proporción de Barr +.

#### DISTRIBUCION DEL SEXO CROMATINICO EN CANCER DE MAMA

Cromatín sexual positivos .....	66 casos = 38,6 %
Cromatín sexual negativos .....	78 casos = 45,6 %
Cromatín sexual dudosos .....	27 casos = 15,7 %
TOTAL .....	171 casos

#### Cuadro I

La relación con EDAD de las enfermas se presentaba inicialmente como interesante, dado que hay trabajos en que se afirma que los tumores Barr + son más propios en edades jóvenes, preclimáticas o climáticas y los  $\ominus$  de aparición en

épocas más avanzadas de la vida. No obstante, nuestros resultados no parecen confirmarlo por completo, como puede observarse en el *cuadro II*.

### CROMATINA SEXUAL Y EDAD EN EL CANCER DE MAMA

	Hasta 40 años	De 40 a 50	De 50 a 60	De 60 a 70	Mas de 70	Total
Barr + ... ..	11	21	18	10	5	65
Barr ⊕ ... ..	10	23	18	13	12	76
Barr ? ... ..	5	8	4	7	3	27
TOTAL ... ..	26	52	40	30	20	168

(Falta el dato de la edad en tres protocolos)

### Cuadro II

Si observamos estos resultados, apreciaremos que no hay mayor incidencia de Barr + en edades más jóvenes. Pero sí que puede destacarse, aunque no sea en proporción excesivamente concluyente, que hay una cierta mayor proporción de Barr ⊕ en edades avanzadas: doce casos de más de setenta años, equivalente al 15,8 por 100, frente a cinco casos de Barr +, que únicamente es un 7,5 por 100. La frecuencia global de todos los casos en esa edad es de un 12,1 por 100 en nuestras estadísticas.

La relación con la MENARQUIA se ha realizado en ciento cincuenta casos, observándose una ligera tendencia a las menarquias precoces en las formas Barr +, pero sin que pueda dársele valor estadístico.

### CROMATINA SEXUAL Y MENARQUIA

#### MENARQUIA

	Precoz	Media	Tardía	Totales
Barr + ... ..	9 (15,7 %)	35 (61,5 %)	13 (22,7 %)	57
Barr ⊕ ... ..	7 (10 %)	50 (71,4 %)	13 (18,5 %)	70
Barr ? ... ..	8	14	1	23
TOTALES ... ..	24	99	27	150

$$X^2 = 1,75$$

$$G.L. = 2$$

$$p < 0,5$$

(Falta el dato de la menarquia en veintitún protocolos)

### Cuadro III

Hemos computado igualmente los resultados y posibles relaciones con el NÚMERO DE EMBARAZOS, el NÚMERO DE ABORTOS y el NÚMERO DE HIJOS; no existen resultados especialmente concluyentes, como se deduce de los cuadros IV, V, VI y VII, pudiendo citar únicamente la mayor proporción de Barr + en las mujeres que no han tenido hijos (38,4 por 100, frente a una 25,3 por 100 en las Barr ⊖).

#### CROMATINA SEXUAL Y NUMERO DE EMBARAZOS

	<i>Ninguno</i>	<i>Uno</i>	<i>Dos a cuatro</i>	<i>Más de cuatro</i>	<i>Totales</i>
Barr + ... ..	23 (38,4 %)	5 (8,3 %)	24 (40 %)	8 (13,3 %)	60
Barr ⊖ ... ..	18 (25,3 %)	10 (14,1 %)	29 (40,8 %)	14 (19,7 %)	71
Barr ? ... ..	9	2	9	4	24
TOTALES ... ..	50	17	62	26	155
	$X^2 = 3,39$	G. L. = 3	$p < 0,4$		

(Falta el dato del número de embarazos en dieciséis protocolos)

#### Cuadro IV

#### CROMATINA SEXUAL Y NUMERO DE ABORTOS

	<i>Ninguno</i>	<i>Uno</i>	<i>Dos a tres</i>	<i>Más de tres</i>	<i>Totales</i>
Barr + ... ..	41 (70,6 %)	8 (13,9 %)	7 (12 %)	2 (3,4 %)	58
Barr ⊖ ... ..	50 (71,4 %)	10 (14,2 %)	7 (10 %)	3 (4,2 %)	70
Barr ? ... ..	16	4	4	0	24
TOTALES ... ..	107	22	18	5	152

(Falta el dato del número de abortos en diecinueve protocolos)

#### Cuadro V

No obstante, las afirmaciones de algunos autores en el sentido de que los tumores cromatín negativos serían más abundantes en las enfermas preclimáticas, que llega hasta el punto de que algunos llaman «estrogenodependientes» a los tumores Barr positivos, nosotros no hemos encontrado diferencias substanciales entre unas y otras enfermas. Es evidente que estos datos, al depender de un criterio clínico de existencia o no de climaterio, tienen un defecto de base: climaterio

## CROMATINA SEXUAL Y NUMERO DE HIJOS

	Ninguno	Uno	Dos a cuatro	Más de cuatro	Totales
Barr + ... ..	23 (37 %)	5 (8 %)	26 (42 %)	8 (13 %)	62
Barr ⊕ ... ..	19 (25,3 %)	11 (14,6 %)	36 (48 %)	9 (12 %)	75
Barr ? ... ..	10	2	11	3	26
TOTALES ... ..	52	18	73	20	163

(No consta el dato del número de hijos en ocho protocolos)

## Cuadro VI

PROPORCION DE HIJOS ENTRE TODAS LAS ENFERMAS  
DE CÁNCER DE MAMA

Ningún hijo ... ..	75 (31,2 %)
Un hijo ... ..	25 (10,4 %)
Dos a cuatro hijos ... ..	111 (46,5 %)
Más de cuatro hijos ... ..	29 (12,1 %)
TOTAL ... ..	240

## Cuadro VII

no es cese de secreción estrogénicas. Por ello, exponemos los datos con las reservas correspondientes y esperamos que cuando la determinación fraccionada de estrógenos por cromatografía de gases, que hemos iniciado este año en forma sistemática, nos proporcione una estadística mayor, podamos realmente correlacionar el sexo cromatínico del tumor con los niveles de secreción estrogénica y obtener datos con un apoyo objetivo que nos permitan confirmar o no las ideas de KIMEL.

Los datos sobre el climaterio los valoramos en función de dos momentos: el instante de comienzo de los síntomas y el de comienzo del tratamiento. Los re-

sultados son, lógicamente, superponibles y la proporción se mantiene similar entre los casos Barr + y Barr  $\ominus$  en uno y otro caso. Únicamente citamos el resumen de datos en relación con el comienzo del tratamiento.

### CROMATINA SEXUAL Y CLIMATERIO

	<i>Preclimaterio</i>	<i>Posclimaterio</i>	<i>Totales</i>
Barr + ... ..	28 (43,9 %)	36 (56,1 %)	64
Barr $\ominus$ ... ..	31 (41,7 %)	43 (58,3 %)	74
Barr ? ... ..	12	15	25
<b>TOTALES ... ..</b>	<b>71</b>	<b>94</b>	<b>165</b>

(No consta el dato del climaterio en seis protocolos)

### Cuadro VIII

Los ANTECEDENTES NEOPLASICOS de las ciento setenta y una enfermas objeto del estudio han sido positivos en treinta y cinco de ellas: catorce pacientes tienen un carcinoma mamario en sus antecedentes familiares y veintiuna un tumor maligno de distinta localización. En uno y otro caso son los tumores Barr + los que muestran mayor incidencia de estos antecedentes. ¿Tiene esto algún valor? Considerado aisladamente no parece tenerlo; pero quizá lo tenga como integrante de una serie de variantes en favor o en contra del sexo tumoral que haga que, al final de los estudios que puedan realizarse, se pueda formular una constelación de características de unos y otros tumores.

### CROMATINA SEXUAL Y ANTECEDENTES NEOPLASICOS

	<i>Antecedentes cáncer mamario</i>	<i>Antecedentes cáncer otra localización</i>	<i>Totales</i>
Barr + ... ..	7	11	18
Barr $\ominus$ ... ..	6	7	13
Barr ? ... ..	1	3	4
<b>TOTALES ... ..</b>	<b>14</b>	<b>21</b>	<b>35</b>

### Cuadro IX

La BILATERALIDAD en la afectación cancerosa mamaria nos ha dado tres casos cromatín positivos, dos cromatín negativos y tres en cromatín dudosos, sumando pues un total de ocho casos sobre los ciento setenta y uno estudiados.

La relación existente entre el sexo cromatínico y el tiempo de evolución tumoral, hasta que se inició el tratamiento, no aporta nada específico en cuanto a diferencias de Barr + y Barr  $\ominus$ , teniendo unos porcentajes de reparto en los distintos tiempos sensiblemente iguales.

En la LOCALIZACION TUMORAL, encontramos, curiosamente, una clara mayor proporción de Barr + en la mama derecha, mientras que los negativos dan porcentajes sensiblemente iguales en una y otra mama. Así mismo, hay una mayor proporción de lo habitual en la localización de las Barr + en el cuadrante superno-externo. El detalle de los mismos va expresado en los cuadros X y XI.

#### CROMATINA SEXUAL Y LOCALIZACION TUMORAL

	Mama derecha	Mama izquierda	Totales
Barr + ... ..	39 (60,9 %)	25 (39,06 %)	64
Barr $\ominus$ ... ..	40 (51,9 %)	37 (48,1 %)	77
Barr ? ... ..	9	18	27
TOTALES ... ..	88	80	168

Cuadro X

El sistema T N M, para clasificación clínica de los tumores, tiene indudables ventajas, siendo la mayor el permitir que todos hablemos un idioma común cuando clasificamos nuestros casos. Por ello, creemos que debe ser seguida por todos, acabando con los pequeños reinos de taifas de las clasificaciones propias de cada escuela, que en los tumores de mama han proliferado de forma extraordinaria.

#### CROMATINA SEXUAL Y LOCALIZACION TUMORAL

	C. S. E.	C. S. I.	C. I. E.	C. I. I.	Central	Total
Barr + ... ..	33	10	3	2	9	60 (*)
Barr $\ominus$ ... ..	26	12	8	6	9	72 (*)
Barr ? ... ..	13	0	0	1	5	22 (*)

(\*) En estas cifras totales van incluidos los casos de localización múltiple o no determinada, que no se han hecho constar en detalle.

Cuadro XI

Pero el sistema T N M, con ser muy útil, no es, ni con mucho, perfecto y adolece de algunos defectos que son, en ocasiones, importantes. Uno de ellos es el «cajón de sastre» que constituye el grupo III, en que se engloban carcinomas de malignidad extraordinariamente dispar. Otro es la falta de auténtica diferenciación en orden a la gravedad de los casos del grupo II en relación con los del III. Por ejemplo: un tumor de 4,9 centímetros de diámetro, sin ganglios axilares palpables, pertenece al grupo I; ese mismo tumor con un diámetro mayor de dos milímetros, o sea de 5,1 centímetros, pasa al grupo III, «saltándose» el grupo II en su escala de gravedad. Y, finalmente, otro defecto importante deriva de su misma característica: ser una clasificación clínica, extraordinariamente subjetiva con la que, como dice un autor contemporáneo: «etiquetamos con media hora de exploración manual un carcinoma para toda su vida posterior, y de esta impresión subjetiva exploratoria nos valemos para establecer elementos pronósticos, de tratamiento y resultados a largo plazo».

Por ello, y considerando que, aunque el T N M clínico debe ser conservado, es insuficiente, hemos establecido en la Unidad Oncológica del Hospital Provincial de Valencia otro T N M, que llamamos definitivo o histológico. Sigue los mismos criterios que el T N M clásico, pero fundamentado en los datos de anatomía patológica que nos da con exactitud el tamaño del tumor, la afectación neoplásica ganglionar y su grado, la infiltración dérmica, muscular, etc., y este T N M «definitivo» es el que utilizamos para sentar criterios pronósticos, fundamentar tratamientos postmastectomía y obtener los resultados y supervivencias a largo plazo que así sí que se fundan en hechos reales y no en criterios tan subjetivos como considerar una adenopatía axilar neoplásica o inflamatoria por la simple palpación de la región.

Hemos establecido, pues, la relación de los tumores atendiendo a su sexo cromatínico, con ambos tipos de T N M y sus resultados se exponen a continuación.

Constituyen el primer hallazgo claro en favor de la mayor malignidad de los tumores contrasexuales, que veremos se irá repitiendo a lo largo de los datos histológicos y evolutivos.

Dentro del apartado «T», los tumores Barr + predominan claramente con un 66,66 por 100, frente al 22,22 de negativos en el apartado T<sub>1</sub>. Las cifras se igualan en los T<sub>3</sub>, pero hay un predominio de los contrasexuales en el T<sub>4</sub> (44 por 100 frente a 23 por 100). En la clasificación definitiva aún es mayor el hiato entre Barr positivos y negativos en el T<sub>1</sub>, ya que la proporción de los primeros es de 77,78 por 100 ante un 11,11 por 100 de los segundos, invirtiéndose la frecuencia a partir de T<sub>2</sub>, en que predominan los cromatín negativos, predominio que se va haciendo más acusado hasta llegar al grupo T<sub>4</sub>, con un 45 por 100, frente a un 24 por 100 de los cromatín positivos.

En el apartado N sigue confirmándose esta malignidad, siendo muy superior la incidencia de los Barr ⊕ en el N<sub>2</sub> y N<sub>3</sub> (61 por 100 frente a 16 por 100, y sólo casos contrasexuales en el segundo).

En el «M», encontramos que sólo se han presentado metástasis en el momento de ver a la enferma por primera vez en los tumores cromatín negativos y que en el «definitivo» la proporción es seis veces superior.

Todo esto se recoge globalmente en la clasificación por grupos; en que la mayor malignidad de los Barr  $\ominus$  aparece con una evidencia incuestionable (ver cuadros XII, XIII, XIV, XV, XVI, XVII, XVIII y XIX).

CROMATINA SEXUAL Y T N M CLINICO.  
DIAMETRO TUMORAL

	$T_1$	$T_2$	$T_3$	$T_4$	Totales
Barr + ... ..	6	24	25	9	64
Barr $\ominus$ ... ..	2	32	25	17	76
Barr ? ... ..	1	6	7	12	26
TOTALES ... ..	9	62	57	38	166

(Falta el dato en cinco protocolos)

Cuadro XII

CROMATINA SEXUAL Y T N M CLINICO.  
VALORACION GANGLIONAR

	$N_0$	$N_1$	$N_2$	$N_3$	Totales
Barr + ... ..	31	30	3	0	64
Barr $\ominus$ ... ..	37	22	11	5	75
Barr ? ... ..	14	8	4	0	26
TOTALES ... ..	82	60	18	5	165

(Falta el dato en seis protocolos)

Cuadro XIII

CROMATINA SEXUAL Y T N M CLINICO.  
METASTASIS

	$M_0$	$M+$	Totales
Barr + ... ..	63	0	63
Barr $\ominus$ ... ..	70	4	74
Barr ? ... ..	24	2	26
TOTALES ... ..	157	6	163

(Falta el dato en ocho protocolos)

Cuadro XIV

CROMATINA SEXUAL Y T N M CLINICO.  
CLASIFICACION EN GRUPOS

	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>Totales</i>
Barr + ... ..	19	12	34	0	65
Barr ⊖ ... ..	20	10	40	6	76
Barr ? ... ..	4	3	17	2	26
<b>TOTALES ... ..</b>	<b>43</b>	<b>3</b>	<b>91</b>	<b>8</b>	<b>167</b>

(No consta el dato en cuatro protocolos)

*Cuadro XV*

CROMATINA SEXUAL Y T N M HISTOLOGICO  
DIAMETRO TUMORAL

	<i>T<sub>1</sub></i>	<i>T<sub>2</sub></i>	<i>T<sub>3</sub></i>	<i>T<sub>4</sub></i>	<i>Totales</i>
Barr + ... ..	7	23	21	8	59
Barr ⊖ ... ..	1	27	27	15	70
Barr ? ... ..	1	7	5	10	23
<b>TOTALES ... ..</b>	<b>9</b>	<b>57</b>	<b>53</b>	<b>33</b>	<b>152</b>

$X^2 = 4,48$       G. L. = 3       $p < 0,25$

(No consta el dato en diecinueve protocolos)

*Cuadro XVI*

CROMATINA SEXUAL Y T N M HISTOLOGICO  
VALORACION GANGLIONAR

	<i>N<sub>0</sub></i>	<i>N<sub>1</sub></i>	<i>N<sub>2</sub></i>	<i>N<sub>3</sub></i>	<i>Totales</i>
Barr + ... ..	28	18	13	0	59
Barr ⊖ ... ..	15	30	20	5	70
Barr ? ... ..	6	9	9	0	24
<b>TOTALES ... ..</b>	<b>49</b>	<b>57</b>	<b>42</b>	<b>5</b>	<b>153</b>

$X^2 = 9,9$       G. L. = 3       $p < 0,01$

(No consta el dato en dieciocho casos)

*Cuadro XVII*

CROMATINA SEXUAL Y T N M HISTOLOGICO  
METASTASIS

	<i>M</i> <sub>0</sub>	<i>M</i> <sub>+</sub>	<i>Totales</i>
Barr + .....	57	1	58
Barr ⊕ .....	62	6	68
Barr ? .....	21	3	24
<b>TOTALES</b> .....	<b>140</b>	<b>10</b>	<b>150</b>
$X^2 = 3,03$	G.L. = 1	$p < 0,1$	
(No consta el dato en veintiún protocolos)			

*Cuadro XVIII*

CROMATINA SEXUAL Y T N M HISTOLOGICO  
CLASIFICACION EN GRUPOS

	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>	<i>Totales</i>
Barr + .....	17	8	33	1	59
Barr ⊕ .....	10	11	42	6	69
Barr ? .....	2	5	14	3	24
<b>TOTALES</b> ... ..	<b>29</b>	<b>24</b>	<b>89</b>	<b>10</b>	<b>152</b>
(No consta el dato en diecinueve casos)					

*Cuadro XIX*

La **MALIGNIDAD HISTOLOGICA** del tumor la valoraremos en la Unidad Oncológica con arreglo al índice de Scarff. Una de sus ventajas es que constituye un criterio de malignidad aceptado universalmente y es precisamente en su comparación con el sexo tumoral cuando la diferencia entre tumores Barr + y Barr ⊕ aparece en forma más manifiesta. Es sabido que el Scarff adopta tres criterios de malignidad: diferenciación celular, polimorfismo y número de mitosis. Cada uno de estos criterios es valorado de 1 a 3, representando la cifra inferior la malignidad histológica más baja. La suma de los tres valores da un resultado que

oscila desde un mínimo de 3 hasta un máximo de 9, representando el primero el grado mínimo de malignidad celular y el segundo el más acusado. Es frecuente agrupar estos datos en tres grupos:

- Grupo A (malignidad mínima): 3  
 Grupo B (malignidad media): 4 - 5 - 6  
 Grupo C (malignidad máxima): 7 - 8 - 9

Siguiendo esta división, encontramos, entre ciento cuarenta y ocho casos, en que figura el dato de Scarff entre los ciento setenta y uno con determinación cromatínica tumoral, que la proporción de casos Barr +, dentro del grupo de mínima malignidad, es ocho veces superior al de los negativos, que en el grupo de malignidad media los resultados son sensiblemente iguales, pero que en el grupo de alta malignidad son los contrasexuales los que predominan con veintiséis casos contra ocho Barr +. Esta distribución creemos tiene un valor incuestionable en orden al pronóstico y es la confirmación clara de la diferencia de potencial maligno de una y otra clase de tumores.

Si estudiamos el Scarff en un orden progresivo de malignidad dividiéndolo en cada uno de sus posibles apartados, del 3 al 9, encontramos que se confirma aún más lo antedicho: ya hemos indicado la proporción en el grado 3 (dieciséis casos Barr + contra dos Barr ⊕), y esta diferencia se continúa en el 4 (diecinueve enfermas Barr + ante siete Barr ⊕) y la proporción se invierte a partir del grado 5 en que los cromatín negativos empiezan a predominar hasta llegar a las formas de máxima malignidad en que sólo hay un caso Barr + frente a ocho Barr ⊕ y ni uno solo positivo en contraste con los siete casos contrasexuales del grado 9.

Estos datos están recogidos en detalle en los cuadros XX y XXI.

#### CROMATINA SEXUAL E INDICE DE MALIGNIDAD DE SCARFF. DIVISION EN GRUPOS

	Grupo 3	Grupo 4-5-6	Grupo 7-8-9	Totales
Barr + ... ..	16	38	8	62
Barr ⊕ ... ..	2	36	26	64
Barr ? ... ..	1	16	5	22
<b>TOTALES</b> ... ..	19	90	39	148
$X^2 = 17,77$	$W = 2$	$G.L. = 2$	$p < 0,0005$	

El TIPO HISTOLOGICO TUMORAL ha sido, así mismo, estudiado en los ciento setenta y un casos. La extraordinaria amplitud del estudio hace que sólo aportemos aquí los datos que parecen de interés en cuanto a una diferencia en el reparto cromatínico en determinados tipos de cánceres mamarios.

CROMATINA SEXUAL E INDICE DE MALIGNIDAD DE SCARFF.  
DIVISION EN GRADOS

	3	4	5	6	7	8	9	Totales
Barr + ... ..	16	19	10	9	7	1	0	62
Barr ⊖ ... ..	2	7	18	11	11	8	7	64
Barr ? ... ..	1	4	8	4	3	1	1	22
TOTALES ... ..	19	30	36	24	21	10	8	148
	X <sup>2</sup> = 31,31		G. L. = 6		p < 0,0005			

Cuadro XXI

La mayor diferencia se da en los carcinomas *sólidos escirrosos*, en que la proporción de tumores contrasexuales es muy elevada, llegando casi a cuadruplicar la cifra de los cromatín positivos. Sobre cuarenta y un escirrosos, la proporción es:

— Barr + ... ..	6 (14,6 %)
— Barr ⊖ ... ..	22 (53,7 %)
— Barr ? ... ..	13 (31,5 %)
TOTAL ... ..	41

También predominan los Barr ⊖ en el tipo *sólido dissolutum*, aunque la proporción total de casos que poseemos no es muy elevada (de cinco casos, cuatro contrasexuales y uno cromatín positivo).

En los *sólidos simples* el mayor número de negativos no es acusado:

— Barr + ... ..	20
— Barr ⊖ ... ..	28

Los tumores positivos son predominantes en los *adenocarcinomas*, duplicando la cifra de los negativos (diez casos contra cinco), en las formas *intra canaliculares en comedón* (nueve contra 5), en el *Paget* (cuatro contra dos) y en las formas de *mastopatía malignizada, tipo Reclus III* (seis contra dos).

No hay una diferencia clara o bien el número de casos es demasiado pequeño para obtener conclusiones, en los carcinomas *sólidos medulares, intra canaliculares cribosos, papilíferos, coloide, epidermoides, mioepiteliales*, etc.

En conjunto parece que los carcinomas sólidos son los que en conjunto dan el mayor porcentaje de tumores cromatín negativos, ya que las cifras totales de todas sus formas, nos da:

Cromatín positivos ... ..	31 casos
Cromatín negativos ... ..	60 casos

La SUPERVIVENCIA es uno de los aspectos más interesantes en el estudio del sexo cromatínico tumoral. En efecto, si hemos visto que unos tumores son clínica e histológicamente mucho más malignos que los otros, es lógico esperar que esta distinta malignidad se refleje en las cifras de supervivencia a largo plazo.

Desgraciadamente, todavía no podemos aportar resultados amplios y ello, por dos motivos: el primero, es que la Unidad Oncológica sólo tiene unos años de existencia y, por tanto, apenas podemos llegar a las supervivencias de cinco años en un número muy limitado de enfermas; el segundo, se origina en que las determinaciones de cromatina sexual las hemos empezado en fecha relativamente reciente y la inmensa mayoría de casos corresponden a pacientes atendidas en los dos o tres últimos años.

No obstante, hemos recogido la experiencia de los años 1964, 1965, 1966 y 1967, que aportamos a continuación. Parece apuntarse hacia una mayor malignidad evolutiva de los casos Barr  $\ominus$ .

<i>1964</i>			
Casos controlados ... ..	4		
Supervivencias en 1970 ... ..	2	Barr + ... ..	2
		Barr $\ominus$ ... ..	0
Fallecidas ... ..	2	Barr + ... ..	0
		Barr $\ominus$ ... ..	2
<i>1965</i>			
Casos controlados ... ..	5		
Supervivencias en 1970 ... ..	2	Barr + ... ..	1
		Barr $\ominus$ ... ..	1
Fallecidas ... ..	3	Barr + ... ..	1
		Barr $\ominus$ ... ..	2
<i>1966</i>			
Casos controlados ... ..	11		
Supervivencias en 1970 ... ..	3	Barr + ... ..	1
		Barr $\ominus$ ... ..	2
Fallecidas ... ..	7	Barr + ... ..	2
		Barr $\ominus$ ... ..	5
<i>1967</i>			
Casos controlados ... ..	23		
Supervivencias en 1970 ... ..	16	Barr + ... ..	6
		Barr $\ominus$ ... ..	10
Fallecidas ... ..	7	Barr + ... ..	1
		Barr $\ominus$ ... ..	6

## COMENTARIO

Se han estudiado lo más exhaustivamente posible ciento setenta y una enfermas afectas de cáncer de mama y tratadas en la Unidad Oncológica del Hospital Provincial de Valencia. El estudio de los diversos parámetros analizados permite obtener una serie de datos que diferencian los tumores cromatín sexual positivos y negativos. Destacan, sobre todos ellos, los referentes a la malignidad histológica tumoral en que se aprecia una incuestionable y clara tendencia de los tumores Barr $\ominus$  hacia formas anatomopatológicas más graves; coincide esta tendencia con la mayor incidencia de los tumores contrasexuales en las formas de carcinoma sólido en todas sus variantes, pero especialmente en la forma escirrosa. Desde el punto de vista clínico, se manifiestan como tumores que para similar tiempo de evolución son más agresivos, adquieren mayor tamaño y dan antes metástasis regionales o generales. La evolución de las enfermas operadas apunta hacia estos mismos resultados, observándose un porcentaje más alto de fallecimientos en los tumores Barr $\ominus$ .

Un punto de gran interés es el de si la administración de andrógenos es contraproducente en los tumores contrasexuales. Desgraciadamente, no podemos aportar experiencia en este particular ya que la terapéutica con andrógenos la realizamos rara vez y cuando lo hacemos suele ser asociándola con antimitóticos, frenadores suprarrenales e hipofisarios, etc., lo que hace que los resultados no puedan ser concluyentes.

Podemos resumir los datos obtenidos a lo largo de este trabajo en una serie de conclusiones:

## CONCLUSIONES

- 1.<sup>a</sup> Los tumores Barr $\ominus$  tienden a predominar en edades avanzadas.
- 2.<sup>a</sup> No parece existir entre menarquia y sexo tumoral ninguna relación.
- 3.<sup>a</sup> Hay más incidencia de tumores Barr $+$  en mujeres que no han tenido hijos.
- 4.<sup>a</sup> No hemos observado relación entre climaterio y sexo tumoral.
- 5.<sup>a</sup> Los tumores Barr $+$  presentan con mayor frecuencia que los Barr $\ominus$  antecedentes cancerosos familiares, sean mamarios o de otras localizaciones.
- 6.<sup>a</sup> Los tumores Barr $\ominus$  suelen alcanzar a igualdad de tiempo de evolución, mayor tamaño que los Barr $+$ .
- 7.<sup>a</sup> Los tumores Barr $\ominus$  suelen dar, a igualdad de tiempo de evolución, metástasis ganglionares y generales más precoces que los Barr $+$ .
- 8.<sup>a</sup> Los tumores Barr $\ominus$  son de una malignidad histológica mucho más elevada.
- 9.<sup>a</sup> Los carcinomas sólidos son preferentemente negativos, especialmente los de tipo escirroso.

- 10.<sup>a</sup> Los tumores Barr + tienen su mayor proporción en los adenocarcinomas, en comedón, coloides, Paget y Reclus grado III.
- 11.<sup>a</sup> Los tumores Barr ⊖ dan una mortalidad mayor tras la intervención.
- 12.<sup>a</sup> La investigación de la cromatina sexual constituye un índice pronóstico de indudable valor.
- 13.<sup>a</sup> Debe evitarse, en lo posible, los tratamientos androgénicos en los tumores de mama Barr ⊖.