

Editorial

Apología de la hematoxilina y eosina*

Excelentísimo Señor Rector magnífico,
Excelentísimas e Ilustrísimas Autoridades del Claustro Universitario,
Ilustrísimo Señor Decano de la Facultad de Medicina,
Dignísimos invitados y amigos,
Señoras y Señores:

Acepto con inmensa gratitud la oportunidad que se me brinda. Al alto honor que significa la posibilidad de aspirar a pertenecer al claustro de esta insigne Universidad se suma el enorme placer que este reconocimiento esté relacionado y –sospecho– sea en buena parte el corolario de la cálida y estrecha relación que me une con mis colegas españoles desde aquel lejano 1975, cuando el añorado Lorenzo Galindo me invitó por primera vez a estas tierras. A ese viaje siguieron muchos otros, que me permitieron conocer vuestro maravilloso país y establecer contactos profesionales y humanos con patólogos de los que me enorgullezco de contarme entre sus amigos. Son demasiados para nombrarlos a todos, pero no puedo dejar de mencionar a dos de la primera hora, con los que la relación se ha transformado en hermandad: Horacio Oliva y Jerónimo Forteza. Mi deuda hacia este último es profunda y se extiende más allá de la gestión que ha llevado a cabo para hacer de este día una realidad.

El tema que he elegido para mi presentación es la discusión y específicamente la defensa de una técnica. Puede que parezca demasiado modesto para una ocasión tan solemne como ésta, pero la historia de la medicina nos enseña la importancia crucial que las técnicas han tenido en su evolución.

Muchas son las técnicas que los médicos han empleado en el curso de los años para ayudarse a diagnosticar con certeza y pronosticar con precisión las distintas enfermedades, incluyendo los tumores. Independientemente de si fueran antiguas o recientes, o de si hubieran sido desarrolladas por médicos o químicos, la actitud de los clínicos hacia ellas ha sido fundamentalmente la misma, y basada en el concepto de que estas técnicas revelan una alteración de la normalidad secundaria a la enfermedad, permitiendo así al observador postular ciertas conclusiones de significado diagnóstico o pronóstico. En otras palabras, es el hecho biológico y no la técnica en sí al que se adjudica la importancia de la observación. En la práctica esto significa que uno está interesado en documentar una desviación significativa de la normalidad, y elige la técnica que estima le dará la mayor información en ese sentido. La técnica en sí no es más que una herramienta, y como tal uno la trata. A menos que se entrometan consideraciones de tipo sentimental o eco-

*Parte del contenido de este discurso ha sido publicado en el siguiente artículo: Rosai J. *The H&E technique: Old mistress apologue* (Editorial). *Pathologica (Italy)* 1998; 90: 739-742.

nómico, el médico no va a tener ningún reparo en modificar la técnica original para mejor lograr sus objetivos, o incluso en descartarla de plano si aparece un método mejor para llegar a la misma determinación biológica. En general, este proceso ocurre en modo natural, sin mayores conflictos, y es legítimamente considerado por la profesión médica como un signo de progreso. Es natural que así sea. Mientras que el mecanismo íntimo de eventos biológicos complejos tiende a ser una fuente inacabable de discusiones y controversias, resulta bastante fácil en la mayoría de los casos decidir cuál de dos técnicas es preferible para llevar a cabo cierta determinación, y si una determinada técnica vale su peso en oro en sensibilidad y especificidad, y en cuanto a cantidad e importancia de la información que provee, teniendo también en cuenta los factores de tiempo y coste. Los directores de laboratorios clínicos, como es bien sabido, llevan a cabo este ejercicio en modo continuo. Apenas alguien propone una nueva técnica supuestamente superior a una existente, ambas son comparadas, y si la nueva prueba realmente es superior, rápidamente reemplaza a la otra. Como regla, el individuo que estaba a cargo de esta técnica es el mismo que se encarga de archivarla y poner a punto la nueva llegada. En general, este individuo posee suficiente sentido común para no menospreciar la técnica existente en el instante mismo de dejar de utilizarla, sino más bien reconocer el papel que ha desempeñado en el proceso y agradecer los servicios que ha prestado durante su vida terrena. Más importante aún, si por alguna razón tiene cierta antipatía o recelo hacia esa técnica, la prudencia le dictará esperar a que la nueva técnica pruebe fehacientemente su supuesta superioridad antes de abandonar la vieja. Como la mayoría de los médicos y directores de laboratorio son individuos prudentes, eso es exactamente lo que ocurre en la gran mayoría de los casos.

Ahora quisiera compartir con ustedes algunas reflexiones sobre una técnica específica en la que —por razones que trataremos de entender— estas reglas de sana conducta no suelen aplicarse. Me refiero al procedimiento por el cual una sección de tejido humano es tratado de modo tal que sus características arquitectónicas y citológicas se hacen evaluables con el empleo de un microscopio de luz. Este método, universalmente conocido como la técnica de hematoxilina-eosina (H&E), consiste en fijar y deshidratar el tejido, incluirlo en un material ceroide, cortarlo con un micrótopo y teñirlo

con una mezcla colorante ácido-básica. Aunque muchas son las variaciones sobre el tema que se han explorado, el fijador estándar sigue siendo el formol tamponado al 10%, el material ceroide sigue siendo la parafina, y la combinación de colorante ácido-básico sigue siendo la hematoxilina y eosina. Aunque varios de los pasos se han automatizado en el curso de los años, el principio básico del procedimiento ha quedado prácticamente inalterado durante la mayor parte de este siglo: la formalina aún se obtiene preparando una solución saturada de gas formaldehído en un tampón neutro, la parafina aún se fabrica mezclando varios hidrocarburos, y la hematoxilina aún se extrae del tronco de un árbol tropical.

En mi opinión, no existe una sola técnica en el vasto arsenal médico que provea tanta información tan rápidamente y por tan poco coste como la técnica de la H&E. Como ya veo expresiones de incredulidad entre la audiencia, déjenme tratar de probar esta afirmación con dos ejemplos. El primero es una biopsia de un ganglio cervical en una mujer de 25 años que muestra un carcinoma papilífero con inclusiones pseudonucleares y cuerpos psamomatosos. El patólogo que ha examinado ese corte va a poder decir al clínico:

“Su enferma tiene un tumor maligno metastásico en un ganglio. El tumor primitivo está en la tiroides, casi seguramente en el lóbulo homolateral de ese órgano. Puede que sea muy pequeño y no detectable ni clínica ni radiográficamente pero, créame, allí se encuentra. Está constituido por células epiteliales, específicamente glandulares, y más específicamente foliculares tiroideas. Es muy probable que haya focos multicéntricos de tumor en la glándula. También es probable que otros ganglios de la región estén tomados, en especial los del compartimiento central del cuello. El otro órgano en el que usted tendría que buscar otras posibles metástasis es el pulmón, pero no creo que ningún otro sistema esté afectado en este momento. Este tumor tiene la capacidad de incorporar yodo. Esto significa que si hubieran focos adicionales de tumor, pequeñas dosis de yodo radiactivo los van a poner en evidencia, y dosis mayores van a reducirlos de tamaño e incluso esterilizarlos. Lo más notable es que, a pesar de que esta enferma tiene un tumor maligno que ya ha dado metástasis, casi le puedo asegurar que va a estar viva dentro de diez años, a menos que se la lleve por delante un automóvil o le suceda alguna otra catástrofe similar.”

El segundo ejemplo es una biopsia de un tumor de crecimiento rápido localizado en la glándula tiroides de un hombre de 72 años, que en el corte de H&E muestra

una proliferación fusocelular maligna con numerosas mitosis, abundante necrosis e invasión de los vasos sanguíneos. Después de haber examinado el corte, nuestro patólogo podrá decir al clínico:

“Aunque este tumor se parece mucho a un sarcoma fusocelular de partes blandas y de hecho podría ser llamado así por un principiante, en realidad se trata de un carcinoma indiferenciado con un patrón sarcomatoide. Está compuesto de células tiroideas foliculares, pero no se ha originado *de novo* de esas células. Más bien representa el paso final de la progresión de un tumor bien diferenciado preexistente que ha estado allí por mucho tiempo y que probablemente era un carcinoma papilífero, aunque no vea ninguna huella de tal en el momento actual. Este carcinoma anaplásico ha invadido seguramente casi toda la tiroides y se acompaña de metástasis en ganglios y también a distancia. Lamento decirle que, haga usted lo que haga, es casi seguro que este paciente va a morir como consecuencia de este tumor dentro de dos años, y muy probablemente en el curso de los próximos seis meses.”

Espero que los miembros de esta distinguida audiencia estén de acuerdo en que la cantidad de información que el examen de estas dos muestras ha proporcionado es abrumador. Si lo están, entonces es mi turno preguntar: ¿cómo es posible que una técnica tan informativa, tan útil, tan rápida –que en circunstancias especiales, como durante el curso de una operación, puede hacerse en unos minutos– y tan económica ha sido el motivo de tanta crítica y tanto recelo? ¿Por qué en algunos círculos la H&E es el símbolo de lo que es anticientífico y obsoleto en medicina? ¿Por qué decir que una observación ha sido hecha “al nivel de H&E” es desacreditarla, y el llamar a alguien “un patólogo de H&E” es todo menos un elogio?

Una posible explicación es que esta técnica ha estado con nosotros durante mucho tiempo. En una era de comunicaciones instantáneas y “ciclos utilitarios” relampagueantes (ejemplificados por el dicho de que la información contenida en un libro científico ya ha sido superada en el momento mismo en que el libro es publicado), un método ideado a principio del siglo seguramente debe parecer antediluviano. Sin embargo, yo sospecho que existe una causa más visceral que justifica esta reacción de rechazo. Tiene que ver con el hecho de que, no obstante las apariencias, la técnica de H&E es difícil de conquistar. Aprender a hacerla bien requiere años de prolijo escrutinio de miles de laminillas, de precisas correlaciones de las características microscópicas

así observadas con los muchos parámetros clínicos, y la asimilación de una vastísima literatura. Aún más irritante es el hecho de que, para poder llevar al máximo el potencial de esta técnica, se requieren algunas cualidades de las que ciertos individuos –algunos incluso brillantes– parecen adolecer. La naturaleza exacta de estas cualidades no es del todo clara, aunque se han hecho algunos intentos rudimentarios para evaluarlas. Fuera las que fueren, el hecho es que la persona que no las tiene –y no se necesita mucho para darse cuenta– o que no tiene el tiempo, la paciencia o la inclinación para desarrollarlas durante un largo y duro aprendizaje, no va a mirar a la disciplina con buenos ojos, y va a expresar esos sentimientos cada vez que la oportunidad se le presente. Como no puede atacar la técnica alegando falta de utilidad –porque tonto no es– va a criticarla diciendo que es sustancialmente subjetiva, difícil de cuantificar y sin una sólida base científica. En la mayoría de los casos, esta crítica se acompaña de la profecía de que la técnica pronto va a ser reemplazada por otra más objetiva, más reproducible y más dócil a manipulaciones matemáticas, es decir, “más científica”. Siniestras predicciones acerca de la desaparición inminente de la técnica de H&E se han escuchado casi desde el momento mismo en que empezó a emplearse. Ya en 1912 un famoso médico inglés, Sir James Goodhart, que el Señor lo tenga en la gloria, dio una conferencia magistral en el Colegio Real de Médicos de Londres sobre “El ocaso de la anatomía patológica” (1). Conferencias con mensajes similares han sido dadas con regularidad matemática desde entonces. Cada vez que una nueva técnica es lanzada el clamor sube de intensidad y a menudo adquiere tono sarcástico, como en este editorial de un conocido patólogo americano:

“En las manos del maestro, el diagnóstico microscópico de los tumores trasciende de una habilidad basada en el reconocimiento de imágenes para transformarse en un arte cuyos detalles y secretos no pueden ser verbalizados y son evidentes en modo intuitivo a sólo unos pocos elegidos. Aquellos de nosotros sobre quienes el Ahura Mazda nunca descendió, habríamos quedado sin ninguna esperanza si no fuera por unos pocos trucos que la ciencia moderna nos ha dado para compensar lo que Dios nos ha negado. o que, en su inmensa sabiduría, olvidó darnos en cantidad suficiente” (2).

La mayoría de los patólogos quirúrgicos han tenido que soportar comentarios sardónicos de este tipo duran-

te toda su vida profesional, como contó el Dr. Lauren Ackerman, mi añorado segundo maestro, en su estilo inimitable, en el curso de una charla en honor de Fred Stewart, otro gran patólogo quirúrgico en 1987. Relató allí sobre las visitas de colegas (a veces de su mismo departamento) que solía recibir en el curso de los años anunciándole con un regocijo mal ocultado: “Lamento mucho tener que decirte esto, Lauren, pero me temo que tu puesto peligra. Acabo de enterarme de la puesta a punto de una maravillosa técnica que va finalmente a acabar con esa mezcla de alquimia y brujería que tú practicas. ¡En buena hora!”. La reacción de los patólogos quirúrgicos a estos ataques feroces y sostenidos ha sido tan variada como su personalidad. A veces agresiva, como con David Dahlin, quien comentó: “En mi opinión, la necesidad de llevar a cabo estudios especiales a menudo sirve simplemente como un camuflaje a la falta de experiencia” (3). Objetiva, como con Robert Fechner, quien dijo: “La utilidad de la microscopia de luz y de los cortes de H&E no ha sido superada en la mayoría de las situaciones diagnósticas” (4). Prudente, como con González-Crussi, quien escribió: “Como patólogos, nos atenemos a la noción de que la interpretación histopatológica sigue siendo preeminente para el diagnóstico de tumores. Sí, porque por más sofisticada y moderna que sea una técnica, debe ser duramente cuestionada si está en franca oposición con el diagnóstico alcanzado con el método tradicional” (5). O sencillamente silenciosa, llevando a cabo el trabajo con la confianza y persistencia de una hormiga, como con Robert Scully. Puede que esta última sea la actitud más sabia. El problema es que a veces resulta muy difícil mantener la calma, especialmente en estos días, en los cuales la explosión de la biología molecular ha llevado el coro de mal augurio a decibelios nunca alcanzados. “Ahora sí –nos dicen–, en el curso de una década o quizás antes las huellas digitales genotípicas del tumor nos harán saber todos los atributos presentes y futuros de la lesión, y todos los procesadores, micrótomos y microscopios entrarán a formar parte de la historia.” Dudo mucho de que esto vaya a ocurrir en un periodo cercano, y quisiera creer que esta convicción no deriva simplemente de un natural instinto de preservación sino del ser consciente del hecho de que el aspecto morfológico del tumor –así como uno lo ve en un corte de H&E– representa la gran síntesis de centenares de genes trabajando al unísono y a veces en disonancia, y que probablemente sean muy pocos los genes

que tienen un papel importante en el proceso neoplásico cuya expresión morfológica no sea detectable por aquellos que saben cómo y dónde mirar.

Una demostración indirecta de esta afirmación es este hecho. No pasa semana en que no aparezca un artículo en una revista científica o en el diario local donde no se anuncie un nuevo marcador pronóstico para éste o aquel cáncer, acompañado de una hermosa gráfica donde se ve que los tumores que tienen el marcador de marras se comportan decididamente mejor o peor que aquellos que no lo tienen. En el cáncer de mama, por ejemplo, alguien ha contado 58 de tales marcadores. El problema es que la mayoría de esas notables diferencias se desvanecen apenas se evalúa ese marcador en una categoría específica de ese tumor, definida por el estadio y por el aspecto histológico. En el cáncer de mama, por ejemplo, hay sólo dos o tres de esos 58 marcadores que mantienen su valor pronóstico independiente una vez que los tumores han sido divididos en categorías en la base de tres parámetros muy modestos, todos ellos evaluables en cortes de H&E: el diámetro del tumor, el grado histológico de ese tumor y la presencia de metástasis ganglionares. Es curioso comprobar cuántas veces ese importante detalle no es comentado por los autores del trabajo, y uno se pregunta por qué. La explicación más benévola es que no se les ocurrió hacerse la pregunta.

Soy plenamente consciente del hecho de que este tipo de defensa de una técnica centenaria puede ser fácilmente interpretado como un patético e inútil esfuerzo de retrasar el progreso. Para minimizar esta posibilidad –aunque es imposible prevenirla del todo– quisiera hacer las siguientes aclaraciones:

- Mi presentación no es *en contra* de ninguna técnica, sino *a favor* y en defensa de una técnica en particular.
- Mi presentación no implica de ninguna manera que no debamos –de hecho, que no tengamos la obligación– de aplicar prometedoras nuevas técnicas al estudio de los tumores, o incluso de desarrollarlas nosotros. No hay nada más equivocado –científica y estratégicamente– que ignorarlas o rechazarlas de plano. Al contrario, debemos asimilarlas y evaluar su utilidad para nuestros fines objetiva y desapasionadamente y, si la técnica en cuestión demuestra su utilidad más allá de la H&E en una situación u otra, adoptarla inmediatamente. Es lo que, todo sumado, he tratado siempre de hacer, y como ejemplos citaré el artículo con Héctor

Rodríguez sobre la utilidad de la microscopia electrónica (6), el artículo con José Costa sobre la utilidad de los cultivos de tejido (7), los artículos con Kiyoshi Mukai, Aurelio Ariza y otros sobre la utilidad de la inmunohistoquímica (8-12), los artículos con el grupo CHAMP sobre la utilidad de la citogenética, y los artículos con William Gerald, Enrique de Álava, Ronald Ghossein y otros sobre la utilidad de la patología molecular (13-19). De hecho, si pudiera ponerme los zapatos de Santiago Ramón y Cajal o las botas de Manuel Sobrinho-Simoes, abrazaría la patología molecular aún más intensamente, así como lo hacen ellos, pero siempre usando la morfología como guía y control *—to keep me honest—*, así como lo hacen ellos.

También quiero dejar bien claro que estos comentarios se refieren fundamentalmente a los aspectos diagnósticos y pronósticos, es decir, médicos y prácticos, de nuestra especialidad. Porque está, por supuesto, la otra vertiente, la experimental, general o mecanística, es decir, aquella que trata de comprender las causas, los mecanismos y las consecuencias de las enfermedades. Esa disciplina, como todos sabemos, depende en gran parte de la tecnología, y de hecho progresa en saltos paralelos a la aparición de nuevas técnicas. Pero incluso en esta augusta mansión, creo que la morfología tiene —o debería tener— una función importante: la de proporcionar indicios y claves al investigador básico, y la de reenderizarlo cuando se desvíe de la senda justa. De hecho, las claves que proporcionan las preparaciones histológicas son enormes en cantidad y significado, aunque lamentablemente muchas de ellas pasan desapercibidas por prisa, un enfoque exclusivamente diagnóstico, o la carencia de una actitud inquisitiva.

Quisiera terminar esta exposición con unas reflexiones, quizás ingenuas, sobre el dogma actual de la naturaleza del cáncer, surgidas justamente de 40 años de observación morfológica de tumores humanos. El dogma actual, como todos ustedes saben, es que el cáncer es una enfermedad genética y molecular. Con ese postulado no tengo objeciones. Con lo que sí tengo problemas es con el segundo postulado del dogma, que sostiene que el cáncer es el resultado de una suma de defectos genéticos, sean hereditarios o adquiridos —5,6, quizás 10, quizás 200—, y que cada uno de ellos representa una pieza de la máquina de la célula cancerosa. Puede que examinar al microscopio tejidos cancerosos no revele su

causa íntima, pero sí hace obvio que la célula cancerosa es cualquier cosa menos una célula normal llena de achaques. Mi primer maestro de patología en Argentina, el añorado Eduardo Lascano, solía decir que el espectáculo de la célula cancerosa lo llenaba de admiración, en el sentido de que de los tejidos cansados y marchitos de un nonagenario surgía un elemento tan lleno de brío y de pujanza juvenil como la célula cancerosa, una célula que lleva a cabo un número increíble de funciones altamente coordinadas de un modo altamente eficaz. Uno sólo tiene que pensar cuántos genes deben ser expresados y cuántas proteínas deben ser sintetizadas para que una célula prolifere más que sus vecinas, desate las uniones que las ligan a ellos, migre en la dirección justa, rompa la membrana basal y otros impedimentos estructurales que encuentra a lo largo de su camino, localice un vaso linfático o sanguíneo, destruya una a una todas las capas de ese vaso, sobreviva en una circulación general hostil, se detenga en el lugar más propicio a lo largo del sistema circulatorio, rompa en orden inverso al anterior las varias capas de otro vaso, se establezca en un ámbito totalmente foráneo, campee allí a sus anchas, y repita el ciclo *ad infinitum* —o, para ser más preciso, hasta que la muerte del microorganismo que lo hospeda ponga un punto final al proceso—. Dudo de que haya una sola célula en el organismo humano adulto normal capaz de expresar en su totalidad esta gama admirable de habilidades. ¿Cómo puede ser que esta maravillosa muestra de malabarismo, astucia y adaptabilidad sea simplemente el resultado de una serie de piezas rotas en la máquina? ¿Cómo es posible que una célula que recibe una mazada en la cabeza se convierta en una supercélula, y que cuantas más mazadas reciba más poderosa se vuelva? Bien conocemos las explicaciones, incluyendo la analogía a través de la cual los genes y sus productos deficientes son vistos como los equivalentes del freno de un automóvil que se ha roto (en el caso de los genes supresores de tumores) y del acelerador trabado al fondo contra el piso (en el caso de los oncogenes). La analogía —hay que admitirlo— es ingeniosa. El problema es que si se examina un poquito, uno se da cuenta de que hace aguas. Un automóvil con los frenos rotos y el acelerador al máximo simplemente va a chocar y destrozarse, no va a esquivar cuidadosamente todos los otros coches, pasarlos con facilidad, salir de la ruta completamente intacto después de haber hecho un agujero en la valla, circular alegremente por la campiña evitando o derribando los árbo-

les, arbustos y otros impedimentos, localizar la ruta interestatal, entrar en ella ileso y flamante después de haber hecho otro agujero en la valla, circular durante días o semanas en un ambiente lleno de tráfico y de guardias camineras, dejar la ruta en un lugar cuidadosamente elegido que lleva a un pueblo acogedor, dirigirse a una playa de estacionamiento, detenerse allí y generar una serie de automóviles provistos del mismo diabólico motor, cada uno de ellos listo para repetir la hazaña.

Se me ocurre una sola explicación para la conducta igualmente extraordinaria de la célula cancerosa: que es el resultado de la derepresión de un mecanismo altamente complejo que la célula poseía en un estado de latencia, y que en algún momento –onto o filogenéticamente– ha debido cumplir una función muy importante y quizá la clave de la supervivencia. Al nivel ontogénico, la analogía más obvia es el trofoblasto normal. He aquí una célula capaz de hacer prácticamente todo lo que hace una célula cancerosa (además de parecerse mucho): prolifera lujuriosamente, rompe membranas basales y disuelve colágeno, invade el estroma, llega a la circulación general, coloniza el pulmón y otros órganos y sobrevive en esos sitios hasta que el proceso es detenido, ya sea por una influencia externa o porque la célula comete suicidio. Al nivel filogenético, la analogía más cercana que se me ocurre es la de un microorganismo multicelular, que depende para su supervivencia de su capacidad para superar a sus vecinos, reproducirse, migrar por las mejores vías disponibles y emigrar a terrenos favorables para continuar su ciclo vital.

Históricamente, investigadores del cáncer se han agrupado en dos campos opuestos en lo que atañe a la patogénesis de este mal: aquellos que sostienen que el cáncer no es una enfermedad única sino una gran variedad de procesos que resultan de distintas causas y que comparten ciertos atributos, y aquellos que sostienen que detrás de la enorme gama de manifestaciones del cáncer hay una explicación unitaria, así como a fines del siglo XIX se hizo obvio que detrás de las polifacéticas manifestaciones de la tuberculosis había una explicación unívoca: el bacilo de Koch. Yo me siento atraído por el modo de pensar del segundo grupo, y quisiera creer que la explicación unitaria del cáncer es la derepresión por un mecanismo u otro de ese programa atávico del que les hablaba. Este concepto explicaría por qué existe tanta analogía, por lo menos en algunos sitios, entre la oncología y la embriología, al punto tal que el tumor

pediátrico más común de ciertos órganos, como por ejemplo el tumor de Wilms del riñón, constituye una lección encapsulada del desarrollo embriológico de ese órgano.

Si hubiera alguna validez en esta teoría, ¿cómo afectaría la hipótesis de los impactos múltiples? En el peor de los casos la invalidaría, en el sentido de poner de manifiesto que esos impactos están relacionados de alguna manera con el tumor, quizás incluso los causantes de algunas de sus características fenotípicas, pero que no representan más que un epifenómeno no muy significativo en lo que a las propiedades biológicas fundamentales del cáncer se refiere. Alternativamente, uno o más de esos impactos podrían iniciar o contribuir al mecanismo de la derepresión del programa que mencioné antes. Algunos podrían incluso decir que es exactamente así como los oncogenes y genes supresores de tumor funcionan, o sea, influenciando de alguna manera uno u otro de los mecanismos celulares básicos de los cuales la célula cancerosa depende. Pero aquí quisiera de nuevo objetar, porque me resulta imposible creer que una célula pueda ser tan afortunada o inteligente como para dereprimir independientemente todos y cada uno de los mecanismos necesarios para este propósito. El programa debía estar allí desde el inicio. Un programa complejo, coordinado, estupendo, que una vez cumplió una altísima función y que ahora se ha transformado en una fuerza maléfica incontrolable.

Para terminar ésta ya demasiado larga presentación, quiero volver a mi punto inicial, mi defensa de la H&E a pesar de su edad proveya, citando un editorial aparecido en la revista *The Economist* que parecía haber sido escrito especialmente para esta presentación. Se titula “*In praise of old technology*”, y lleva el subtítulo “*Sometimes the traditional ways really can be the best*” y dice, entre otras cosas: “*The lesson of history is, in short, that even apparent moribund technologies [...] have a persistent habit of, well, springing back to life. That is worth remembering next time you hear the death-knell being sounded for a supposedly outmoded way of doing things*” (20). Como la técnica de H&E, que de moribunda no tiene nada. Uno casi tiene ganas de decirle a los señores que así lo han venido pregonando, con perdón de José Zorrilla, “Los muertos que vos matais gozan de buena salud”. Y si este elogio de una técnica, de una simple y modesta técnica, parece tener un tono acalorado y hasta pasional, es natural que así lo sea.

¿Cómo puedo permanecer insensible hacia una técnica que ha sido para mí la llave de tantas satisfacciones –y la de hoy es indudablemente una de las mayores– que me ha enriquecido con amistades entrañables, y que durante mi año sabático en Italia me llevó de la mano a la que sería mi compañera? Sería muy ingrato si no la abrazara con reconocimiento y cariño. Muchas gracias.

Prof. Dr. J. Rosai

BIBLIOGRAFÍA

1. Goodhart J. Harveian oration at the Royal College of Physicians. 1912. Citado por Lockyer C. Fibroids and allied tumours (myoma and adenomyoma). Their pathology, clinical features and surgical treatment. MacMillan and Co., London 1918: vii.
2. Damjanov I. *Editorial*. *Ultrastr Pathol* 1983; 4: iii.
3. Dahlin DC. *Seventy-five years experience with frozen sections at the Mayo Clinic (Editorial)*. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 721-723.
4. Fechner RE. *Letter to the editor*. *Mayo Clin Proc* 1981; 56: 135.
5. González-Crussi F. *Letter to the Editor*. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 491-492.
6. Rosai J, Rodríguez HA. *Application of electron microscopy to the differential diagnosis of tumors*. *Am J Clin Pathol* 1968; 50: 555-562.
7. Costa J, Rosai J, Philpott GW. *Pigmentation of "amelanotic" melanoma in culture. A finding of diagnostic relevance*. *Arch Pathol* 1973; 95: 371-373.
8. Ariza AA, Bilbao JM, Rosai J. *Immunohistochemical detection of epithelial membrane antigen in normal perineurial cells and perineurioma*. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 678-683.
9. Mukai K, Schollmeyer JV, Rosai J. *Immunohistochemical localization of actin: Applications in surgical pathology*. *Am J Surg Pathol* 1981; 5: 91-97.
10. Mukai K, Rosai J. *Applications of immunoperoxidase techniques in surgical pathology*. *Progr Surg Pathol* 1980; 1: 15-49.
11. Mukai K, Rosai J, Burgdorf W. *Localization of factor VIII related antigen in vascular endothelial cells. An immunoperoxidase method*. *Am J Surg Pathol* 1980; 4: 273-276.
12. Mukai K, Rosai J, Halliway B. *Localization of myoglobin in normal and neoplastic human skeletal muscle cells using an immunoperoxidase method*. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 373-376.
13. De Álava E, Ladanyi M, Rosai J, Gerald WL. *Detection of chimeric transcripts in desmoplastic small cell tumor and related developmental tumors by reverse transcriptase polymerase chain reaction. A specific diagnostic assay*. *Am J Pathol* 1995; 147: 1584-1591.
14. Gerald WL, Ladanyi M, de Álava E y cols. *Clinical, pathologic, and molecular spectrum of tumors associated with t(11;22)(p13;q12). Desmoplastic small round-cell tumor and its variants*. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3028-3036.
15. Gerald WL, Rosai J, Ladanyi M. *Characterization of the genomic breakpoint and chimeric transcripts in the EWS-WT1 gene fusion of desmoplastic small round cell tumor*. *PNAS* 1995; 92: 1028-1032.
16. Ghossein RA, Rosai J. *Polymerase chain reaction in the detection of micrometastases and circulating tumor cells*. *Cancer* 1996; 78: 10-16.
17. Ghossein RA, Rosai J. *The polymerase chain reaction in the detection of micrometastases and circulating tumor cells. Present status and future potential*. *ASCP Reviews in Pathology. Anat Pathol* 1998; 3: 223-251.
18. Ghossein RA, Scher HI, Gerald WL y cols. *Detection of circulating tumor cells in patients with localized and metastatic prostatic carcinoma. Clinical implications*. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1195-1200.
19. Tallini G, Ghossein RA, Emanuel J y cols. *Detection of thyroglobulin, thyroid peroxidase, and RET/PTC1 mRNA transcripts in the peripheral blood of patients with thyroid disease*. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1158-1166.
20. *Editorial. In praise of old technology*. *The Economist*. April 17, 1999; 20.

