

# El càncer, enigma i repte: orígens i possibilitats de prevenció

A. GINER SOROLLA  
*University of South Florida*

*«La història de la ciència ens mostra sense cap dubte, que els avenços realment significatius i revolucionaris, no provenen d'un estricte empirisme, sinó de la formulació de noves teories».*

J.B. CONANT

## INTRODUCCIÓ

El problema del càncer presenta avui dia un aspecte global, ja que no es circumscriu a un tractament intel·lectual o a un exercici dins dels àmbits acadèmics i mèdics, sinó que s'ha convertit en un tema d'ampla ressonància social. Succeeix així perquè el càncer és la malaltia més temuda pel públic, no tan sols per la seua insidiosa natura i ocult desenvolupament, sinó pel prolongat i costós tractament que és sovint plagat d'efectes tòxics ben intolerables, que forcen a interrompre la terapèutica. Es pel seu cost i per aparèixer majorment en les edats madures de major productivitat tant professional com intel·lectual que provoca grans pèrdues de temps i despeses financeres. La insidiosa natura es manifesta en la forma artera en que sol aparèixer; en efecte, com la dita, «òrgan sà no ha de sentir-se», l'atac neoplàsic manifesta pocs símptomes i tant sols ho fa quan la malaltia és ben avançada i el tumor està i difícil d'erradicar. D'aquí es dedueix la necessitat d'un diagnòstic primerenc en aquelles persones que presenten elevat risc de contraure càncer, així com exàmens adequats quan s'arriba a l'edat de maduresa.

No és amb tot això el càncer la malaltia més abundant, ja que el que causa més mortalitat són les afeccions cardiovasculars, si bé aquest tipus de malalties solen presentar un ràpid desenllaç i el tractament tant curatiu com preventiu no produeix tants d'estralls econòmics, ni són tan penosos com en el cas del càncer. En contrast amb malalties tant infeccioses com degeneratives, el diagnòstic primerenc de càncer no és en general factible. La invasió neoplàsica és d'una gestació molt lenta; des de la lesió inicial per un agent causant, en el cas més conegut, substàncies químiques carcinogèniques, el període de latència pot durar fins a 30 anys. Aquesta lesió inicial sol ser produïda per l'atac a una sola cèl·lula susceptible sota la influència del carcinogen en qüestió, que d'una manera logarítmica va creixent des d'uns pocs mil·ligrams del tumor inicial, a les masses de diversos quilos del final. Es la característica fonamental de la cèl·lula cancerosa la seua gran vitalitat manifestada en la capacitat d'invasir tots els òrgans del cos una vegada començat

el període primari de l'agressió (fase inicial) potencialment reversible per diversos agents inhibidors, que va seguit d'un segon període de promoció (fase promotora) en què la invasió es torna implacablement irreversible i que mitjançant el fenomen de metastasi, és a dir, la propagació per difusió de les cèl.lules canceroses a altres teixits i òrgans, acaba, de no ser aturat el procés pel tractament terapèutic, a arribar a causar la mort del malalt.

La vitalitat de la cèl.lula cancerosa es demostra experimentalment per la seua capacitat d'ésser cultivada en medis apropiats per un temps indefinit; així mateix el seu creixement es fa de forma il.limitada per no posseir una propietat específica que la distingeix de les cèl.lules normals, com és la facultat d'inhibició per contacte. Una cèl.lula normal creix fins a un punt determinat i per posseir aquesta propietat, es mantè dins del teixit o òrgan del cos sense expandir-se; la neoplàstica -i d'aquí es deriva aquest sinònim del mot canceròs: «neo-plàsic», teixit de nova formació-, pel contrari, mai no cessa de proliferar i acaba omplint tot el recipient on es cultiva i inclús tendeix a enfilarse per les seues parets o l'òrgan que ha invadit. Es tal la vitalitat de la cèl.lula neoplàstica que va induir l'investigador català a la Universitat de Yale, Duran-Reynals, a proferir la frase: «la cèl.lula cancerosa és immortal». Es dona el cas que en l'actualitat, existeix una soca de cèl.lules en cultiu procedent del tumor d'una dona que va sucumbir fa 30 anys i encara conserva tota la vitalitat inicial.

### PRINCIPALS HIPÒTESIS SOBRE L'ORIGEN DE LA CÈL.LULA CANCEROSA

La cita de Conant, rector de la Universitat de Harvard, amb què s'encapçala el present article, expressa el fet que la ciència en general, i la biomèdica en particular, progressa no tant per formulacions empíriques, sinó per la introducció de noves teories i conceptes. Així no han mancat en la història de l'Oncologia explicacions i teories sobre quin seria l'origen del càncer. Fora dels mites populars de si el càncer és produït per miasmes, o per un complex de «pecat» o de «culpa» o per l'ús d'admicicles culinàries d'alumini o altres fal.làcies, cal passar revista a les diferents interpretacions que s'han ofert durant la història al fenomen de la malaltia que sota el nom de càncer es coneix des de la remota antiguitat. Ja Hipòcrates, l'anomenat «Pare de la Medicina», al Segle VI a.C. la descrivia amb el nom de *karkinos*, cranc, per l'apariència com un cranc dels tumors mamaris (les metastasis) en què del centre de la lesió primària, irradiaven com a tentacles. Encara avui dia els pagesos del Penedés i altres indrets de Catalunya, anomenen a la malaltia amb el mot «cranc».

Entre les primeres hipòtesis científiques sobre l'origen del càncer figura la de l'arrest cel.lular de Conheim (1) segons la qual, cèl.lules precanceroses en estat latent o en «arrest», serien presents des del naixement, en molts teixits i òrgans i que es transformarien en tumors sota l'influx de diversos factors oncogènics. Va tenir una acceptació aquesta hipòtesi per molt de temps, essent superada per no-

1.- COHNHEIM, J. en F. PITOT (1971): *Fundamentals in Oncology*, 1ª Ed., p. 5, Nova York.

ves que es descriuran. De totes formes, hom pot observar que la concepció més moderna de la teoria dels oncògens (la més vàlida per a l'explicació de l'origen del procés cancerós) no seria altra cosa que la mateixa teoria de l'arrest, que en lloc de fer-se al nivell en gros, de teixit i òrgan, ocorre al nivell molecular, els gens.

Una hipòtesi que va causar sensació pels anys 40 i tenia una forta plausibilitat per a la interpretació de fenòmens bioquímics que s'observen en les cèl.lules canceroses fou la teoria de la respiració cel.lular anormal, fonamentada en la determinació que tant els teixits normals com els cancerosos, produïen àcid làctid -un resultat del metabolisme- quan eren exposats a una atmosfera d'oxigen, cosa que induí Warburg (2) a formular la hipòtesi que les cèl.lules canceroses s'originaven de les normals com a resultat d'una lesió en el seu sistema de respiració, i que la cèl.lula cancerosa compensava aquest defecte per un augment en la fermentació (glicòlisi). La teoria, que semblava plausible, va haver d'ésser descartada posteriorment per diverses anàlisis.

Una altra hipòtesi que va aparèixer pels anys 50, fou la de convergència enzimàtica de Greenstein (3) segons la qual la constitució bioquímica dels tumors malignes tendien a convergir en un conjunt enzimàtic comú; hipòtesi que fou així mateix superada per la proposada més tard pels Millers (4), anomenada la hipòtesi de substracció o eliminació enzimàtica: els agents carcinogènics es combinarien amb certs enzims causant un defecte en el metabolisme cel.lular. Aquesta hipòtesi, com les abans descrites, no ha resistit l'embat del temps i ha estat descartada. De totes formes, aquestes i altres interpretacions sobre l'origen de les cèl.lules canceroses, han servit per a obrir el camí a noves hipòtesis en la marxa constant de la ciència per a trobar l'objectiu final, la veritat. No debades ja Einstein aprobava els intents dels científics encara que fossin fallats i erronis, perquè el que interessa no és la versemblança d'una determinada hipòtesi, sinó que siga fructífera, ja que amb la seua enunciació, com va considerar Conant (citada a l'encapçalament), hipòtesis i teories són la vanguardia primordial en la recerca del coneixement.

Una tonalitat diferent es presenta pels anys 60, per causa dels avenços en el camp de la immunologia del càncer, amb la hipòtesi proposada originalment per McFarlane Burnett i altres (5) i basada en el fenomen observat de la relació de la disminució de les defenses immunes de l'organisme animal que sol anar acompanyada d'una major incidència del càncer. Originalment es va proposar que les cèl.lules neoplàsiques es formen continuament en els organismes per causa de l'atac constant d'agents carcinogènics, però que són constantment eliminades per la vigilància immunològica, consistent en la resposta humoral (anticossos) o la cel.lular (diversos elements cel.lulars, limfòcits, macròfags i productes derivats, així com la funció tímica). El càncer s'originaria per un defecte o absència d'alguna d'aquestes funcions. Existeixen fets que donen suport a aquesta hipòtesi, entre ells el de

2.- WARBURG, O. (1956): *Science*, 123:309.

3.- GREENSTEIN, J. (1954): *The biochemistry of cancer*.

4.- MILLER E. C. i MILLER, J. A.: *Cancer Res.* (1947), 7:468.

5.- BURNETT, F. M. (1971): *The immunological surveillance*, Oxford.

la regressió de tumors malignes, un fenomen, lamentablement poc freqüent, però que indica que el cos humà conté mecanismes de defensa que poden en certs casos eliminar el càncer. La reacció del cos contra l'atac de la cèl.lula cancerosa és ben reduït; amb tot això el reconeixement de l'existència d'una capacitat encara que minsa de resposta immunològica dóna lloc a una esperança i a un camí a seguir com és el que en l'actualitat investiguem al Laboratori d'Immunofarmacologia de la Universitat de Florida del Sud, a la Facultat de Medicina, i que ha estat objecte de diverses publicacions i patents (6).

Si bé el mecanisme íntim de la transformació neoplàsica no està encara completament desxifrat, els avenços durant les dues recents dècades han permès d'enunciar la hipòtesi que, en última instància, el càncer és el resultat de canvis en certs gens, constituents de la cadena del DNA, i que aquests canvis són heretables. Les transformacions que ocorren consisteixen en la inactivació d'un o diversos «gens supressors» que inhibeixen el creixement cel.lular; quan els gens son desactivats, s'inicia el procés de transformació neoplàsica. Aquesta iniciació pot ésser duta a terme per virus oncogènics, de què en coneixem un bon nombre en l'actualitat i als quals s'atribuiria la proporció de l'incidència de càncer d'etiologia diferent de la causada per factors ambientals. Des de principis de segle, pels treballs pioners de P. Rous (7) es coneix que els virus induïen tumors malignes en animals, treballs que no foren reconeguts en aquell temps i caldrà esperar als anys 60 per a què el descobriment de virus oncogènics confirmés la possibilitat dels virus com a agents inductors de càncer, tant en els animals com en l'home, treballs que han resultat en la concessió de Premis Nobel no ja com el de Rous (al cap de 60 anys) sinó, més recentment, el de Bishop i els seus col.lagues (8) pels seus descobriments en aquest camp. En aquest respecte cal assenyalar que ja Duran Reynals proposava la teoria viràsica del càncer, pero com va succeir amb Rous, no fou reconeguda la seua proposta per manca de comprovació, com s'ha fet en l'actualitat (9).

## LA CONTROVÈRSIA SOBRE ELS AGENTS CAUSANTS DE CÀNCER

La determinació durant el segle present que la gran majoria dels casos de càncer son atribuïts a factors ambientals (Taula I) ha estat sense dubte un dels avenços més significatius en la investigació oncològica.

6.- GINER-SOROLLA, A. et al. (1991): *Fifth International Conference on Immunopharmacology*, Tampa, Fl. Abstract N°. 107.

7.- ROUS, P. J. *Expt. Med.* (1911): 13:397.

8.- BISHOP, J. M., (1985): *Cell* 42:23.

9.- DURAN-REYNALS, F. (1980): *Ciència* (Barcelona) 4:8.

## Taula I

DISTRIBUCIÓ DE DIVERSOS TIPUS DE CÀNCER ALS ESTATS UNITS  
ATRIBUÏBLES A FACTORS AMBIENTALS

Tipus	% del total
I. Per estil de vida	
A. Relacionat amb l'ús de tabac	
Pulmó, pàncreas, bufeta de l'orina, ronyó . . . . .	21
B. Relacionat amb la dieta	
1. Nitrats, nitrits, deficiència en vitamina C; presència de micotoxines	
Estómac, fetge . . . . .	5
2. Elevat contingut de proteïnes, greixos animals; fibra reduïda; aliments fregits o rostits	40 - 45
Còlon, mamari	
C. Multifactorials	
1. Tabac i alcohol	
Cavitat bucal, esòfag . . . . .	5
2. Tabac i asbest, tabac i ocupació en mines . . . . .	5
Pulmó	
II. Per ocupació professional	
Òrgans diversos . . . . .	1 - 5
III. Iatrogènic	
Radiació, fàrmacs . . . . .	1
Òrgans diversos	
IV. Origen biològic	
Virus, hormones, predisposició genètica	
Limfomes, leucèmies, sarcomes . . . . .	10 - 15

D'aquests factors, les substàncies químiques d'origen exogen o endogen serien les causants en un nombre que oscil·la del 60-80%. Altres agents causants són la radiació ionitzant (raigs X, ultraviolats), probablement certs virus i factors immuno-genètics. S'ha arribat a aquesta conclusió per extensos treballs de recerca en epidemiologia i en inducció experimental de tumors i l'evidència resultant d'aquestes investigacions és d'un consens general entre científics. Tanmateix, l'acord ja no és tan complet en allò que respecta a les fonts d'aquestes substàncies causants de càncer i en aquest respecte hom pot afirmar que no hi ha cap tema en el reialme de la Medicina on hi hagi major controvèrsia entre els punts de vista oposats de les dues escoles de pensament, una encapçalada per B. Ames i J. McCann (10), de la Universitat de Califòrnia a Los Angeles, i l'altra per S. Epstein (11) a la Univer-

10.- AMES, B. N. et al. (1983): 221:1256; *ibid.* (1987), 236:271.11.- EPSTEIN, S. S. (1971): *The politics of cancer* San Francisco.

sitat d'Illinois a Chicago i U. Saffiotti del *National Cancer Institute* de Bethesda. Segons el punt de vista d'Ames i els seus col·legues, «la Natura no és gens benigna»: nombrosos productes naturals, entre ells molts dels aliments usuals, contenen substàncies amb potencial mutagènic i carcinogènic. La llista que proposen és el resultat d'haver analitzat mitjançant un tipus d'assaig basat en bacteries, centenars de vegetals dels que es citaran els més usuals o destacats en activitat carcinogènica: des de la mel que ha estat produïda per nèctar de plantes que contenen carcinògens (pirrolozidines), bolets i rovellons que contenen diversos tipus d'hidrazines que són potents carcinògens, julivert contenint psoralen (un agent mutagènic) mantega de cacahuet, que quan és florida, per un fong, *Aspergillus*, produeix aflatoxines, que són un grup de carcinògens naturals de la màxima potència (una part per mil milions, diluït en un líquid, produeix tumors en peixos). Dins d'aquest tipus s'inclouen tota mena de cereals i nous i en general, productes vegetals amb la capacitat de «florir». La llista s'amplia a nombrosos aliments i productes tant d'origen vegetal com animal (12). Ames sosté que tots aquest productes naturals que ingerim diàriament en quantitats majors o menors, contenen una quantitat de substàncies que són potencialment milers de vegades més perilloses que els tants de pesticides, additius i colorants artificials i altres compostos artificials, com veurem que proposa Epstein. Per tant, no és d'estranyar, segons Ames, que assetjats com estem per tants de components d'aliments que creiem innocus, es produeixen dins de les determinacions esmentades un 60-80% dels casos de càncer pels aliments que ens nodreixen. Oposat a aquesta hipòtesi d'Ames hi ha el fet, que rebutgen, fet que el càncer en l'antiguitat quan no existien els productes industrials, pesticides, additius, etc., era d'una reduïda incidència, mentre que avui en nombre de milers els trobem per tot arreu, i s'hi atribuiria la suposada escalada de la incidència de càncer. En efecte, en unes investigacions molt interessants a aquest respecte portades a terme per Zimmerman (13), es va determinar per l'examen radiogràfic d'un gran nombre de mòmies d'Egipte i Perú, així com cadàvers congelats d'esquimals a Alaska, que la incidència de càncer en els temps remots era molt més reduïda que avui dia. Es va tenir en compte en aquests estudis el fet que la gent en aquells temps tenia una longevitat més reduïda; encara així, amb mostres d'adults no es va trobar, per exemple, cap càncer de pulmó, tant freqüent en l'actualitat.

Epstein és l'autor d'una obra feixuga, *The politics of cancer* en la qual sosté la tesi que, donada la creixent industrialització del món, i la presència de més de set milions de compostos artificials, dels quals, més de 60.000 són d'ús industrial, domèstic, agrícola o medicinal, és lògic que hi hagi una major incidència de tumors malignes. Així, Epstein argüeix que fins d'un 90% dels casos de càncer humà s'hauria de fer responsable a l'home tecnològic: «el càncer seria manufacturat per l'home». Per a Epstein i els seus col·legues aquest fet és un «axioma»: que

12.- WEISBURGER, J. H. i WILLIAMS, J. (1980): «Chemical Carcinogenesis» en *Toxicology, the basic science of poisons*, Boull et al eds., Nova York, p. 80.

13.- ZIMMERMAN, M. R. (1977): *Cancer* 40:1358.

l'ambició i cobdícia de la indústria ha empestat l'ambient; les aigües, l'aire, els aliments, tot és contaminat. Se'ns presenta davant nosaltres la triple conjunció de l'explosió demogràfica, l'allau tecnològica, l'americanització creixent dels costums i estratègies de conducta basades en l'eslògan del capitalisme «more is best» (més és millor) i a tot això s'afegeix la contaminació radioactiva (tant la «d'ús pacífic» de les centrals nuclears, com la resultant d'un conflicte termonuclear) ¿Com resoldre l'acalorat debat en que es troba avui dia el camp de l'oncologia? Perque les conseqüències són òbviament immenses: dels resultats de les investigacions s'ha de decidir quin camí caldria mamprendre per a establir normes profilàctiques davant d'una o altra de les dues hipòtesis de la causació principal del càncer.

Des d'un punt de vista eclèctic, cal tenir en compte el fet que dels 7 milions de productes artificials existents avui dia hom calcula que presos a l'atzar, es trobaria que d'un 10 a un 15% son carcinògens en alguna espècie animal d'experimentació. En contrast, els productes naturals que sumen un milió, presenten una proporció molt minsa (menys del 0.1%), aquells en què es trobaria que són carcinògens en assaigs animals i encara així, són de baixa potència. Per tant, no es pot dir en forma absoluta com afirma Ames que la Natura no és gens benigna. La tasca de la profilaxi de la contaminació carcinogènica, bé si es vol d'origen natural o bé de productes sintètics, s'hauria d'adreçar a la detecció i identificació d'aquestes substàncies a fi i efecte d'eliminar-les del medi ambient. Hom ha de reconèixer la gran dificultat amb que s'ensopega per a atènyer aquest objectiu: l'assaig en animals de la carcinogenicitat d'una substància determinada costa en l'actualitat als EUA uns 250.000 dòlars i triga uns tres anys a completar-se. Encara així tot resultat, positiu o negatiu, no és 100% fiable per diverses raons.

S'ha discutit el que hom pot qualificar com el debat existent sobre les causes del càncer humà; si hom profunditza i s'estén més des del punt de vista de la biologia en general, hom troba un altre gènere de qüestions no exemptes de controvèrsia. Un dels punts a considerar és el llindar o límit inferior en quantitat, en que una determinada substància carcinogènica pot exercir la seua acció. Teòricament una sola molècula d'una substància carcinògena podria desencadenar tot el procés; ara bé, ¿fins a quin punt es troba un nivell «tolerable» d'una determinada substància? Es un dels problemes difícils de resoldre, ja que existeixen tantes variables en allò que respecta a l'estat de les defenses immunològiques, desintoxicants d'un organisme depenents de la predisposició genètica, que no es poden determinar amb completa fiabilitat. Així han estat descrits casos com la suposada carcinogenicitat de la sacarina, que va donar lloc a un gran nombre d'investigacions, concloses en el fet que la quantitat necessària per a causar càncer en l'home, si es tenen en consideració els assaigs realitzats en animals, seria de l'ordre de prendre diàriament uns quants milers de litres de begudes de dieta que contenen aquest endulcorant i amb tot i amb això sols es produiria un petit augment en la incidència de càncer de la veixiga urinària de l'ordre d'un excés d'1 per 5 milions de casos de càncer.

Un altre tema d'ampla discussió el constitueix la polèmica dels dos bàndols amb punts de vista oposats respecte a la causa del càncer. Des de la teoria «genèti-

ca», se sosté que la mutació d'una cèl.lula és l'origen inicial de la carcinogènesi. L'altra posició es l'«epigenètica», que proposa que el càncer prové d'una regulació alterada dels gens, enlloc d'una alteració mutacional de llur estructura. Així P. Magee, (14) enuncia en una sèrie d'enunciats el contingut d'aquesta polèmica fonamental en oncologia que cal exposar en forma resumida:

«Els partidaris de la teoria genètica del càncer creuen que s'observen freqüentment aberracions en els cromosomes, mentre que els qui defenen la teoria epigenètica asseveren que no es tal el cas».

«Els qui aboguen per la teoria genètica, afirmen que la majoria (pràcticament tots) els productes carcinogènics són mutagènics; els seus contrincants mantenen que no tots ho són».

«A favor de la hipòtesi genètica hi hauria el fet que els carcinògens químics i la radiació ionitzant són similars en els seus efectes, en què tots dos actuen sobre el DNA cel.lular; mentre que des del punt de vista oposat, els epigenètics ens diuen que aquests agents també actuen sobre el RNA i les proteïnes».

«Els adeptes a la hipòtesi genètica declaren que seria d'esperar que tots els tumors s'originarien d'una sola cèl.lula (*clone*); pel contrari els epigenetistes, veuen que els tumors no han necessàriament de sorgir d'una cèl.lula única, sinó d'un canvi epigenètic».

«Un aspecte ben fonamental en la discussió és el fet que la teoria genètica preveu que el canvi en malignitat, és a dir, formació del tumor maligne, al nivell cel.lular és permanent i irreversible; els seus oponents mantenen que tal transformació no és necessàriament permanent o irreversible, que regressions espontànies d'un tumor són possibles i que les cèl.lules neoplàsiques, poden en certs casos -be espontàniament o també, fet interessant, per certs agents- diferenciar-se (és a dir convertir-se) en teixits normals».

Cadascun d'aquests punts requeriria una explicació extensa per a la comprensió al nivell cel.lular d'un fenomen tan complex com és el desencadenament dels diferents estadis que duen a terme el procés del càncer. D'actualitat i d'una transcendència en allò que respecta a la terapèutica és l'últim apartat referent al procés de diferenciació, que ha pres un gran relleu en els últims temps. Foren les investigacions a l'Sloan-Ketterin de Charlotte Friend (15) les que van descobrir un tipus de leucèmia en ratolins, que sorgeix espontàniament i que es causat per un virus (FLV = «Friend leukemia virus») que afecta aquests animals en elevada proporció i que respon a l'acció inhibidora de certes substàncies, disminuint o eliminant aquest tipus de leucèmia, el que sembla obrir el camí per a una possible terapèutica.

14.- MAGEE, P. (1984): citat en *The Apocalyptic, Cancer and the big lie*, Nova York, p. 213.

15.- FRIEND C. et al. (1971): *Proc. Natl. Acad. Sciences (USA)* 68:378.

## L'ORIGEN DEL CÀNCER EN UN CONTEXT EVOLUTIU I CÒSMIC

Se sent sovint l'expressió, que «el càncer és una malaltia causada per la civiltzació»; en gran part es deu aquesta opinió al fet que es concedeix una gran atenció a aquesta malaltia, per part dels *mass media*, sense oblidar l'angoixa que ocasiona quan es diagnostica a éssers propers. Hi ha raons per a aquesta opinió, que, com es veurà, té una forta dosi de fal·làcia. Si hom nota que hi ha una major incidència de càncer que anys enrera, és degut a les raons següents: en primer lloc, l'eliminació de la majoria de malalties infeccioses (tuberculosi, sífilis, tifus, etc.) tant per la introducció de les anomenades «drogues meravelloses» com la penicil·lina i altres antibiòtics i bacteriostàtics, a més de la major sanitat i millor nutrició arreu del món. Tot plegat condueix a una prolongació del terme mitjà de la vida. En segon lloc, com a conseqüència d'això, el càncer que abans figurava en cinquè o sisè lloc de les causes de morbiditat i mortalitat de la població, en l'actualitat es col·loca en segona posició, darrere de les afeccions cardiovasculars, ja que a major longevitat, el cos humà s'exposa per més temps a l'acció dels carcinògens bé d'origen endogen o exogen; per tant hom pot dir que el càncer es majorment una malaltia de la vellesa. En tercer lloc, hi ha el factor que avui dia es diagnostica amb major precisió els tumors malignes, quan anys enrera es consideraven per exemple les leucèmies bé com a anèmies o bé de diagnòstic desconegut.

Mes enllà d'aquesta suposada major incidència en l'actualitat per raons de la industrialització amb la consegüent contaminació carcinogènica, ens trobem amb el fet esmentat que el càncer es d'origen ben remot. Dins del context de l'evolució còsmica, prebiòtica i biològica, vàrem proposar amb la col·laboració dels Drs. A. Bendich, de l'*Sloan-Kettering for Cancer Research* de Nova York i del Dr. J. Oró, de la Universitat de Houston (16), una hipòtesi sobre l'ampla difusió de carcinògens arreu l'univers i el seu remot origen. Ens basàvem en el coneixement que diversos productes, que es consideren com a essencials per a l'origen i primerenca evolució de la vida, són mutagènics. Com una elevada proporció d'agents mutagènics són carcinogènics, l'exposició d'organismes superiors en estadis posteriors de l'evolució biològica a aquests compostos, podrien haver causat càncer en animals. Es per estudis de paleontologia iniciats al segle present als EUA, que es descobriren restes fòssils de l'època Mesozoica (fa uns 60-200 milions d'anys) amb deformacions òssies, corresponents a càncers d'os (osteomes). Una Terra primitiva, (fa uns 4.000 milions d'anys), era al mateix temps bombardejada per radiacions tant solars, còsmiques, com dels elements radioactius existents en el jove planeta. Per tant, la presència de carcinògens ve de molt lluny, si bé el seu efecte es més notable ara per les raons a dalt delinades. Se sap, a més, que en el període de l'evolució sorgiren els gens inductors de càncer (oncògens), aproximadament fa uns 400 milions d'anys. Els oncògens, són el que s'ha anomenat per un dels principals investigadors de la matèria, M. Bishop, «l'enemic dins de nosaltres» (8). Tota cèl·lula de

16.- GINER-SOROLLA i BENDICH, A. (1974): *Cosmochemical Evolution and the Origin of Life*, J. ORÓ, (ed.), Vol. 2 Reidel Dordrecht, p. 315.

vertebrats posseeix en el seu genoma, uns gens inductors de càncer que són usualment «reprimits», és a dir no exerceixen llur acció carcinogènica; es precisa la interacció amb un agent bé físic, químic o viràsic per a poder «desvetllar» les seves propietats carcinogèniques. Ha estat aquest descobriment dels oncògens una de les troballes més fonamentals dels últims anys, que si bé representa un pas endavant molt relevant, tantmateix, no indica que si es troba la causa última del càncer, automàticament se'n trobarà la cura; la història de la Medicina és plena d'exemples en els quals determinats els factors causants d'una malaltia, no ha estat necessàriament seguida per la troballa del tractament. Hom dóna com a exemple clàssic el fet que el bacil de Koch, causant de la tuberculosi, va ésser trobat i descrit ampliament en totes les seues característiques bioquímiques i patològiques des de l'any 1880, però el remei contra la tuberculosi no es va trobar fins l'any 1952.

La presència universal i remota de substàncies productores de càncer és ben evident quan s'observa que en el sistema periòdic dels elements (la llista sistemàtica de tots els elements que formen la Terra, els cossos del sistema solar i tota la matèria de l'univers), més de la meitat, entre els quals s'inclouen els radioactius, posseeixen la capacitat d'induir bé en l'home i/o bé en animals d'experimentació, ja per si mateix o en combinació amb altres elements. En contrast, amb la presència de prop de cinquanta elements carcinogènics constituents de la matèria de l'univers, tan sols una vintena en són els integrants dels sers vius, el que indicaria la tendència de la Natura a «no ser benigna», en presentar-se més elements nocius que els que entren a formar els sers vius. A aquest fet, he d'afegir que en una visita, l'any 1974, al Laboratori del Dr. Joan Oró a la Universitat de Houston, vaig observar que s'estava analitzant meteorits per a cercar la possibilitat que continguessen compostos biogènics. Entre les dades d'anàlisi figuraven diversos hidrocarburs derivats semblants als que es troben en el fum del tabac i que són extremadament carcinogènics. Els meteorits són cossos que cauen a la Terra, residus de la nèbula solar, que fou el conjunt de pols i conglomerats que constituïen la matèria primordial de la qual es formà el sistema solar per condensació i per col.lapse gravitatori. Aquesta troballa indicava que substàncies carcinogèniques ja existien inclús abans de la formació de la Terra i el Sol. De fet, altres investigacions han demostrat la presència d'altres elements i compostos carcinogènics en l'espai interestel.lar com és revelat per l'anàlisi espectroscòpica (17).

L'element bàsic per a induir la conversió de moltes substàncies que per si no produeixen càncer en carcinogèniques, és l'oxigen. Ben paradoxal resulta aquest fenomen, ja que l'oxigen és l'element vital per excel.lència, formador de l'atmosfera, de l'aigua i de tots els compostos que entren a formar part dels sers vius i al mateix temps l'element necessari per a l'acció carcinogènica de moltes substàncies que sense l'oxigen serien innòcues. En experiments realitzats per l'autor al *Sloan-Kettering Institute* de Nova York (18) (19), per la simple addició d'un àtom d'oxigen

17.- GINER-SOROLLA i ORÓ, J. (1981): *Origins of Life*, Y. Wolman, ed. Reidel, Dordrecht, p. 583.

18.- GINER-SOROLLA, A. (1969): *J. Med. Chem.*, 12:717.

19.- GINER-SOROLLA, A., (1971): *J. Hert. Chem.*, 8:651.

en diverses molècules que són components dels àcids nucleics (DNA i RNA) (que com a constituents de tots els sers vius, són substàncies neutres des del punt de vista d'absència de capacitat carcinogènica) aquesta simple manipulació d'adherir un oxigen a la constitució d'aquestes substàncies, les convertia en productes amb potent efecte carcinogènic. Indicaria aquest resultat l'estreta relació existent entre els elements que constitueixen els sers vius i els que produeixen càncer.

L'oxigen no tan sols desenvolupa, en l'actualitat, el paper d'element vital per excel·lència i al mateix temps d'agent permissiu de la conversió en carcinogèniques de moltes substàncies, bé sintèticament, o com ocorre *in vivo*, per oxidació metabòlica que es troba en tots els vertebrats per la funció hepàtica, on hi han enzims oxidants. A més, l'oxigen en estat lliure no existia en l'atmosfera primitiva de la Terra, formada majorment per substàncies reductores com ara l'hidrogen i l'hidracina (un potent carcinogen). L'oxigen aparegué fa uns 2.000 milions d'anys per l'anomenat «efecte Urey» que consisteix en el desdoblament fotolític de l'aigua en oxigen i hidrogen. Aquest fenomen fou transcendental per a l'origen dels sers vius tal com els coneixem ara ja que constituí el pas de la flora anaeròbica microbiana que existia en les aigües de la Terra primitiva en microorganismes aeròbics, és a dir, que necessitaven oxigen per a existir. L'oxigen a l'atmosfera es va originar posteriorment per la funció clorofíllica de les plantes que anaven emergint i evolucionant tant en les aigües com en la superfície terràquia.

En el procés evolutiu de les plantes, s'observa que les primitives que sorgiren fa uns 3.500.000 anys (era Paleozoica) són actinomicetals i fongs microscòpics que han persistit en part fins a l'actualitat. Aquests microorganismes produeixen uns agents químics de defensa envers altres organismes del voltant, substàncies tòxiques, moltes d'elles carcinogèniques de la potència com les esmentades aflatoxines. Durant l'època Mesozoica (fa uns 200 a 60 milions d'anys) apareguren plantes superiors (falgueres, reovellons, cicas) que cobrien la totalitat de la flora terràquia. Aquestes plantes gimnospermes contenen substàncies tòxiques de defensa, de potència equivalent a la dels hidrocarburs que es troben en el fum del tabac. La invasió de les noves plantes que anaven emergint, les angiospermes, que formen la gran majoria de les existents avui dia, constitueix una detoxificació de la Natura en el sentit que les noves plantes contenen una baixa proporció d'espècies amb productes carcinogènics, i encara així són de reduïda potència. Aquesta detoxificació que s'ha experimentat durant els milions d'anys de l'evolució podria tenir un rol fonamental en l'aparició dels mamífers (i per extrapolació, a la llarga, l'home), que es varen trobar amb un ambient favorable sense les espècies tòxiques de les èpoques anteriors. Aquesta tendència envers una detoxificació sembla haver-se aturat i revertit amb l'adveniment de la revolució industrial al segle XVIII, amb la creixent introducció de productes carcinogènics, que segons les hipòtesis industrialistes d'Epstein i els seus col·legues, serien la causa principal de càncer avui dia (Taula II).

**Taula II**  
**SINOPSI DE LA PRESENCIA DE MUTÀGENS I CARCINÒGENS DURANT**  
**EL PERÍODE D'EVOLUCIÓ CÒSMICA I TERRESTRE**

Localització/època	Anys*	Agents	Substrat
Matèria interstel·lar	—	Formaldehid, nitroxil, metanimina	—
Nèbula solar (meteoris)	$4'5 \times 10^9$	Formaldehid, benzè, hidrocarburs policíclics	—
Terra prebiòtica	$4'3 \times 10^9$	Radiacions, hidrazina, precursors de purines	—
Pre-cambrià	$3'8 \times 10^9$	Metabòlits de microorganismes, hidrocarburs (de les erupcions volcàniques)	—
Flora del Mesozoic	$4-0'6 \times 10^8$	Productes carcinogènics en falgueres, cicas, fongs	Rèptils
Flora «moderna» (angiospermes)	$1'5 \times 10^8$	Safrol, flavones, hidrazines	Mamífers
Revolució industrial	1760 (A.D.)	Metalls, hidrocarburs, amines aromàtiques, nitrosamines	
	* Abans del present.	radiacions	Home

Pel que precedeix, hom pot hipotesitzar que la primera cèl·lula cancerosa s'hauria originat en els metazoos del Mesozoic degut a l'abundància de carcinògens en el regne vegetal. Per altra banda, la suposada aparició dels oncògens fa uns 400 milions d'anys, ajudaria a confirmar aquesta hipòtesi. Hom pot deduir i resumir del que s'ha exposat, que degut al fet que els elements carcinògens existeixen en major nombre que els biogènics cal pensar que el procés de carcinogènesi és intrínsec a la Natura. La presència de carcinògens en l'espai exterior (meteorits, intergalàxia) indica la remota existència, origen còsmic, i la ubiqüitat dels carcinògens, que haurien originat càncer en els organismes susceptibles durant èpoques remotes i, per tant, hom pot afirmar que el càncer no es una malaltia de la civilització.

**ENVERS UNA PROFILAXI DEL CÀNCER: PREVENCIÓ PASSIVA.**

Manifestat en la saviesa popular que «la prevenció es millor que la curació» o en trasllació anglosaxona, «una unça de prevenció val mes que una lliura de curació», és obvi que la consecució d'una profilaxi en càncer és una meta no tan sols desitjable, sinó ben possible. La consecució d'aquest objectiu s'ha d'assolir per dues vies: la via passiva i l'activa. La primera consisteix en el canvi d'estil de vida que abasta des de l'abstenció de certs hàbits (el més acuciant, el de fumar) i l'excés d'alcohol, i una estratègia adequada de selecció d'aliments. La segona via,

l'activa, consisteix en l'administració de certes substàncies naturals o artificials que s'ha determinat en assaigs animals com protectores a l'acció de carcinògens.

No existeix cap dubte que la nutrició és un factor essencial per a la conservació de la salut, i en cap altre camp de la Medicina és més palés com en oncologia. L'elecció d'aliments adequats ja fou reconegut per la saviesa antiga, des de les prescripcions dietàries que es troben en els escrits bíblics i que encara són seguides avui dia pels fidels hebreus i per la cultura hel·lènica, als aforismes d'Hipòcrates, el pare de la Medicina quan aconsellava: «que el menjar siga la teua única medicina i que la teua única medicina siga el menjar». Per estudis d'epidemiologia i d'experimentació en animals, s'ha demostrat la íntima relació existent entre l'alimentació i la incidència de diversos tipus de càncer. En general, hom pot establir que es troben dos tipus d'efectes en allò que respecta a la nutrició: un és quantitatiu, l'excés de calories, i l'altre qualitatiu, la ingestió de determinats aliments en excés com ara greixos i proteïnes. El primer efecte s'ha establert en experiments animals, on en diversos grups amb dietes de contingut calòric diferent, aquells animals, més ben alimentats, mostraven una major incidència de càncer i menor longevitat que aquells a què se'ls administrava una menor quantitat. Estudis en sers humans donen, estadísticament, resultats similars, com es reflecteix en les dades de les companyies d'assegurances, on la relació pes/incidència de càncer és un fet observat. Recordo en una conferència sobre càncer a Florència, que el director del Centre de Prevenció de Salut de Valhalla, EUA, Dr. E. Wynder, en resumir les diverses tendències i teories sobre la relació entre nutrició i càncer va exclamar: «jo he trobat la causa principal del càncer; és, senzillament: menjem massa» (*we overeat*).

S'ha discernit així mateix, per dades estadístiques arreu del món, la gran variació que es dona entre distints països en allò que respecta a una major o menor incidència de càncer. Així hom troba països industrialitzats, com ara Escòcia, on la taxa de mortalitat per càncer figura com una de les més elevades del món. Aquest fet es deuria d'atribuir als hàbits alimentaris: excés de greixos, alcohol (és el país del whiskey) menjars afumats -el fum és portador d'agents carcinogènics-, gran consum de cigarretes, deficiència en la ingestió de vegetals i fruites, i a més, contaminació per la indústria. A l'altre extrem de l'espectre, es troben països pobres (ara es sol dignificar la seva pobresa dient-ne «subdesenvolupats») com ara Bangladesh i diversos països d'Àfrica i Centre-Amèrica, on la incidència de càncer es mínima, ja que la gent mor molt jove per les condicions precàries: «es moren abans que puguen contraure càncer». A més d'aquestes diferències entre països existeixen grans variacions entre grups de població amb marcades variacions geogràfiques, culturals i d'estatus» econòmic. Cal citar, per exemple, que en països industrialitzats, com EUA i Europa, el càncer de còlon és deu vegades major que el que es troba en països africans com Kenya i Uganda. S'atribueix aquesta desproporció al fet que la dieta occidental conté un excés de greixos i proteïnes i una deficiència en «fibra», o sia la porció indigestible de vegetals i de segó de blat. Aquesta diferència fou notada originalment per Burkitt (20) qui atribuïa la menor inci-

20.- BURKITT, D., i KELLOCK, B. (1985): *The fiber man*, Belleville MI.

dència de càncer de còlon en països africans a la major proporció de «fibra» en la dieta, hipotesitzant que degut al més ràpid trànsit dels excrements per l'intestí, s'evita l'acció dels carcinògens ingerits en la dieta. L'explicació d'aquest fenomen és una mica més complexa que la proposada per Burkitt; hom estipula que degut a l'acció de la fibra, es produeix un canvi en la flora microbiana intestinal en el sentit que es desactiven els productes carcinogènics.

Una altra demostració de la influència de la dieta en el càncer la forneixen les migracions de poblacions que en trobar-se en un nou ambient amb distints costums alimentaris, adquireixen el patró d'incidència del nou lloc on resideixen. Així s'ha determinat, per exemple, que quan els japonesos emigren als EUA, en el seu país pateixen d'una gran incidència de càncer gàstric i una menor proporció de càncer mamari, de còlon i pròstata; quan s'estableixen en els EUA, al cap d'una generació mostren un perfil d'incidència del càncer similar al que es troba en els EUA, és a dir, elevat en còlon, mama i pròstata i al mateix temps una reducció en el càncer d'estòmac i hepàtic. El factor principal en aquests canvis és senzillament el major consum en greixos i proteïnes, una disminució en aliments afumats (salassons [pickled]) com són usuals en l'Orient, i un augment en el consum de fruites i vegetals. Dintre d'un mateix país es noten també variacions en la incidència degut a canvis en els hàbits de menjar, i la introducció de nous tipus de menjars. Així s'ha notat arreu el món industrialitzat, i també a Espanya, el fet d'una significativa disminució del càncer d'estòmac que era tan freqüent abans dels anys 40. Diverses causes serien els determinants d'aquest notable descens en càncer gàstric: per una banda l'augment d'ingestió de proteïnes especialment, llet i carn que s'ha determinat són protectores de la mucosa gàstrica; per una altra banda, la difusió en especial als EUA, de les begudes cítriques -el ritual de l'esmorzar ianqui consisteix en un bon got de suc de taronja- i verdures fresques. A més l'ús generalitzat de refrigeradors que permet una millor conservació dels aliments, evitant la formació de fongs (florits) que contenen carcinògens. Per últim, als EUA es va formular pels anys 40 l'addició d'agents antioxidants per a evitar l'enranciment dels greixos, l'ús de reductors com ara el BHA i el BHT (compostos alquil-bencènics sintètics), substàncies que en experiments animals demostraven una acció protectora contra el càncer.

### **AVALUACIÓ DE LA QUIMIOPROFILAXI EN EL CÀNCER.**

Donat el fet que la majoria dels casos de càncer humà és degut a factors ambientals, dietaris i d'estil de vida, és lògic que les mesures de prevenció poden arribar a disminuir considerablement la incidència del càncer. Cal insistir en el caràcter aleatori de la prevenció; tanmateix s'ha fet èmfasi recentment en les possibilitats de la quimioprofilaxi com un factor addicional a les recomanacions de canvi d'estil de vida tant en allò que pertoca a l'abstenció de certes addicions (tabaquisme, alcoholisme) com a l'excés de certs aliments. La quimioprofilaxi es defineix com l'administració d'agents químics que prevenen la iniciació i la promoció -els dos esdeveniments que caracteritzen la inducció de càncer causat per

carcinògens-. Existeixen més de 500 compostos que mostren una acció preventiva cap al càncer en experiments animals, com ho han determinat investigacions del *National Cancer Institute* (NCI) dels EUA, que a mamprès un projecte per a la identificació dels agents que han demostrat eficàcia en prevenir carcinogènesi en experiments animals o que posseeixen una elevada probabilitat de prevenir el càncer segons els estudis d'epidemiologia. D'aquest projecte primari experimental es passa als assaigs clínics dels agents potencials quimiopreventius. Si un dels descobriments més destacats del present segle ha estat la identificació de nombrosos compostos que produeixen càncer en animals, tant en productes industrials com alimentaris, iatrogènics i endògens, és també d'una trascendència ben gran l'estudi que s'està desenvolupant sobre la identificació d'agents que puguin bloquejar tant la iniciació com la promoció de l'efecte dels compostos que indueixen càncer.

Aquest tipus de terapèutica positiva, com és evitar l'aparició de tumors en poblacions o individus en risc -en oposició a la terapèutica usual que és negativa en el sentit de reparar en lloc de prevenir- presenta l'avantatge de la seva innocuïtat, si bé encara pateix de la incertesa del caràcter aleatori de tota prevenció. En tot cas, cal referir-se a aquesta estratègia innovadora que s'ha anat desenvolupant principalment en la dècada dels 80 (21, 22).

De la mateixa manera que en l'*screening* d'agents carcinogènics per a detectar l'aparició en productes industrial o bé en substàncies naturals hom troba a faltar, a vegades, una relació entre l'efecte en animals i els resultats d'epidemiologia, el mateix ocorre en els assaigs de *screening* d'agents potencials antineoplàsics. Així mateix, en el cas de substàncies amb potencial quimioprotector, és, en general, una característica la incertesa de l'extrapolació dels resultats experimentals en relació a la possible aplicació. Amb tot això, els assaigs clínics són mampresos sempre no tan sols basant-se en principis fonamentals com són conèixer l'acció de compostos reductors que inhibeixen l'oxidació d'hidrocarburs policíclics aromàtics a diols, que són el carcinogen immediat, sinó tenint en compte els resultats de l'*screening* previ en animals. En l'actualitat, dels 500 compostos que es troben en la literatura com a inhibidors dels efectes carcinogènics de diversos agents en animals, s'ha compilat una llista de 50, considerats com a candidats més prometedors i, d'aquests, s'han escollit per a assaigs clínics duts a terme per la Divisió de Quimioprevençió del NCI, el B-caroté, àcid ascòrbic, vitamina E, calci, retinol, 13-*cis*-retinoic i seleni entre els productes naturals i 4HPR (un derivat de la retinamida) com a sintètic, tots ells en estudis de prevenció de càncer de còlon. En contrast amb els assaigs de quimioteràpia, on els resultats s'obtenen de forma relativament ràpida, els de quimioprotexió hauran d'esperar un període ben prolongat, probablement tota la vida dels individus tractats. No hom pot, de totes formes, proposar al públic en general prescriure l'administració dels esmentats quimioprotectors, ja que els assaigs han de ser seguits rigorosament per a treure conclusions i directives.

21.- WATTENBERG, L. W. (1985): «Chemoprevention of cancer», *Cancer Res.*, 45:1.

22.- SPORN, M. (1978): «Retinoids in cancer prevention», *Cancer Symposium*, «An academic review», Table 4.

## CONCLUSIONS I PUNTS DE DECISIÓ

El fenomen del càncer continua essent, com en la frase de W. Churchill referint-se a la Unió Soviètica, «un enigma embolicat amb un misteri». Malgrat tots els esforços que s'han dedicat amb aquest objectiu, queden moltes llacunes a omplir. S'ha exposat la tesi que el càncer no és una malaltia de la civilització, concepció errònia que ha estat afavorida pel públic, influenciat pels *mass media*. És en aquest aspecte que s'aprecia una desinformació en el sentit que es propaga la noció que «tot produeix càncer», en especial el que es considera com els plaers màxims del viure, com són el menjar en excés, el tabac, la ingestió excessiva d'alcohol i inclús el sexe, com s'ha vist amb la recent epidèmia del Sida.

L'evidència que els agents carcinògens han existit des de la formació de l'univers i són per tant intrínsecs a la Natura, és el punt principal que advoca contra la fal·làcia que preten que el càncer ha estat fabricat per l'home. En aquest sentit, en les reunions de l'*American Association for Cancer Research* es demana als seus socis de combatre la fal·làcia de l'omnímoda presència de carcinògens, de saber distingir com s'ha indicat on es troben i procedir d'acord amb normes dietètiques i d'estil de vida adients, sent la més fonamental la simple abstenció del vici de fumar, així com evitar certs aliments amb greixos i augmentar el consum de productes vegetals. Aquestes mesures de prevenció contra el càncer, tant a nivell personal com públic, comportant els dos aspectes de profilaxi passiva i activa, junt amb el constant progrés en noves tècniques terapèutiques, han de contribuir a l'eliminació d'una significativa proporció dels casos de càncer durant la present generació.