

# CONTAMINACIÓ CARCINOGENÈICA I POTENCIAL DE PREVENCIÓ

A. GINER-SOROLLA

Membre corresponent de la Secció de Ciències i Tecnologia  
de l'Institut d'Estudis Catalans  
Professor de la Universitat de South-Florida<sup>1</sup>

## SUMMARY

The problem of carcinogenic contamination is discussed from the point of view of its global, universal context and its remote origin. The current factors of contamination are attributed to the increase of urban population, the evergrowing industrialization and the radioactive materials. An emphasis is given to the effects caused by chemical substances as it has been determined that the majority of cases of human cancer can be a result of the interaction of many carcinogens of exogenous or endogenous origin. Other types of factors, physical (radiation) and biological (genetic and viral) are, at the present, of lesser significance when compared with chemical carcinogenesis. A distinction is made between «carcinogen» and «factor of carcinogenic risk» to indicate the absolute or putative connection between cause and effect. Among the first, tobacco stands out as the main cause of cancer among industrialized countries. The debate and the opposed views on the cancer etiology is briefly reviewed. Within the context of the emergence of carcinogens, during the whole evolutionary process, a hypothesis is advanced on the possible origin of the malignant cell by environmental contamination. An analysis of the process of evolution in the plant kingdom lends support to the idea that an increasing de-contamination of the planet regarding carcinogenic substances has taken place since the Mesozoic era. This trend seems to be reversed by the present technological invasion. Some suggestions are put forward about the potential for prevention of environmental carcinogenesis which could lead to a significant reduction in the incidence of cancer in the future.

## INTRODUCCIÓ

El problema del càncer ha passat d'ésser limitat a un tractament intel·lectual i exercici dins els cercles acadèmics i mèdics, a convertir-se en un tema d'ampla recerca i un problema de ressonància social. Encara avui, malgrat els grans avenços que han estat efectuats en la investigació del càncer, pot ésser considerat «un enigma embolicat amb el més gran misteri», parafrasejant l'expressió chur-

1. College of Medicine, Universitat de South-Florida, Tampa, Florida, 33612-4799, EUA

chilliana. Enigma que, si bé sembla que la ciència actual es mostra per ara impotent de resoldre, no gensmenys els últims anys, per la intensa labor de molts laboratoris, apareixen esclertes en el bastiment de la ignorància que semblen llençar una certa llum i fins i tot un cert optimisme. Aquest optimisme es fonamenta en un coneixement cada vegada més precís del mecanisme d'acció dels agents i factors carcinogènics, la qual cosa podria donar lloc a una profilaxi del càncer. A més llarg termini i encara en un estadi embrionari, si bé força esperançador, es troba l'aplicació dels coneixements i tècniques actuals per a assolir el guariment de certs, sinó tots, tipus de neoplàsies.

En el cas del càncer, en són coneguts amb certesa, els agents causants així com els factors de risc carcinogènics; ha estat elucidat en gran part el mode d'acció dels carcinògens i llur connexió amb el oncògens; ens veiem, però, incapaçs fins ara de trobar-hi una terapèutica eficaç. Cal reconèixer que, en un futur més o menys llunyà, l'aplicació de tècniques terapèutiques fonamentades en els avenços en immunologia i enginyeria genètica, poden donar resultats en el control del càncer.

Com a problema d'ampla recerca biològica, hom ha avançat en el sentit de considerar el càncer no com una malaltia més —si bé des d'un punt de vista clínic apareix així— sinó «com un procés inevitable lligat a l'evolució i origen dels éssers vius i de la mateixa Natura», segons afirmà McFarlane Burnet; o, en paraules d'altres, com ara L. Thomas, «el càncer apareixeria com el pagament que ha de fer el vertebrat per a l'adquisició del sistema tan refinat de la defensa immune». La complexitat que ateny el sistema immune durant el període d'evolució, en passar de la senzillesa relativa dels invertebrats a la dels vertebrats, comporta la possibilitat d'errors en la replicació cel·lular, que es tradueixen en mutacions i en transformacions neoplàsiques.

## CAUSES DE LA CONTAMINACIÓ GLOBAL

Hom pot delinear tres causes o components de la contaminació del planeta en l'actualitat, causes que són assimilables a explosions. D'aquestes tres, hom tractarà especialment de la contaminació carcinogènica, que és en certa manera participant de la contaminació global. Així ens trobem: 1) el component demogràfic o explosió de població anunciat ja en forma apocalíptica fa dos segles per Malthus i que ara pren un caràcter molt més intens per l'afluència i la millora de condicions sanitàries arreu el món; amb l'increment de població es produeix una multiplicació de problemes, tot lligat amb la industrialització i el consumisme amb les seqüeles d'eliminació d'escombraries i pol·lució en tots els aspectes; 2) l'allau tecnològica que ens ha dut la revolució industrial i la cobdícia humana basada en allò que «més és millor». De la revolució inicial per la introducció de la màquina de vapor, és a dir del canvi de font d'energia del passat, no contaminant —força muscular humana o animal, energia eòlica o hidràulica —es passa a la contaminant de cremar combustibles sòlids fòssils i, més tard, amb el motor

d'explosió, combustibles líquids. Això pel que fa a fonts d'energia; en l'aspecte d'articles de consum, hom passa de la simplicitat de vida dels temps anteriors al segle XIX a la sofisticació i multiplicitat de necessitats més o menys artificioses dutes pel progrés tecnològic. I 3), la contaminació radioactiva en el seu aspecte «pacífic», d'utilització de l'energia de l'àtom, i el de la contaminació final, l'espectre de l'holocaust de la guerra nuclear, última epidèmia majorment radioactiva i destructora de l'equilibri ecològic de conseqüències imprevisibles i potser inevitables.

En tots aquests tres aspectes figura com a factor comú la contaminació carcinogènica: l'augment de població duu com a conseqüència una major utilització d'artefactes i productes que ens llença l'allau tecnològica; la contaminació radioactiva, si bé fins ara manifestada només en les tragèdies dels sobrevivents dels atacs atòmics al Japó i dels obrers d'indústries nuclears, és l'amenaça que s'estén als efectes d'un conflicte termonuclear en major o menor escala.

Des del punt de vista causal, la contaminació i/o l'acció carcinogènica prové de tres fonts: 1) els agents físics, radiació natural (de fons —aigües, sòl— o d'in-solació) o artificial (raigs X, elements radioactius resultat d'explosions nuclears actuals); 2) els agents químics, naturals (certs productes carcinogènics de reduïda activitat en plantes) o artificials (molt més nombrosos i potents), i 3) els agents biològics (virus, hormones endògenes, components genètics). Per ara els de major conseqüència són els contaminants carcinogènics químics, pel doble fet que la gran majoria dels càncers humans són atribuïbles a l'efecte de productes químics, bé per l'estil de vida, l'alimentació i l'ambient, bé perquè el 17 % de la mortalitat humana en països industrialitzats és deguda a càncer. L'interès en l'estudi de la carcinogènesi contaminant rau no tan sols en tot això esmentat, sinó també en el fet que la investigació dels mecanismes d'acció dels agents carcinògens, de tota mena, però especialment dels químics, poden donar la clau per a desxifrar el gran enigma del càncer. A favor d'aquestes investigacions cal mencionar que el nombre de productes químics tabulats avui dia s'apropa a uns 6 milions, dels quals aproximadament 1 milió són d'origen natural i la resta, sintètics. [1] Cada any s'afegeixen dotzenes de milers de nous composts artificials, dels quals n'hi ha en total uns 40.000 d'ús industrial, agrícola, domèstic o farmacèutic. Dels productes naturals, tan sols una minsa proporció contenen carcinògens, i encara així són de baixa potència; per contrast, els productes sintètics són en major proporció amb capacitat d'induir càncer en els animals i en l'home exposat a llurs efectes. Hom calcula que, presos a l'atzar, es troba que d'un 10 a un 15 % dels productes sintètics són carcinogènics en alguna espècie animal d'experimentació.

Cal considerar dins el marc de la contaminació carcinogènica els conceptes de «tolerabilitat» d'un carcinogen i el de «risc carcinogènic versus benefici». [2]. Tant l'un com l'altre són objecte de múltiples discussions. Teòricament, una sola molècula d'un carcinogen pot iniciar una mutació que condueix, si la susceptibilitat de l'hoste és apropiada (és a dir si fallen tots els mecanismes de defensa de l'organisme) a la transformació neoplàsica i al desenvolupament del tumor

maligne. Hom accepta que, sortosament, es necessita, segons es desprèn d'assaigs amb animals i de dades d'epidemiologia humana, una continuada exposició a un carcinogen per tal que arribin a manifestar-se els seus efectes. Allò que resulta difícil és d'averiguar quin és el nivell «tolerable» d'un determinat producte sospitós d'ésser carcinogènic.

Quins serien, dins la gran varietat de carcinògens ambientals, aquells que hora podria considerar, per la seva ubiqüitat, «carcinògens universals»? Els carcinògens més abundants són sens dubte els hidrocarburs policíclics aromàtics, seguits per les amines bé nitrosades o substituïdes. La majoria d'aquestes substàncies no són carcinogèniques per elles mateixes; requereixen activació metabòlica en el fetge del vertebrat per a ésser convertides en «carcinògens immediats». [3] Aquesta transformació implica l'oxidació dels hidrocarburs o de les amines substituïdes per a convertir-se en derivats summament reactius que es combinen en forma covalent amb les bases de DNA tot iniciant una mutació i conseqüentment una transformació neoplàsica. Altres carcinògens, com ara certes nitrosamines, actuen directament sense necessitat d'activació.

L'abundància dels hidrocarburs policíclics aromàtics com a contaminants de l'ambient no és el resultat de la civilització recent, ni tampoc, com va suposar McFarlane Burnet, «que l'home en inventar el foc va crear el primer carcinogen». [4] Abans que l'home «inventés» el foc, aquest ja existia en la forma d'incendis forestals; més encara: abans de sorgir l'home i fins i tot la vida a la Terra, ja existien una gran quantitat de productes de combustió causats per les abundants erupcions volcàniques en les èpoques inicials de la formació del planeta. Fins i tot en temps recents ha estat determinada la gran quantitat de benz[a]pirè, un dels carcinògens més potents del grup dels hidrocarburs policíclics aromàtics, que ha estat detectat en els gasos i cendres de les erupciones volcàniques deguts a la combustió del carbó dels sediments. [5] Aquest carcinogen és un dels molts presents en el fum del tabac, en la carn rostida i en les emissions dels motors diesel d'explosió.

L'altre tipus de carcinògens que podrien ésser considerats universals són les nitrosamines. Si bé per elles mateixes no es troben freqüentment a l'ambient, llurs precursors, les amines substituïdes i els nitrits, formen part, bé com a contaminants o bé com a constituents, d'aliments ben abundants. Aquest tipus de carcinògens foren investigats al meu laboratori al Sloan-Kettering en l'aspecte de contaminant tant en certs aliments majorment d'origen animal [6-8] com iatrogènic, és a dir, medicinal, de certs fàrmacs que contenen amines secundàries o també procedents d'aminas secundàries abundants a l'ambient i que per nitrosació pels nitrits existents en la saliva, en les aigües o en l'intestí, podrien donar lloc a nitrosamines potencialment carcinogèniques. [7, 8] Com fou indicat en la III Trobada sobre «*Relacions entre la recerca experimental en física i química i la medicina*», [9] trobarem el fet sorprenent de la polivalència de l'acció farmacològica dels components d'àcids nucleics com són les purines i els nucleòsids, i destacarem el fenomen que una simple addició d'oxigen en molècules naturals com ara l'adenina i la purina conduïa a la formació de carcinògens potents, els N-òxids corresponents. [10-12] Si bé es troben N-òxids a la natura,

llur ubiqüitat és ben reduïda i sense significat ecològic. En aquest respecte cal considerar breument el gran debat que existeix entre els diversos corrents d'opinió sobre les causes principals del càncer ambiental.

No existeix cap altre camp de la Biomedicina on hi hagi un debat tan considerable i acalorat com el que respecta a les causes ambientals del càncer. Els uns són els «industrialistes», entre els quals es compta Epstein, autor del llibre «*The politics of cancer*» [2] on és exposada la doctrina d'aquest bàndol, segons la qual «l'home tecnològic és el culpable de l'actual major incidència de càncer» i que té com a dogma «que tot compost químic ha d'ésser considerat potencialment carcinogènic mentre hom no demostrï el contrari» com va expressar Saffiotti. Sosté Epstein que els interessos de la indústria amaguen els fets de la carcinogenicitat en risc elevat, tant per als obrers exposats com per al públic que consumeix productes contaminats. El punt de vista oposat és l'expressat per «ambientalistes» com Ames, [13] que afirma: «la Natura no és benigna», i per a donar suport a la seva hipòtesi mostra una llista de plantes i productes naturals que són mutagènics i/o carcinogènics i que abasten la majoria dels aliments usuals. Segons Ames, hi ha més pesticides tòxics i carcinogènics naturals en l'ambient que els manufacturats per la indústria i que si el càncer ha existit sempre és precisament perquè l'home ha estat constantment exposat a productes naturals que són carcinogènics. Opinió intermèdia i diverses són expressades per autors com ara Doll i Peto, [14] i es basen en estadístiques reconegudes com a fiables a ambdós costats de l'Atlàntic, segons les quals «més de la meitat dels càncers serien atribuïbles al tabac i a l'excés de proteïnes i greixos animals». Aquestes estadístiques són exemptes de fiabilitat segons els industrialistes, quan, de fet, totes les indicacions apunten a llur veracitat. Es exagerat d'afirmar, com ho fan Epstein i col·legues, que la majoria dels casos de càncer són causats per la indústria, com ho és també de creure que la Natura ens està emmetzinant contínuament. Cal ressaltar el fet, en què insistirem, que la contaminació industrial, si bé molt visible per la publicitat que duu sempre, és relativament reduïda, per ara, si bé sembla que va en augment. D'altra banda, atribuir a tantes plantes i tants productes naturals el rol de culpable en la causa de la majoria de càncers humans, és una fal·làcia. Els mutàgens naturals que considera Ames són de baixa activitat, i la carcinogenicitat de les plantes que considera és objecte de discussió i dubte. La destoxicació que durant el període de l'evolució ha experimentat la Natura, serà objecte d'atenció més endavant. Cal afirmar que és un deure imperatiu dels professionals d'evitar que la confusió resultant en els medis de recerca, produeixi així mateix desconcert i malentesos entre el públic sobre les causes de càncer i el potencial d'una prevenció amb mesures assequibles.

## FACTORS AMBIENTALS COM A CAUSA MAJORITÀRIA DE CÀNCER

Hom denomina «ambient» el complex d'activitats humanes centrades en els hàbits culturals, l'estil de vida, l'ocupació professional i la posició geogràfica.

El reconeixement del lligam dels factors ambientals amb el càncer, pressuposa la distinció de dos conceptes: el d'«agent carcinogènic» o simplement «carcinogen» i el de «factor de risc carcinogènic». [15] En el primer són inclosos tots aquells productes o hàbits que són plenament definits com a iniciadors i contribuents a una major incidència de certs tipus de càncer en l'home. El segon concepte, el de «factor de risc carcinogènic», denota que la connexió entre la causa suposada i determinats tipus de càncer, no ha estat plenament establerta. Quan hom descriu, per exemple, l'efecte de certs hidrocarburs policíclics aromàtics, que es troben en el quitrà de carbó o en el condensat del fum de tabac, sobre l'home i els animals d'experimentació, aleshores s'entén que aquests productes són «agents carcinogènics», per llur acció biològica definida. Si hom es refereix al factor o als factors que semblen associats amb un augment de la incidència de càncer en diverses poblacions humanes amb hàbits culturals diferents, hom comprèn amb això una possibilitat d'un major risc de contraure càncer que en l'absència dels dits factors. Hom pot citar, per exemple, l'efecte en determinades poblacions o en individus d'un excés de proteïnes i/o de greixos, associat o no al contingut de «fibra» del règim alimentari, com a factor predisposant a una major incidència de càncer de còlon, ens referim en aquest cas a «factors de risc carcinogènic», perquè manca la plena confirmació d'un nexa definit entre el factor causant i la neoplàsia.

Dades estadístiques obtingudes per l'Organització Mundial de la Salut, l'American Cancer Society, l'American Health Foundation, l'Imperial Cancer Research Fund britànic, i altres organitzacions, mostren una estreta coincidència en els percentatges dels tipus de càncer segons els diversos factors ambientals en els països industrialitzats. Crec que amb poques variants aquestes dades no són dissimilars de les que hom obté als Països Catalans, a causa del grau d'industrialització assolit en els últims decennis i l'adopció de certs costums dels països nòrdics. Una d'aquestes estadístiques publicada per Weisburger, [16] de l'American Health Foundation, i que en línies generals és semblant a les altres esmentades, mostra que la dieta és el factor majoritari de les causes de càncer (un 40%), seguit de l'hàbit de fumar (un 30%); l'ocupació professional i el càncer iatrogènic, tots plegats no depassen el 6 %, mentre que la resta seria ocupada pel càncer d'origen biològic, un 10-15 %. A excepció d'aquest tipus de càncer, els altres, o sia la majoria, serien probablement evitables, la qual cosa dóna esperança per a un control mitjançant la prevenció.

## NUTRICIÓ

Els estudis epidemiològics i els experimentals posen de manifest amb evidència l'íntima relació que existeix entre el règim alimentari i els diversos tipus de càncer. Encara així cal considerar que aquestes dades entren dins el concepte expressat de «factor de risc carcinogènic». Les dades estadístiques es basen en l'epidemiologia de la varietat de neoplàsies en diverses poblacions tant des del

punt de vista estàtic com del dinàmic; aquest últim és la resultant de dades obtingudes en poblacions que emigren a països amb diferents costums de dieta i estil de vida. En l'aspecte experimental, hom ha pogut determinar, en animals i en l'home, els lligams que existeixen entre l'alimentació i la incidència de certs tumors. Resultats d'estudis epidemiològics i experimentals han estat publicats recentment en forma ben detallada en un informe de la National Academy of Sciences dels EUA, per un comitè «ad hoc» compost per un gran nombre d'experts. [17] En aquest informe hom posa de relleu la provisionalitat de les dades i la necessitat d'un estudi continu de la qüestió; però fa èmfasi en l'evidència d'un lligam estret entre certs tipus de càncer i els hàbits alimentaris. Des del punt de vista epidemiològic no hi ha cap dubte de les grans variacions de la incidència de càncer en diverses poblacions i encara dins aquestes hi ha diferències manifestes respecte a condicions socio-econòmiques, ètniques i religioses; aquest és l'aspecte estàtic de l'epidemiologia. Quant a l'aspecte dinàmic, hom ha observat així mateix grans variacions en la incidència de càncers degudes a canvi d'ambient dels emigrants amb costums culturals diferents del país d'acollença. Dins l'aspecte estàtic, si hom considera un dels països amb major incidència de càncer del món, Escòcia, són indubtablement factors implicats en la nutrició i l'estil de vida els responsables d'aquesta preeminència. [18] En efecte, aquest país empra una dieta alimentària rica en proteïnes, greixos i aliments fumats, i el consum de tabac i alcohol hi és dels més elevats del món, mentre que hi ha un consum molt reduït de verdures fresques i de fruites. Com a nacions amb un mínim d'incidència de càncer hom compta aquelles d'Àfrica Central i del Sud d'Àsia on la pobresa no permet una dieta rica en proteïnes i greixos, com tampoc el tabac i l'alcohol; la mortalitat infantil és molt elevada, el terme mitjà de vida és molt baix, la qual cosa es tradueix en una mortalitat per càncer reduïda; «la gent es mor de fam abans que de càncer», com ocorre en tants de pobles del Tercer Món.

A més d'aquestes diferències del total de càncer entre diversos països, es donen també variacions pel que fa a diferents hàbits alimentaris, degudes bé al status socio-econòmic, o a les creences religioses i les diferències ètniques. Entre els que caldria considerar, hom pot escollir el càncer de còlon, que és molt més freqüent en països nòrdics industrialitzats, com ara els EUA, on la incidència és deu vegades major que en països africans com Kenya i Uganda. En aquest cas s'adverteix un factor de tipus nutritiu, com ho és el gran consum de proteïnes i greixos als països nòrdics industrialitzats i la baixa proporció de «fibra» (la porció no digerible que existeix en fruites i verdures i en el segó de blat). Si bé aquesta explicació ha donat lloc a molta controvèrsia, el fet és que segons observà Burkitt, [19] la baixa incidència de càncer de còlon dels països subdesenvolupats seria atribuïble a la gran proporció de «fibra» en llur alimentació, la qual cosa disminuiria el temps de pas de les matèries fecals per l'intestí gros i amb ell es reduiria l'exposició de la mucosa intestinal als carcinògens. D'altra part, existeixen altres factors, com ara que la major quantitat de fibra en l'alimentació fa canviar la composició de la flora bacteriana del còlon, la qual impideix l'acció

d'aquells bacteris que posseeixen enzims que activen la conversió de les substàncies pre-carcinogèniques en carcinogens immediats.

Els moviments migratoris també apunten vers a una relació entre hàbits de nutrició i certs tipus de càncer; hom pot citar el cas d'emigrants japonesos, en el país d'origen dels quals es presenta una gran incidència de càncer gàstric i hepàtic en relació amb els EUA, mentre que el de còlon, mamari i de pròstata hi són més reduïts. [20] Després de dues generacions, els emigrants japonesos als EUA mostren un perfil d'incidència de càncer similar al dels habitants dels EUA. El factor d'aquestes variacions és molt probablement la nutrició; un major consum de greixos i proteïnes generalment acompanyada d'una disminució en aliments fumats i salats.

Dins una mateixa població, els canvis amb el temps que duu innovacions en nutrició, es manifesten en variacions en la incidència de certs tumors malignes. Així per exemple, el fet que el carcinoma gàstric ha tendit a disminuir arreu del món, probablement degut al major consum de fruites i aliments que contenen àcid ascòrbic inhibidor de la formació de nitrosamines que hom sospita podrien ésser implicades en la inducció del carcinoma gàstric, així com també a la millor conservació d'aliments per refrigeració, cosa que evita el creixement de fongs productors de micotoxines (aflatoxines) carcinogèniques. A més, el major consum de productes làctics i de carn que semblen tenir un efecte inhibidor del càncer gàstric. Finalment, s'ha connectat als EUA i al Canadà el descens en les tasses d'incidència de càncer gàstric amb la introducció i l'ús generalitzat dels antioxidants BHA (butil-hidroxianisol) i BHT (butilhidroxitoluè) que s'empren per a evitar l'enranciment de grasses i olis. Aquests antioxidants han mostrat en nombrosos experiments en animals que produeixen una disminució o inhibició de tumors induïts per una gran varietat de carcinògens, la qual cosa donà fonament racional per a promoure la idea d'una possible quimioprofilaxi del càncer. [21].

## TABAC

No cal acudir a estadístiques ni a experimentació per a trobar el lligam tan evident entre l'hàbit de fumar i el càncer de les vies respiratòries, majorment carcinoma pulmonar; [22] n'hi ha prou d'observar fumadors empedreïts i determinar quants d'ells sucumbeixen a neoplàsies. Un terç dels casos de càncer als EUA són atribuïts a càncer pulmonar, o sia uns 150.000 anualment; diversos milers són afectats igualment de la mateixa malaltia als Països Catalans, càncer perfectament evitable i contra el qual no existeix cap terapèutica eficaç avui dia. El càncer pulmonar és l'únic en constant i alarmant augment arreu del món, una veritable epidèmia, a causa del consum creixent de tabac, malgrat la propaganda en contra que hom efectua arreu del món. En aquest respecte, cap la distinció a l'Estat Espanyol d'haver ultrapassat els EUA en quelcom: el nombre de cigarrets consumits per capita és ara més gran a Espanya, i el consum sembla que va en



augment, quan als EUA hom acusa una disminució anual d'un 2%. Cal afegir que entre els no fumadors es troba també una certa incidència, encara que prou més reduïda, de càncer pulmonar; això pot ésser degut en part a la pol·lució atmosfèrica, a l'exposició professional o, més encara, a l'exposició a fum del tabac dels fumadors. L'evidència d'aquest extrem és estadística, amb l'estudi de taxes de morbiditat i mortalitat en els esposos o companys de fumadors que s'abstenen del tabac. Això mateix ha estat determinat per un estudi extens en el qual hom ha analitzat orines d'esposos i companys no fumadors però que conviuen amb fumadors, i hom hi ha observat la presència d'un metabòlit (cotinina) de la nicotina del fum del tabac, la qual cosa indica que els qui no fumen també estan exposats als perills del tabac per inhalació del seu fum, bé a la llar o bé en llocs públics.

## FACTORS FÍSICS

Des del descobriment de la radioactivitat a la fi del segle XIX per Becquerel, i el dels raig X per Rontgen, hom ha trobat una connexió entre els efectes d'exposició a la radiació i certs tipus de càncer. [23] La radiació ultraviolada s'ha establert com a causant de càncer cutani i contribuent a la formació de melanomes. No és estrany, doncs, que poblacions dels tròpics experimentin una major incidència del càncer de pell produït per la radiació solar. Cal assenyalar el fet que al Sud d' Austràlia hi ha una incidència 300 vegades major de càncer cutani que a l'Índia, malgrat que reben tots dos països una insolació ben similar, la qual cosa pressuposa un component genètic i susceptibilitat racial. Cal mencionar així mateix els ben coneguts efectes de la radiació provinent de les explosions atòmiques. [24].

## EXPOSICIÓ LABORAL

És impossible de calcular amb precisió la proporció de neoplàsies atribuïbles a l'exposició del lloc de treball. Segons les dades epidemiològiques, la proporció, àdhuc en països industrialitzats, és relativament baixa pel que fa a càncer laboral. Ara bé, a causa del gran increment de la industrialització i del període latent de l'aparició de càncer causat per agents químics (30 anys o més), és molt possible que els càlculs presents (que segons la majoria d'autors seria d'un 50%, i per a altres d'un 10%) siguin reemplaçats per altres de major percentatge. Això és especialment vàlid en el cas de l'exposició a asbest als EUA, on una gran quantitat d'obrers han estat exposats a aquest material causant de càncer pulmonar, en particular pel sinergisme ben pronunciat que té amb l'hàbit del fumar. Els efectes de l'asbest presenten característiques ben peculiars: hom ha trobat que el període d'exposició en molts casos és ben breu, de pocs dies o fins i tot d'hores; i que el període de latència és més reduït que els dels altres

carcinògens químics. A més, l'asbest finament dividit i administrat a animals no produeix efectes carcinogènics; hom creu que la longitud de la fibra està relacionada amb la potència carcinogènica. En l'actualitat hom calcula que uns 10 milions d'obrers als EUA han estat exposats a l'asbest, i el nombre de casos de càncer pulmonar podria en el futur ésser considerable. Exposició tan elevada com en la del cas de l'asbest no es troba en cap altra indústria. [25].

És lògic que hom presti una gran atenció al càncer per exposició laboral per les seves implicacions socials i àdhuc polítiques; la publicitat per aquests motius fa que hi hagi debats acalorats sobre un tipus de càncer que, com el de l'hàbit de fumar, seria susceptible de prevenció. Històricament, el càncer per exposició laboral fou el primer a ésser observat. El lligam entre un producte químic i un tipus de càncer fou observat per sir Percival Pott el 1775, [26] en escura-xemenies, en els quals trobà una incidència molt elevada de càncer de l'escrot. Eren treballadors que des de la infància estaven en contacte continu amb l'estalzi de xemeneies que és produït per la combustió del carbó. En la publicació de Percival Pott eren indicades característiques de la inducció del càncer professional que són encara vàlides avui: l'exposició prolongada i intensa, el període de latència molt prolongat, la similitud de les lesions amb el càncer «espontani» d'escrot, i que el tumor pot aparèixer en un altre òrgan una vegada extirpat, per efecte de la metastasi. Aquestes observacions tan lúcides segons les quals el sutge de carbó seria la causa del càncer de l'escrot caigueren en el buit; tot degut al fet que el temps no era madur per a aquell descobriment. Hi mancava el coneixement de la teoria cel·lular com a punt d'origen del procés de malignitat, i els coneixements de bioquímica i biologia molecular que podrien explicar el fenomen.

La confirmació experimental que els productes químics eren causants de càncer fou realitzada el 1918 per Yamagiwa i Ichikawa en obtenir tumors en animals que havien estat pinzellats amb una solució de quitrà de carbó. [27] Més tard, el 1930, Kennaway, Cook i Hieger aïllaren del quitrà de carbó les substàncies químiques causants de la inducció de tumors: eren hidrocarburs policíclics aromàtics, el mateix tipus de composts que hom troba en el condensat del fum de tabac i als quals deu en gran part el seu efecte carcinogènic. Fou Kennaway el pioner a apuntar a una possible prevenció de càncer per la detecció de carcinògens i l'eliminació d'aquests de l'ambient. [28] Després d'aquests treballs que encetaren un nou camp de recerca, la carcinogènesi química, s'han produït nombrosos estudis, tant epidemiològics com experimentals, que han indicat els riscos que hom troba per l'ocupació professional en diferents indústries.

## L'ORIGEN DEL CÀNCER DES DEL PUNT DE VISTA EVOLUTIU

Dins el marc de referència de l'evolució dels éssers vius, cal explorar l'emergència de carcinògens que conduïrien a l'expressió de la primera cèl·lula

neoplàstica. Durant el període d'evolució global, planetari i biològic, no hi ha hagut unes condicions millors per al procés inicial de carcinogènesi que les que existien en la Terra primitiva fa uns 4 mil milions d'anys. L'exposició contínua a la radiació còsmica, els raigs ultraviolats tan intensos, com els que corresponien als emesos per un Sol més jove, el decaïment dels isòtops radioactius en la crosta terrestre recentment formada, la pol·lució causada per les erupcions volcàniques freqüents, l'influx de cometes i meteorits que contenien substàncies tant prebiogèniques com precursors de composts carcinogènics..., tots aquests factors, juntament amb la presència de gasos tan carcinogènics com la hidrazina i la hidroxilamina a l'atmosfera primitiva, amb l'absència d'una capa protectora d'ozó a l'estratosfera, formaven un conjunt de la més intensa contaminació carcinogènica. Però, si tots aquests factors pressuposaven un ambient tòxic, no gensmenys, la reactivitat dels ingredients atmosfèrics, aquàtics i terrestres ocasionaren el procés de biopoesi, la formació per causes naturals i en forma esglaonada dels primers microorganismes autoreplicables i tota la marxa ascendent de l'evolució biològica, iniciada fa uns 3.800 milions d'anys. Aquests fets suggereixen un lligam íntim i una interacció molt possible entre l'origen de la vida i la presència contaminant intensa d'agents carcinògens en la Terra primitiva (Taula 1). [29].

TAULA 1. Sinopsi de la presència de mutàgens i carcinògens durant el període d'evolució còsmica i terrestre [29]

Localització/època	Anys *	Agents	Substrats
Matèria interstel·lar	—	Formaldehid, nitroxil, metanimina	—
Nèbula solar (meteorits)	$\geq 4,5 \times 10^9$	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 falgues, 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, radiacions	Home
* Abans del present.			

De la mateixa manera que un gran nombre de reaccions i agents contribueixen a l'origen i desenvolupament de la vida al planeta, així mateix, com hem vist, existien molts agents causants de càncer. La hipòtesi proposada fa uns anys per Dawe [30] en el seu estudi de la filogènia del càncer, d'un model de cèl·lula

neoplàsica prebiòtica, és a dir, abans de l'aparició de les cèl·lules normals, i que podria representar una forma de «protovida», és inacceptable, ja que sabem que la primera cèl·lula neoplàsica sorgí en estadis posteriors de l'evolució, per interacció d'agents físics, químics i/o biològics sobre les cèl·lules normals de metazous superiors.

L'escenari primitiu terraquí era caracteritzat per l'existència d'una atmosfera reductora, amb predomini d'hidrogen, essencial per a la formació de composts biogènics dels quals sorgiren les macromolècules autoreplicables i d'elles el desenvolupament dels microorganismes primitius. Un esdeveniment decisiu per a l'evolució i expansió dels éssers vius a la Terra fou el canvi d'una atmosfera reductora a una d'oxidant, per l'aparició d'oxigen generat per mitjans físics que originaren la funció clorofil·lica, fet ocorregut fa uns 1.500 milions d'anys. I aquí rau una gran paradoxa: l'aparició d'un element a l'atmosfera de la Terra és la clau decisiva i fonamental per a l'aparició i difusió dels éssers vius, en donar el gran salt de la biologia anaeròbica abans de la data esmentada, a l'aeròbica, que és la de la majoria dels éssers vius presents i passats; alhora, l'oxigen, que constitueix un component essencial de la matèria viva i és el vector bàsic de l'energia de tot ésser viu, és indispensable per al procés d'activació dels carcinògens químics, i a més l'intermediari essencial del procés carcinogènic per radiació ionitzant (raigs X i ultraviolats).

En un context còsmic, un cop d'ull a l'ordenació de la matèria de l'univers, la taula del sistema periòdic, [29] ens mostra que la majoria dels elements, més de 50, són carcinogènics, bé per ells mateixos, bé per efecte radioactiu o en combinació química, fet que contrasta amb el nombre d'elements que formen els éssers vius, que no depassa els 20. L'observació radioastronòmica i l'anàlisi de meteorits (materials que hom suposa que formaven la nèbula de la qual s'originà el sistema solar) han demostrat la presència de carcinògens i mutàgens extraterrestres, entre ells el formaldehid i la hidroxilamina que són alhora uns dels maons dels quals hipotèticament sorgiren prebiòticament els aminoàcids i els components dels àcids nucleics, base de tots els éssers vius. Durant la síntesi en condicions prebiòtiques, aconseguida per J. Oro, dels components d'àcids nucleics, entre ells l'adenina, es produeixen composts intermediaris que determinarem al nostre laboratori que eren summament mutagènics. Com que la majoria de mutàgens són carcinògens, és versemblant que ja en el procés de biopoesi apareguessin composts que a més de mutàgens fossin carcinògens. [29].

A més del context còsmic de l'espai exterior, cal considerar l'aspecte del passat geològic de la Terra. En el període inicial de l'evolució biològica trobem microorganismes fòssils de la família actinomicetals, així com altres que devien haver produït els primers carcinògens d'origen biològic. [31] Aquesta suposició fou deduïda amb la premissa que el procés de carcinogènesi ha actuat en èpoques remotes de la mateixa manera que en el temps actual; suposició que és conforme al principi de continuïtat evolutiva, segons el qual les funcions biològiques s'han produït per components i mecanismes idèntics, si bé amb una complexitat

creixent, durant tot el període de l'evolució. El descobriment dels «fòssils moleculars» corrobora aquesta asserció; aquests «fòssils moleculars» són substàncies que mostren una composició constant en organismes de la mateixa família a través del període evolutiu. Recolzant-nos en aquesta hipòtesi, a part dels carcinògens produïts pels microorganismes més primitius, cal considerar plantes aparegudes durant períodes posteriors. És sorprenent el fet que la majoria de les plantes que contenen carcinògens potents en l'actualitat són aquelles «primitives» (en contrast amb les «modernes» o angiospermes) que sorgiren i eren extraordinàriament abundants durant el passat remot, com ara els fongs, les cicadàcies i les falgueres. Avui dia aquestes plantes no són molt difoses al planeta, però formaven durant èpoques geològiques senceres (fa centenars de milions d'anys), la quasi totalitat de la flora terrestre. En contrast amb aquest tipus de plantes de tipus més primitiu, les angiospermes, que constitueixen en l'actualitat la majoria de la flora del planeta, contenen un percentatge d'espècies sumament reduït (menys d'u per deu mil) amb productes carcinògens, i encara aquest són de baixa activitat. Aquest fenomen suggereix que durant el període d'evolució des del Mesozoic, s'ha anat produint una descontaminació creixent de l'ambient del planeta, que sembla aturar-se amb l'adveniment de la revolució industrial, cosa que fa que el seu estudi i la seva possible prevenció constitueixi un dels problemes més apressants ara com ara.

Cal assenyalar el fet que han estat trobats osteomes en ossos dels fòssils del Cretaci, testimoni del procés de carcinogènesi en aquest període remot de la història de la Terra, així com en esquelets humans del Paleolític. [32, 33] És lògic que en èpoques anteriors al Mesozoic no es trobin indicis de càncer ossi en fòssils; això deu ésser degut a la dificultat de preservació, si hom té en compte les condicions cataclísmiques que han ocorregut constantment durant la història del planeta. A aquest respecte cal puntualitzar, com ja ha estat indicat, que si bé durant el període 1930-1980 no ha estat observat un increment en la incidència i mortalitat per càncer en els països industrialitzats (si hom no subtrai l'augment de carcinoma pulmonar degut a l'augment de consum de tabac), no hi ha estadístiques fiables pel que fa a la incidència tant global com per a diversos tipus i òrgans afectats en els segles precedents. Les referències sobre la incidència del càncer en l'antiguitat són ben escasses; ara bé, ja els grecs reconegueren al segle II la natura semblant a un cranc dels tumors malignes, «karkinos»; i els pagesos catalans diuen simplement «cranc» al càncer. Els informes que es troben a la literatura científica sobre certs tipus de càncer apareixen en èpoques relativament recents: així, tenim la descripció de càncer nasal en els que usaven rapè, tabac en pols que hom ensumava, al segle XVIII, i que constitueix el primer cas de càncer causat per un producte determinat, i els nombrosos casos de càncer relacionat amb l'exposició laboral, començant per l'observació de la major incidència de càncer de l'escrot en els escuraxemeneies feta per Percival Pott. Tots aquests casos d'incidència ben baixa i llur descripció demostren un lligam cert, inadvertit inicialment. L'estudi anatòmic de materials patològics de l'antiguitat ha estat dut a terme en cossos humans momificats o congelats d'Egipte, Perú i Alaska.

[34, 35] Hom ha determinat que la freqüència més baixa dels diversos tipus de càncer en aquestes restes humanes no és deguda a llur terme mitjà baix de vida, ja que ha estat trobada en mòmies de persones d'edat avançada una incidència molt insignificant de càncer, comparada amb el 17 % del total de mortalitat humana que hom troba avui als països industrialitzats. És especialment significatiu el fet que el càncer de colòn, que és actualment el tercer en incidència (el de pulmó i el mamari el precedeixen), amb un 20 % del total de càncer en les societats industrialitzades, era totalment absent en els centenars de restes humanes examinades. Aquestes dades suggereixen que l'augment de càncer seria atribuïble a factors de l'ambient de les societats industrialitzades, especialment l'alimentació, i l'ús de tabac, tenint en compte que les societats del passat empraven aliments menys refinats amb una majoria de productes vegetals frescs i amb un consum de carns i greixos animals relativament baix.

La susceptibilitat dels organismes a l'atac carcinogènic és major conforme hom avança en l'escala zoològica. Així, tots els vertebrats són afectats per carcinògens químics, mentre que és molt difícil, si no impossible, d'incloure tumors malignes en invertebrats per aquests carcinògens químics; de fet, existeix una gran controvèrsia sobre si els invertebrats presenten o no tumors malignes «espontanis». Aquesta característica dels animals de posseir una susceptibilitat o d'ésser refractaris a contraure càncer, bé experimentalment amb carcinògens o bé «espontàniament», segons llur posició en l'escala zoològica, és connectada amb la hipòtesi de McFarlane Burnet, per a qui el procés carcinogènic seria una manifestació inevitable de la mutabilitat intrínseca de l'organització genètica de l'animal i la major complexitat que ocorre segons hom avança en el període d'evolució. [31] Per a aquest investigador, la susceptibilitat per a contraure càncer sorgí simultàniament i com a conseqüència de l'aparició del sistema immune, fet que segons aquest autor tingué lloc en els primers vertebrats, tot iniciant-se així un procés que va des dels peixos placoderms del període Silurià (fa uns 500 milions d'anys) fins als mamífers actuals i l'home. Aquesta data per a l'origen del càncer en metazous, no és molt diferent de la proposada per altres autors ( $\cong$  450 milions d'anys) per a l'aparició dels primers oncògens. La major complexitat esmentada de l'organització dels vertebrats durant l'evolució produeix una major probabilitat d'errors, bé d'origen intrínsec o extrínsec, la qual cosa condueix a mutacions i a transformació neoplàsica.

## PERSPECTIVES PER A LA PREVENCIÓ DEL CÀNCER AMBIENTAL

Fins on podem arribar en el control del càncer mitjançant la prevenció? Les dades epidemiològiques i les recerques experimentals sembla que indiquen un camí que cal explorar per a la possible prevenció del càncer per causes ambientals. Les mesures que caldria emprendre es fonamentarien en la premissa ja esmentada, segons la qual la majoria dels tumors malignes humans són causats per agents químics d'origen exogen o endogen. Per tant, seria qüestió de poder

identificar els agents causants i eliminar-los de l'ambient. Aquesta tasca ideal és plena d'obstacles, ja que hom ensopega amb hàbits culturals arrelats de moltes generacions, tant col·lectivament com individual. L'educació del públic tal com ha estat iniciada a Catalunya pel Govern de la Generalitat, és essencial i és la base per a aconseguir de mica en mica una part d'aquest ideal. A la campanya contra el tabaquisme, així com a les normes per a una dietètica racional (allò que vaig anomenar en certa ocasió a la Universitat Catalana d'Estiu a Prada, com a títol d'una conferència: «*Per a un règim de vida, sa, pla i català*»), crec que hi ha un acord general que cal donar-los una prioritat dins les necessitats sanitàries, no tan sols dels Països Catalans, sinó d'arreu del món.

La prevenció del càncer té un doble vessant: el que es recolza sobre un aspecte negatiu, d'abstenció de certs hàbits, i un altre que proposa nous costums que reemplacin els que hom considera nocius. Podríem distingir així dues classes de prevenció: la passiva i l'activa. La prevenció passiva constaria de l'abstenció total del fumar; d'evitar l'excés d'alcohol, de calories, de greixos i de proteïnes animals; de precaucions sanitàries als llocs de treball, prescindir de radiació i medicació innecessàries, etc. La prevenció activa rau en l'adopció de nous hàbits alimentaris, basats en les recomanacions d'allò que hom anomena «dieta prudent» i que foren el resultat de estudis prolongats i conscienciosos, com ha estat indicat, de la National Academy of Sciences dels EUA, que amb caràcter provisional poden servir com a pauta per a aconseguir una reducció substancial en la incidència del càncer.

Una anàlisi de la menor incidència de càncer en certes comunitats i grups de població revela dades i deduccions d'interès: així, algunes sectes religioses, els mormons, els adherits a l'adventisme del Setè Jorn i els vegetarians, [36] mostren fins un 35% menys d'incidència de càncer que la població general circumdant als EUA; i no tan sols de càncer sinó també de malalties cardíco-vasculars. Aquests grups tenen prohibit de fumar, de beure alcohol i d'emprar estimulants, i la gran majoria s'abstenen de menjar carn; altres factors concomitants hi deuen figurar, com ara certs costums sexuals i el reduït stress per la vida principalment rural que disfruten, entre altres imponderables.

Dins la prevenció activa cal afegir que les investigacions tant experimentals com epidemiològiques apunten vers la vàlua de certs micronutrients en la prevenció del càncer: vitamines com l'àcid ascòrbic, vitamines A i E, retinoids i oligoelements com el zinc i el seleni. A més, hi ha BHA (butilhidroxianisol) i BHT (butilhidroxitoluè), com a antioxidants; els flavonoides continguts en verdures, així com els inhibidors de proteases tan abundant en llegums, llavors i fulles de plantes, reconeguts com a inhibidors de tumors experimentals. Tots aquests components anticarcinogènics no tan sols tenen un valor pràctic, sinó que obren un camp per a la investigació d'un anticarcinogen innocu universal com a ideal últim de tota prevenció.

Amb totes aquestes mesures, tant de tipus social com individual, quin percentatge de disminució en la incidència del càncer hom pot assolir? La resposta és un xic difícil, i amb allò que els anglosaxons diuen un *educated guess*,

una mena de conjectura, podríem calcular que amb l'abstenció total de fumar tabac hom aconseguiria un 25-30 % de disminució de càncer, i àdhuc de cardiopaties i altres afeccions; amb la restricció calòrica i dieta «prudent», un 30-35 %; i amb mesures estrictes per a evitar exposició a llocs de treball considerats com a risc, amb la disminució de l'ús de medicaments i de radiació, i amb la legislació regulant els additius i la pol·lució atmosfèrica i d'aigües, tot plegat, la disminució podria ésser d'un 15 a un 20 %. Així ens trobem teòricament amb un total mínim de 60 % i màxim de 85 % de càncer prevenible, la qual cosa és conforme amb les dades estadístiques mencionades de causa de càncer per factors ambientals.

## SUGGERIMENTS I CONCLUSIONS

Han estat analitzades succintament les causes de càncer produït per factors ambientals; el coneixement d'aquest lligam juntament amb el del mecanisme d'acció dels carcinògens pot conduir a la prevenció passiva de certs tipus de neoplàsies. Cal, com a corol·lari, remarcar la necessitat d'adoptar mesures a nivell individual i públic envers aquesta meta, tant pel que fa a l'aspecte de prevenció passiva com activa. Així mateix cal rebutjar falses suposicions i fal·làcies com: «tot produeix càncer, especialment les coses més agradables de la vida» o «de quelcom hem de morir», excuses per a justificar actituds de complença i d'apatia.

És una tasca de responsabilitat i dedicació de primer ordre de la classe mèdica, dels professionals sanitaris i dels docents a tots els nivells escolars, així com de les entitats oficials dels Països Catalans, de perseverar en les dreceres iniciades per a la prevenció del càncer. Cal recordar que un tipus similar de campanyes d'informació i d'educació del públic i dels nens d'edat escolar, resultà molt efectiva anys enrera pel que fa a normes d'higiene ben simples per a la conservació de la salut mitjançant, entre altres punts, la prevenció del contagi de malalties infeccioses. El mateix èxit pot ésser obtingut —i sembla que succeeix així— amb normes i recomanacions per a la prevenció del càncer ambiental. Aquest problema ha estat molt intel·ligentment enfocat pel Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya; cal esperar que tant al País Valencià com a les Illes hi hagi també un interès, una atmosfera i uns organismes adients per a emprendre una tasca educativa, d'informació pública i d'exposició a la població escolar i adulta dels problemes i possibilitats (mitjançant simples mesures) de la prevenció del càncer ambiental. La propaganda en aquest respecte voldria suggerir que fos feta d'una manera molt subtil, indirecta i «subliminal»; es tracta de «vendre» suaument («soft sell») al públic unes recomanacions que no són tan sols útils per a la prevenció d'una malaltia determinada, sinó per a la conservació del màxim do de la vida: la salut.

S'ha discutit així mateix, d'una forma succinta que el procés de carcinogènesi sembla ésser immanent a la Natura, pel fet que, tant els elements que



constitueixen l'univers (que en llur majoria són carcinogènics) com la presència d'agents mutagènics i carcinogènics a l'espai extraterrestre, suggereixen l'existència remota, l'origen còsmic i la ubiqüitat de mutàgens i carcinògens; els primers foren essencials per al procés de mutació indispensable per a l'origen de la vida a la Terra; els segons haurien contribuït, en un estadi més avançat del procés d'evolució, a l'origen de la primera cèl·lula cancerosa.

L'observació que durant el període de l'evolució es produeix un augment de carcinògens d'origen natural (plantes), que arriba a un màxim durant el Mesozoic, és seguida pel coneixement que la flora actual del planeta és pràcticament desproveïda de plantes de significat econòmic amb carcinògens i encara aquestes poques que hi ha són de minsa activitat carcinogènica. Aquest fet de «destoxificació» o descontaminació gradual des de l'època cretàica fins al segle XVIII, data de l'inici de la revolució industrial, afavorí la difusió de la fauna, especialment els mamífers i l'home. El procés destoxificant de la Natura, sembla haver-se aturat com a conseqüència de l'allau tecnològica duta per la Revolució industrial, els hàbits creats per l'afluència i la creixent contaminació de l'ambient (on s'acumula, d'una forma constant i majorment irreversible, una gran varietat de substàncies tòxiques i carcinogèniques). L'increment de pol·lució d'aquesta invasió urbanística i industrial i de determinats estils de vida poden molt bé rompre l'equilibri ecològic i resultar en un futur no llunyà, com ho coneixem avui amb els efectes de l'hàbit de fumar i més recentment amb la contaminació viràsica de la síndrome d'immunodeficiència adquirida, així com la contaminació radioactiva de l'era nuclear, a veritables epidèmies de càncer. Cal esperar que l'home, l'únic ésser racional, reconeixent l'efecte dels contaminants carcinogènics, sabrà arribar a controlar-los i a evitar el fat que ha escaigut a la gran majoria de les espècies animals i vegetals: l'extinció per causes de canvis ambientals desfavorables a llur existència.

## REFERÈNCIES

1. CHEMICAL ABSTRACTS REGISTRY, 1978.
2. EPSTEIN, S. S. «*The politics of cancer*», Sierra Club, San Francisco, 1978, p. 24.
3. MILLER, E. C. i MILLER, J. A. *Cancer*, 1981, 47, 1055.
4. MCFARLANE BURNET, F. *Immunological surveillance*, Oxford University Press, Oxford 1970, p. 134.
5. ILNITSKY, A. P., VINOGRADOV, V. N., RIABCHUN, V. K. *et al.*, *Cancer Lett.*, 1979, 8, 51.
6. GINER-SOROLLA, A., LONGLEY-COOK, J., MCGRAVEY, M. *et al.*, *J. Med. Chem.*, 1973, 16, 365.
7. GINER-SOROLLA, A., GREENBAUM, J. H., LAST-BARNEY, K. *et al.*, *Cancer Lett.*, 1979, 6, 79.

8. ANDERSON, L. M., GINER-SOROLLA, A., GREENBAUM, J. H. et al., *Internat. J. Cancer*, 1979, **24**, 319.
9. GINER-SOROLLA, A. III Trobada a Prada, Relacions entre la recerca experimental en física i química i la medicina, *Butlletí Soc. Catal. Ciències Físiques, Químiques i Matemàtiques*, 2.<sup>a</sup> Època, 1985, **4**, 67.
10. GINER-SOROLLA, A. *J. Med. Chem.*, 1969, **12**, 717.
11. GINER-SOROLLA, A. *J. Heterocyclic Chem.*, 1971, **8**, 651.
12. TELLER, M. N., GINER-SOROLLA, A., STÖHRER, G. et al., *Cancer Res.*, 1978, **38**, 2229.
13. AMES, B. N. *Science*, 1983, **221**, 1256.
14. DOLL, R. i PETO, R. *The causes of cancer*, Oxford University Press, Oxford, 1981.
15. HIGGINSON, J. *Environmental carcinogenesis, a global perspective*, dins: «*Environmental carcinogenesis*», P. EMMELOT i E. KRIEK, eds. Elsevier, Amsterdam 1979, p. 9.
16. WEISBURGER, J. H. i WILLIAMS, J. *Chemical carcinogenesis*, dins: «*Toxicology: the basic science of poisons*», J. BOULL et al., eds. Macmillan, Nova York 1980, p. 80.
17. Committee on Diet, Nutrition and Cancer, National Research Council, E. Grobstein, Chairman. Natl. Academic Press, Washington, D. C. 1982.
18. GUINEE, V. F. *Epidemiology of cancer*, dins: «*Cancer, a comprehensive treatise*» H. BUSCH, ed., 2.<sup>a</sup> edició, Plenum, Nova York, 1982, p. 211.
19. BURKITT, D. P. *Cancer*, 1971, **28**, 3.
20. DUNN Jr., J. E. *Cancer Res.*, 1975, **35**, 3240.
21. WATTENBERG, L. W., *Adv. Cancer Res.*, 1978, **36**, 197.
22. WYNDER, E. L. *Cancer Res.*, 1972, **30**, 1332.
23. UPTON, A. C., *Physical carcinogenesis*, dins: «*Cancer, a comprehensive treatise*», H. BUSCH, ed., 2.<sup>a</sup> edició, Plenum, Nova York, 1982.
24. CAIRNS, J., *Cancer: science and society*. Freeman, San Francisco 1978, p. 104.
25. SELIKOFF, I. J. *Occupational lung diseases*, dins: «*Environmental factors in respiratory diseases*» D. H. LEE, ed. Academic, Nova York 1972, p. 199.
26. POTT, PERCIVAL. *Chirurgical observatioins relative to cancer of the scrotum*, Londres 1775.
27. YAMAGIWA, K. i ICHIKAWA, K. J. *Cancer Res.*, 1918, **3**, 1.
28. COOK, J. W., HIEGER, I., KENNAWAY, E. L. et al., *Proc. Roy. Soc. (Londres)*, 1932, **BIII**, 455.

29. GINER-SOROLLA, A. i ORÓ, J. *Mutagens and carcinogens: occurrence and role during chemical and biological evolution*, Proc. 6th. Internatl. Conference on the Origins of Life, Jerusalem 1980, dins: «*Origins of Life*», Y. WOMAN, ed., Reidel, Dordrecht 1981, p. 583.
30. DAWE, C. J. *Phylogeny and oncogeny*, Natl. Cancer Inst. Monographs, 1969, 31, 1.
31. GINER-SOROLLA, A. i BENDICH, A. *The emergence of carcinogens during the evolution of living systems*. Proc. 4th. Internatl. Conference on the Origin of Life, Barcelona 1972, dins: «*Cosmochemical evolution and the origins of life*», J. ORÓ *et al.*, eds. Reidel, Dordrecht 1975, p. 316.
32. MOODLE, R. L. *Paleopathology*, Univ. Illinois Press, Chicago 1923, p. 162.
33. BROTHWELL, D. i SANDISON, A. T. *Diseases in antiquity*, Thomas, Springfield 1967, p. 11.
34. ZIMMERMAN, M. R., *Cancer*, 1977, 40, 1358.
35. ZIMMERMAN, M. R., *Amer. Scientist*, 1985, 73, 20.
36. SIGUEL, E. N., *Nutrition and Cancer*, 1983, 4, 285.

(*Original rebut per a publicació  
el dia 1 de maig de 1994*)