REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

CARCINOGÈNESI QUÍMICA I PREVENCIÓ DEL CÀNCER

Discurs llegit per l'Acadèmic Electe
Molt Il·lustre Professor

DR. ANTONIO CARDESA GARCÍA

en l'acte de la seva recepció
el dia 7 de Març de 1993

Discurs de resposta de l'Acadèmic Numerari
Molt Il·lustre Professor

DR. JACINT CORBELLA I CORBELLA

Barcelona
1993

CARCINOGÈNESI QUÍMICA I PREVENCIÓ DEL CÀNCER

REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA DE CATALUNYA

CARCINOGÈNESI QUÍMICA I PREVENCIÓ DEL CÀNCER

Discurs llegit per l'Acadèmic Electe
Molt Il·lustre Professor

DR. ANTONIO CARDESA GARCÍA

en l'acte de la seva recepció
el dia 7 de Març de 1993

Discurs de resposta de l'Acadèmic Numerari
Molt Il·lustre Professor

DR. JACINT CORBELLA I CORBELLA

Barcelona
1993

A mi mujer
y a mis dos hijos

Discurs llegit per l'Acadèmic
Molt Il·lustre Professor

DR. ANTONIO CARDESA GARCÍA

en l'acte de la seva recepció
el dia 7 de Març de 1993

Excel·lentíssim Sr. President,

Digníssimes Autoritats,

Molt Il·lustres Srs. Acadèmics,

Senyores i Senyors:

Que les meves primeres paraules siguin l'expressió de la meva profunda gratitud a la Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya i a tots els Membres que integren aquesta il·lustre Corporació per l'alt honor que em concedeixen al acceptar-me al seu sí com d'Acadèmic Numerari. Igualment el meu agraïment a tots vostès aquí presents per la gentilesa que han tingut de distingir-me amb la seva assistència y participació en aquest acte tan ple de significat per tot allò que representa de reconeixement als anys de treball dedicats a l'estudi, a la recerca, a la docència i a la pràctica professional.

Excelentísimo Sr. Presidente,

Dignísimas Autoridades,

Muy ilustres Sres. Académicos,

Señoras y Señores:

Sean mis primeras palabras las de la expresión de mi profunda gratitud a la Real Academia de Medicina de Cataluña, y a todos los miembros que integran esta ilustre Corporación, por el alto honor que me conceden al aceptarme en su seno como Académico Numerario. Igualmente mi agradecimiento a todos ustedes, los aquí presentes, por la gentileza que han tenido al distinguirme con su asistencia y participación en este acto tan lleno de significado, por todo lo que representa de reconocimiento a los años de trabajo dedicados al estudio, a la investigación, a la docencia y a la práctica profesional.

Al intentar analizar las causas por las que me encuentro hoy ante ustedes, en este lugar, es preciso establecer como premisa previa, que los logros humanos nunca son el resultado exclusivo de acciones individuales, sino el compendio de la influencia que sobre la actividad de las personas ejerce el medio que las ha creado y que las rodea. Como diría Ortega y Gasset, "el dato radical e insofisticable no es mi existencia, no es yo existo, sino que es mi coexistencia con el mundo" (a).

Por ello, mi primer recuerdo vaya dirigido a mis padres, Antonio y Pilar, cuya abnegación y espíritu de trabajo han supuesto para mí y mis hermanos el principal ejemplo de vida. Asimismo mi recuerdo para la ciudad donde nací y me crié, Huesca. Una tierra, cuyas tradiciones e historia han estado desde sus orígenes estrechamente interrelacionadas con las de Cataluña por inseparables vínculos geográficos de vecindad (b). Ello me ha dotado de un acervo cultural con una predisposición adaptativa importante para mi integración en Barcelona, ahora hace ya trece años, donde he sido acogido con una generosidad que me obliga a testimonio público de gratitud.

No puedo dejar de recordar en estos momentos mi primer viaje a Barcelona, a la edad de diez años, en 1949, que causó en mí un impacto imborrable de belleza, luz y grandiosidad, ante la visión por primera vez de ese inmenso horizonte en el que la ciudad se funde con el azul celeste del mar. En aquella ocasión me trajo a Barcelona mi padre, otorrinolaringólogo, que asistía a los cursos de posgrado organizados por el Prof. Fernando Casadesús, con quien había realizado la especialidad en el Hospital Clínico. Tanto con él como con sus colaboradores más próximos, Roca de Viñals, Pulido, Traserra, Poch Viñals, Capellá y Clarós, entre otros, desarrolló mi padre una perdurable amistad, la cual ha sido para mí un privilegio poder continuar, en primera y en segunda generación de prestigiosos profesionales, entre los que hoy en día figura el Prof. José Traserra Parareda, actual Catedrático de Otorrinolaringología de la Universidad de Barcelona y Miembro de Número de esta Real Academia.

De los años de bachillerato en Huesca no puedo olvidar la influencia que con sus enseñanzas humanistas ejerció en mí Clemente López Cano, el hombre que en mis años adolescentes mejor me enseñó a pensar.

La época de estudiante de Medicina en Zaragoza (1956-1963) me hace recordar con gran afecto al Prof. Ramón Martínez Pérez, Catedrático de Histología y Anatomía Patológica, de quien fui alumno interno por oposición. De él aprendí el rigor en las observaciones microscópicas, según las enseñanzas transmitidas de sus maestros Tello y Cajal. También de Zaragoza tengo el inolvidable recuerdo del Prof. Francisco González Fusté, por aquel entonces Catedrático de Microbiología e Higiene en dicha Facultad de Medicina, con quien cursé la asignatura de Higiene en el último año de la carrera. Con González Fusté la vida me ha deparado la triple fortuna de ha-

ber sido su alumno en Zaragoza, compañero de Cátedra en la Facultad de Medicina en Barcelona y desde hoy volver a coincidir con él como Miembro de esta Real Academia de Medicina.

Terminada la carrera, trabajando en Madrid durante los años 1963 a 1967, ejercieron especial influencia formativa sobre mí el Prof. Agustín Bullón Ramírez, Catedrático de Anatomía Patológica, y el Prof. Rosendo Poch Viñals, Catedrático de Otorrinolaringología. Este último, discípulo de los Profesores Casadesús y Ramos, fue excelente clínico, brillante cirujano y continuador en la Universidad Complutense de Madrid del prestigio de la Escuela Catalana de Otorrinolaringología. Bajo su dirección realicé la tesis doctoral sobre cáncer de laringe. De aquellos años, tampoco puedo dejar de mencionar las enseñanzas recibidas del Dr. Pedro Rodríguez Pérez y de los Profesores Fernando de Castro y Alfredo Carrato en el Instituto Cajal.

De 1967 a 1971, en Alemania, trabajando en los Institutos de Patología de la Universidad de Munich y de la Escuela de Medicina de Hannover, aprendí del Prof. Axel Georgii la precisión, y la metódica de la morfopatología alemana, así como su correlación clínico-patológica. Igualmente del Prof. Ulrich Mohr adquirí sólidos fundamentos en patología experimental, principalmente en el campo de la carcinogénesis. Ambos, grandes maestros de la patología alemana contemporánea, han sido quienes más decisivamente han influido en la estructuración científica de mis conocimientos anatomopatológicos, por lo que a los dos les debo permanente reconocimiento y gratitud.

Posteriormente en los Estados Unidos, en la Universidad de Nebraska, en Omaha, durante los años 1971 a 1975, tuve la oportunidad de trabajar con los Profesores Clearance McWhorter en Anatomía Patológica y Phillip Shubik en Carcinogénesis Experimental, añadiendo de este modo a mi formación, inicialmente cajaliana y posteriormente germánica, la experiencia del pragmatismo diagnóstico americano, y las oportunidades que dicho país ofrece para el desarrollo de las propias ideas.

Mi retorno a España tuvo lugar en 1975, merced al Prof. Agustín Bullón Ramírez, con quien había trabajado previamente en su Cátedra de Anatomía Patológica de Madrid. Hombre generoso y gran maestro, de cuya escuela salieron siete Catedráticos, me prestó su apoyo, orientándome muy detalladamente en la técnica de preparación de las antiguas y maratonianas oposiciones. Sus consejos probaron ser efectivos, ya que a los seis meses del regreso había superado satisfactoriamente dos oposiciones, tomando posesión como Profesor Agregado primeramente en Granada y después en la Universidad Complutense de Madrid. Aquí permanecí hasta 1977, en que me fue concedida la Cátedra de Anatomía Patológica de la Fa-

cultad de Medicina de Valladolid, donde trabajé con entusiasmo y dedicación, hasta que en 1980 obtuve la Cátedra de Anatomía Patológica de la Universidad de Barcelona.

Ello representaba la oportunidad definitiva, poniendo fin de este modo a un largo y no siempre fácil deambular por el mundo. No tengo palabras para describir la paciencia y comprensión, en todos estos años, de mi esposa Teresa, pero sí para afirmar que su apoyo me ha sido más que decisivo, por lo que a ella y a nuestros dos hijos dedico este discurso.

Muy mucho debo agradecer las orientaciones y consejos del Prof. Diego Ribas Mujal, quien tras haber tenido la grandeza de miras y la visión acertada de desdoblar la Cátedra de Histología de la de Anatomía Patológica, en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, siempre me animó e insistió en que me decidiese a ocupar esta última, creándome un clima muy favorable al respecto. Igualmente mi gratitud al Profesor Jacinto Corbella i Corbella, Catedrático de Medicina Legal y Toxicología, quien como Miembro de Número de esta Real Academia hoy me honra aceptando responder a este discurso, y que a la sazón era Decano de la Facultad de Medicina. Él y su equipo decanal, entre los que se encontraba el Prof. Juan Rodés, me prestaron todo tipo de apoyos y facilidades para el traslado.

Recaía de este modo en mí la responsabilidad de ocupar la Cátedra de Anatomía Patológica, de tradición tan prestigiosa en la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, en donde además del Prof. Diego Ribas Mujal habían ejercido su magisterio los Profesores Julio García Sánchez-Lucas, Ángel Ferrer y Cagigal, Carlos Calleja Borja-Tarrius, Gil Saltor Lavall y como primer Catedrático Santiago Ramón y Cajal.

En la labor que ilusionadamente iniciamos, nos propusimos dos objetivos fundamentales: *1)* modernizar el Servicio de Anatomía Patológica y ubicarlo en las dependencias físicas del Hospital Clínico, y *2)* desarrollar unos programas de investigación y de docencia capaces de competir internacionalmente.

En el Hospital Clínico hemos debido enfrentarnos a la ardua tarea de crear un Servicio de Anatomía Patológica en consonancia con el nivel de la institución, estructurado sobre la base de patólogos expertos en las diferentes especialidades clínicas, tecnológicamente puntero, y para ello necesariamente unificado. La dificultad en la consecución de este objetivo, que es hoy en día toda una realidad, en fase muy avanzada de cumplimiento, radicaba en que debía llevarse a cabo en un momento de transición en el que, a pesar de los importantes logros alcanzados por el plan de reestructuración funcional del Hospital Clínico, éste se encontraba en parte todavía bajo la influencia organizativa de las antiguas Clínicas adscritas a Cátedras, manteniendo

minilaboratorios diagnósticos independientes, entre los que se encontraban varios, y hubo un momento en que muchos, de Anatomía Patológica.

En la Facultad de Medicina ha sido necesario implementar toda una nueva normativa de profesorado y unos programas docentes y de investigación, los cuales hemos logrado llevar adelante de modo constructivo, en unos años de reforma acelerada de las estructuras universitarias, en los que el elemento más constantemente invariable ha sido el estado de permanente cambio.

En esta labor integradora y de renovación quiero especialmente agradecer la dedicación, esfuerzo y competencia de los doctores Antonio Palacín Forgue, Antonio Rives Ferriol y José Antonio Bombí Latorre, Profesores Titulares de Anatomía Patológica, quienes desde el primer día me han prestado su colaboración incondicional de manera inteligente, generosa, e ininterrumpida. La de los doctores Ramón Faus Pascuchi (q.e.p.d.), Manuel Márquez Ramírez y Miguel Bruguera Cortada, este último Profesor Titular, que han aportado su valiosa experiencia clínica a campos anatomopatológicos concretos. Igualmente la savia joven revitalizadora de quienes progresivamente se fueron incorporando al equipo, Profesores Titulares Teresa Ribalta Farrés y Elías Campo Güerri, así como los doctores José Ramírez Ruz, Manel Solé Arqués, Jaume Ordi Majá, Llucia Alós Hernández, Carme Mallofré Gómez y Pedro Fernández Ruiz. También la colaboración temporal que nos prestaron los doctores Carlos Llebaría Puig, Enric Condom Mundó, Olga Ferrer Roca y Jaime Prat Díaz de Losada, los dos últimos Catedráticos de Anatomía Patológica en las Universidades de La Laguna y Autónoma de Barcelona (Hospital de Sant Pau) respectivamente.

El trabajo de este grupo no hubiera podido dar sus frutos sin las siempre generosas aportaciones y estímulos del Personal Técnico del propio Servicio, de los numerosos Grupos Docentes y de Investigación de la Facultad de Medicina, del Departamento de Biología Celular y Anatomía Patológica, Decanato, División de Ciencias de la Salud y de los diferentes Servicios Asistenciales del Hospital Clínico, la Subdivisión de Laboratorios, así como de los equipos de Dirección Médica y Gerencia.

Finalmente, pero no por ello de modo menos efusivo, quiero agradecer muy profundamente los valiosos consejos que en más de una ocasión he recibido de los Profesores José Traserra Parareda, José M.ª Gil Vernet, Domingo Ruano Gil y Santiago Vidal Sivilla, así como también de mi buen amigo y paisano el Dr. Joaquín Tornos Solano, secretario de esta Real Academia.

* * *

Dentro del protocolo de este acto existe la noble costumbre de hacer la semblanza del predecesor en la Real Academia. En mi caso, me toca ocupar la vacante que ha dejado el Prof. Lorenzo Galindo Merino, con quien me unió una larga y sincera amistad, y por quien siempre he sentido una gran admiración y profundo respeto tanto humano como profesional. Dado lo sobresaliente de su personalidad y lo extenso de su obra, no podré aquí más que destacar algunos de los aspectos más notorios de su recia figura y de la trascendente labor que él realizó.

Nació Lorenzo Galindo en el año 1921, en Barcelona. Aquí cursó los estudios de Medicina y Cirugía, licenciándose en 1947 por la Universidad de Barcelona. Ese mismo año se traslada a Puerto Rico donde continúa su formación de posgraduado en la Escuela de Medicina de la Universidad de San Juan. Allí, junto al Profesor Enrique Koppish, surge su vocación por la Anatomía Patológica, la cual terminará cristalizando de modo entusiasta al ser becado para trabajar con el Profesor Thomas Peery, en el Departamento de Patología del Hospital de la Universidad George Washington, en Washington D.C., Estados Unidos. Vuelto a Puerto Rico, su inteligencia y dedicación le llevan a ser nombrado Profesor de Anatomía Patológica en la Escuela de Medicina de San Juan, cargo que ocupa desde 1962 a 1969.

Como consecuencia del impacto de los cursos de Anatomía Patológica que Galindo, conjuntamente con el Prof. Victor Arean, de la Florida, dirigió en Barcelona, concretamente en la Clínica Médica Universitaria del Prof. Agustín Pedro Pons, en los años 1964, 1965, 1966 y 1968, Lorenzo Galindo es nombrado, en el año 1969, Profesor de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, y en 1971 Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. A partir de ese momento se inicia un gran cambio y centralización en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Sant Pau, el cual recibe un impulso tal que se convierte en un auténtico ejemplo de modernidad.

Por otra parte, Lorenzo Galindo con su recia y carismática personalidad imprime un nuevo rumbo a la División Española de la Academia Internacional de Patología. Como Presidente de la misma, desarrolla durante largos años una labor insuperable de organización de cursos y seminarios anatomopatológicos, en colaboración con la Academia de Ciencias Médicas de Cataluña y Baleares, haciendo desfilar por Barcelona a los más destacados maestros mundiales de la Anatomía Patológica.

Estos cursos, que atraían multitudinariamente a anatomopatólogos de toda España, son los que quizá más decisivamente contribuyeron a operar un giro radical de modernización en nuestra especialidad. Asimismo, ellos hicieron que todos los anatomopatólogos españoles, directa o indirectamente, nos sintiéramos discípulos suyos, y el que todos tengamos ante él una permanente deuda profesional de gratitud,

testimoniada en el Memorial Anatomopatológico Lorenzo Galindo, celebrado anualmente en su honor.

Desde el punto de vista de las aportaciones científicas, además de diferentes aportaciones, principalmente sobre patología autópsica (c, d, e), destacó en Galindo su especial entusiasmo por los grandes trabajos que aglutinaban la colaboración de centros y especialistas. Es de resaltar particularmente su enorme labor recopiladora con motivo de la Ponencia del VIII Congreso de la Sociedad Española de Anatomía Patológica, celebrado en Tenerife en 1977, que versó sobre "Patología Geográfica del Cáncer en España". Para realizar este trabajo, publicado en un suplemento especial de la revista "Patología" (f), consiguió coordinar la participación activa de 41 Centros Hospitalarios de 22 provincias diferentes, y un total de 359 patólogos. De este modo se aportaba, por primera vez, una información detallada y precisa sobre la frecuencia relativa del cáncer en España, fundamentada en el estudio de 81.000 biopsias y piezas quirúrgicas, así como de 2.336 autopsias, todo ello de pacientes cancerosos.

Su discurso de ingreso en esta Real Academia, leído el 19 de junio de 1983, que versó sobre el tema "Anatomía Patológica: tributo a nuestro pasado, mención del presente e ilusión de futuro", sintetiza lo que fue el ideal de su vida y el quehacer de su obra. En su respuesta al recipiendario, con mucho acierto afirmaba en aquel acto el Dr. Llauradó: "cuando se habla de la Anatomía Patológica española contemporánea hay que diferenciar muy bien entre antes y después del Dr. Galindo".

Junto a Galindo se formaron un gran número de excelentes profesionales de la Anatomía Patológica. De un especial afecto e intimidad con el maestro gozaron, entre otros, los Doctores Manel Guix, Ferran Algaba, Vicens Romagosa, Pilar de las Heras, Josep M.ª Corominas y Carlos Cordon-Cardo.

En julio de 1984, por motivos familiares, vuelve Galindo a Puerto Rico, donde es de nuevo Profesor de Anatomía Patológica en la Escuela de Medicina de San Juan. Su estancia allí en esta ocasión sería breve. En 1986 retorna a Barcelona, lo cual coincide con el inicio de la enfermedad que ya no le dejaría. La mente de Lorenzo Galindo, exquisitamente preparada para un disecante análisis anatomopatológico, ve claro su destino. Sin embargo, su fortaleza de espíritu le mantiene en actividad, siendo un ejemplo de profesionalidad y vocación anatomopatológica hasta su último momento, falleciendo el 27 de marzo de 1989.

Su viuda Purificación, sus hijos, sus discípulos directos, y todo ese gran número de patólogos y amigos que aprecian sentidamente la obra y el magisterio del Prof. Galindo, pueden contar con mis esfuerzos en honrar su memoria y por cubrir dignamente la vacante que él ha dejado.

CARCINOGÉNESIS QUÍMICA Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER

INTRODUCCIÓN

El cáncer ha venido siendo durante las últimas décadas la segunda causa más frecuente de muerte en occidente, correspondiéndole una cuota de mortalidad de hasta el 22 % (1). Sin embargo, con el rápido descenso, que ha comenzado a observarse en años recientes, en la mortalidad por las enfermedades cardiovasculares, a las que corresponde la primera causa de muerte, es previsible que para el año 2000 el cáncer se convierta en la primera causa de muerte de la población occidental. De hecho el cáncer es ya la causa líder de mortalidad entre las mujeres de los Estados Unidos (2).

Bajo el término cáncer se engloban hoy en día más de 100 enfermedades neoplásicas diferentes, cuyas incidencias varían considerablemente según la geografía. En los países occidentales las formas más frecuentes son bastante similares, si bien existen ciertas diferencias. En España, según datos que hemos adaptado del Instituto Nacional de Estadística, las formas más frecuentes de muerte por cáncer, por orden de mayor a menor, son las siguientes. En varones: pulmón, estómago, próstata, colon y recto, vejiga, laringe, esófago, leucemia, páncreas e hígado. En mujeres: mama, estómago, colon y recto, útero, pulmón, leucemia, páncreas, hígado, vejiga y esófago (3).

El conocimiento de que el cáncer es principalmente debido a la acción de factores exógenos, que modifican de manera precisa y reproducible mecanismos celulares endógenos, mediante la activación de oncogenes (bien por mutación, inserción vírica, translocación o amplificación) y la inhibición de antioncogenes (por mutación o deleción), ha supuesto una de las conquistas científicas más importantes de las tres últimas décadas, situando a la Medicina en el umbral de poder acceder de manera real a la prevención de una importante mayoría de tumores malignos (4, 5).

Datos epidemiológicos recientes indican que aproximadamente entre un 75 % y un 80 % de los cánceres humanos están relacionados con la exposición a carcinógenos químicos (6), hasta un 15 % con virus oncógenos (7), y sobre un 3 % con radiaciones (8). En el resto, el componente hereditario es probablemente el fundamental, sin poder descartar la participación de causas de origen todavía desconocido.

Para entender la carcinogénesis química y poder establecer pautas profilácticas eficaces es necesario tener en cuenta dos categorías diferentes de substancias: los iniciadores y los promotores. Los iniciadores son mutágenos y además carcinógenos, capaces por sí solos de producir cáncer, siempre y cuando la exposición a los mismos sea por encima de la dosis umbral. Sin embargo, en los casos en que la exposición al iniciador es a dosis subumbral, para que se desarrolle cáncer se requiere de la intervención subsecuente de un promotor. Los promotores no son mutágenos, ni tampoco carcinógenos por sí solos, pero es precisamente la exposición repetida a los

mismos la que determina la expresión fenotípica de la mutación genómica previa provocada por el iniciador, resultando en la aparición del cáncer (9).

Hoy en día se conocen más de 1.000 substancias químicas diferentes, capaces de producir cáncer, tanto experimentalmente como toda una serie de ellas en el hombre (10). Debido a su magnitud, aquí nos ocuparemos únicamente de aquellas que tienen relación con las formas principales de cáncer humano.

Según cálculos recientes, entre un 20-40 % de las muertes humanas por cáncer están en relación con iniciadores y promotores procedentes del tabaco (11), un 25-30 % con factores carcinogénicos asociados a la dieta (12), otro 25-30 % con el efecto promotor de estímulos hormonales (2). Entre un 5-8 % se han visto asociados a actividades ocupacionales o industriales y un 2-3 % se consideran de causa yatrogénica (12).

CÁNCERES RELACIONADOS CON EL TABACO

La existencia de una relación positiva causa-efecto entre tabaco y cáncer no solamente está bien establecida y es incontrovertible, sino que es probablemente el tema más profundamente investigado en toda la historia de la medicina (12).

Fumar cigarrillos y la exposición al tabaco en general no es solamente la principal causa de cáncer de pulmón, sino también de cáncer de laringe, cavidad oral y esófago, así como del desarrollo de cánceres de vejiga urinaria, páncreas y riñón. Una asociación menor entre fumar y cáncer del cuello uterino también ha sido observada (2, 13).

Los carcinógenos del humo del cigarrillo además de ser inhalados son también disueltos en la saliva, llegando con ella al intestino donde son absorbidos, pasando seguidamente a través del hígado a la circulación sistémica. Allí terminan ejerciendo su acción en los órganos por los que muestran un tropismo especial.

Diferentes estudios han demostrado en el humo del tabaco más de 3.800 substancias químicas diferentes, numerosas de las cuales son potentes carcinógenos (14). Entre éstos se encuentran hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, y aminas aromáticas. Otros compuestos son promotores de la carcinogénesis, como ciertos derivados del fenol. También se detectan varios elementos radiactivos contaminantes, entre ellos el polonio^{210}.

Cáncer de pulmón

El incremento continuo, desde el año 1900 hasta prácticamente el momento presente, en el consumo de tabaco, debido a la generalización del hábito de fumar, ha

convertido al cáncer de pulmón, de una enfermedad rara a finales del siglo pasado, en la primera causa de muerte por cáncer en el momento presente, siendo responsable de aproximadamente un 40 % de las muertes por cáncer entre los varones de los países occidentales (13). En España su incidencia y mortalidad se ha incrementado ininterrumpidamente de modo exponencial durante las últimas décadas, siendo en el momento presente de unos 40 casos por 100.000 varones y año (3). Con respecto al sexo femenino, en Estados Unidos, donde el hábito de fumar comenzó a hacerse común entre las mujeres a partir del final de la segunda guerra mundial, el cáncer de pulmón ha sobrepasado desde 1986 al cáncer de mama como causa líder de mortalidad (15).

Estadísticamente se ha demostrado que el 90 % de los cánceres de pulmón se dan en fumadores. En numerosos estudios retrospectivos de pacientes muertos por cáncer de pulmón, se ha observado una asociación invariable de la frecuencia de este cáncer con la cuantía de lo que se fuma diariamente, la tendencia a inhalar el humo, y la duración del hábito de fumar. En comparación con los no fumadores, la media de los fumadores de cigarrillos tiene un riesgo 10 veces mayor de desarrollar cáncer de pulmón, y los fumadores de más de 40 cigarrillos por día, tienen un riesgo hasta 20 veces superior. El dejar de fumar durante diez años reduce el riesgo al nivel de los controles (16).

La exposición prolongada de animales de laboratorio a condensados del humo del cigarrillo, por procedimientos de inhalación o instilación bronquial, ha resultado en la inducción de cáncer broncopulmonar (17), morfológicamente similar al humano.

De especial importancia se ha revelado el hecho de que los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas deben ser previamente hidroxilados en la mucosa respiratoria para actuar en ella como carcinógenos (18). Los radicales hidroxilados reaccionan con el ADN, ocasionando mutaciones, entre otros, en los oncogenes myc, ras, y en el gen supresor p53 (4, 19, 20). La enzima aril-hidrocarburo-hidroxilasa, una isoenzima del citocromo P-450, cuya dotación se transmite por mecanismos hereditarios, produce específicamente la hidroxilación de los hidrocarburos aromáticos, entre ellos del benzantraceno y del benzopireno, que son los más abundantes en el humo del cigarrillo. Estudios en humanos indican que fumadores con niveles altos de aril-hidrocarburo-hidroxilasa tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de vías respiratorias, que aquellos con bajos niveles de la misma (21, 22). Se ha podido cuantificar la actividad de esta enzima, y con ello el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, midiendo la rapidez de metabolización en el organismo humano de la debrisoquina, una droga antihipertensiva (23). En la interpretación de estos resultados queda todavía algún punto de controversia, por lo que esta prueba no se ha

generalizado. Sin embargo, estos datos nos sugieren que tendrán un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón aquellos fumadores con antecedentes familiares de cáncer de vías respiratorias, por lo que es precisamente a ellos a quienes más se debe recomendar el que dejen de fumar.

Las nitrosaminas, el segundo grupo de potentes carcinógenos del humo del cigarrillo, se forman durante la combustión en la corriente de pirólisis, debido a la reacción de óxidos de nitrógeno con compuestos orgánicos aminados de la hoja del tabaco. De esta manera se producen, entre otros compuestos, nitroso-dimetilamina y nitroso-pirrolidina, así como también nitroso-nornicotina y otras nitrosaminas específicas del tabaco (24). Un dato a destacar, por su trascendencia sociocultural, es que el contenido en nitrosaminas varía considerablemente entre la corriente de humo "principal" o posterior del cigarrillo, es decir, aquella provocada por la inhalación del fumador, y la llamada corriente "secundaria" de humo, o corriente anterior, producida espontáneamente por el cigarrillo cuando se deja quemar por sí solo sin aspirarlo. En la corriente "principal" la pirólisis produce temperaturas entre 800 y 900 grados centígrados. En la corriente "secundaria" la temperatura de pirólisis es de unos 600 grados, es decir de 200 a 300 grados inferior. Estudios de Hoffmann y Brunnemann (25, 26) han demostrado, en la corriente "secundaria" o anterior, una liberación mucho mayor de nitrosaminas altamente carcinogénicas, con concentraciones entre 6 y 100 veces superiores a las de la corriente principal o posterior. Además, se ha podido ver que los fumadores inhalan más del 95 % de los óxidos de nitrógeno en la forma de óxido nítrico, el cual es relativamente poco reactivo. Sin embargo, el fumador pasivo, el que inhala el humo de la corriente anterior, recibe los óxidos de nitrógeno en la forma de dióxido de nitrógeno, el cual es un agente altamente nitrosante que forma más nitrosaminas.

Estos datos se han visto respaldados por varias observaciones epidemiológicas. Entre ellas destaca la realizada por Hirayama en el Japón (27), país con viviendas tradicionalmente pequeñas en las que el humo queda muy concentrado, habiéndose podido ver, entre mujeres amas de casa no fumadoras, que aquellas con maridos fumadores tienen una incidencia de cáncer de pulmón significativamente mayor que las que sus cónyuges no fuman.

En todos estos estudios se han basado las decisiones tomadas recientemente por gobiernos responsables que, siendo consecuentes con los avances de la ciencia médica, no han dudado en establecer la prohibición de fumar en locales públicos, y en garantizar el derecho de aquellos ciudadanos, que por razones de salud así lo desean, a vivir en atmósferas libres de humo de cigarrillo.

Cáncer de laringe

Según datos recogidos por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer en Lyon (Francia), España con una tasa de 15 casos por 100.000 varones y año es el cuarto país del mundo con mayor incidencia de cáncer laríngeo, siendo solamente precedido por Francia, Italia y Brasil (28), países todos ellos en los que tradicionalmente se ha fumado tabaco negro. El humo del cigarrillo negro, especialmente sin filtro, tiene un contenido mucho mayor en residuos alcalinos alquitranados, siendo por ello más irritante e inhalándose menos profundamente (14). Además sus partículas micelares, en las que residen los carcinógenos, son de mayor tamaño, midiendo hasta 1,3 micras, por lo que precipitan en planos superiores, haciéndolo principalmente en la supraglotis donde producen el cáncer. Por el contrario, el humo del cigarrillo rubio y con filtro produce principalmente cáncer de pulmón, ya que su contenido en alquitrán es menor y menos irritante, siendo inhalado más profundamente. Sus partículas micelares son más pequeñas, miden hasta 0,8 micras y precipitan a nivel bronquial. Cuando el tabaco rubio produce cáncer de laringe, éste se localiza en cuerda vocal. El fumador de pipa desarrolla principalmente cáncer de la cavidad oral, ya que es aquí donde precipitan las micelas, al no ser inhalado el humo.

El alcohol está asociado sinergísticamente con el tabaco en la producción de cáncer de vías aerodigestivas altas (29). El alcohol facilitaría la disolución y la absorción local más rápida de los carcinógenos existentes en el humo del cigarrillo. Recientemente se han implicado también a los virus del papiloma humano en el cáncer de laringe (30). Su acción sería por un mecanismo similar al que se postula para el cáncer del cuello uterino. La sumación de los efectos de estos virus más los de los carcinógenos del cigarrillo serían los causantes de la transformación neoplásica. El efecto sinergístico de carcinógenos químicos y virus oncógenos fue propuesto por primera vez por el investigador catalán Francisco Durán Reynals en 1957 (31).

Cáncer de vejiga urinaria

El cáncer de la vejiga urinaria, con una incidencia de 21 casos por 100.000 varones y año, es en nuestro país la cuarta forma más frecuente de cáncer en el varón y conjuntamente con el cáncer de laringe la quinta forma más frecuente de mortalidad por cáncer (3).

El cáncer de la vejiga urinaria está estrechamente relacionado con las aminas aromáticas. De ellas la más selectivamente activa es la beta-naftilamina. Esta subs-

tancia se observó que era el principal responsable de cánceres de vejiga urinaria que aparecieron a finales del siglo pasado en trabajadores de la industria de anilinas en Alemania (32). Sin embargo, la exposición a colorantes del tipo de las anilinas no puede explicar, ni mucho menos, la elevada incidencia de cáncer de vejiga urinaria observada en numerosos países, entre ellos el nuestro, donde la industria de colorantes está circunscrita a zonas muy concretas. Tampoco se explica por otros factores, como ciclamatos, sacarina, derivados del triptófano, o bilharziasis, que aunque relacionados con el cáncer de vejiga se ha visto que no son auténticos carcinógenos, sino promotores de la carcinogénesis urinaria (33).

Estudios epidemiológicos han asociado claramente desde hace una serie de años el hábito de fumar, especialmente tabaco negro, con la aparición del cáncer de vejiga (34). Igualmente se han encontrado cantidades considerables de beta-naftilamina en el humo del tabaco (35), habiéndose observado que su contenido en el tabaco negro es el doble que en el tabaco rubio (36). Su formación parece ser el resultado de la unión de anillos cíclicos hidrocarbonados con aminas que se encuentran en la hoja del tabaco, siendo la alta temperatura de la pirólisis la causa de esta reacción.

Para entender por qué ciertos fumadores desarrollan cáncer de vejiga urinaria y otros por el contrario cáncer de vías respiratorias, es necesario considerar la existencia de una amplia gama de posibles variaciones individuales en la activación metabólica de los diferentes carcinógenos. Las aminas aromáticas son hidroxiladas mediante oxidasas de tipo mixto y seguidamente detoxificadas en el hígado por sulfatasas y por la beta-glucuronil-transferasa, pasando una vez inactivadas a la sangre (37) para ser eliminadas por la orina. Sin embargo, al ser el pH de la orina mucho más adecuado que el de la sangre para activar a la enzima beta-glucuronidasa, ésta separa el ácido beta-glucurónico de la beta-naftilhidroxilamina, que actúa sobre el urotelio, causando la transformación neoplásica por reacción con el ADN, si no es rápidamente inactivada.

Recientemente se ha visto que el sistema enzimático de la acetiltransferasa es el responsable de esta inactivación vía degradación metabólica. Esta enzima está genéticamente regulada y las personas pueden ser clasificadas en acetiladores lentos y rápidos, dependiendo de si son homozigotos o no para un gen recesivo. Existe evidencia de que los "acetiladores lentos", es decir los que degradan lentamente la beta-naftilhidroxilamina, son los que tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer de vejiga urinaria (38), debiéndose extremar en ellos las medidas de prevención.

Con respecto a esta prevención, toda una serie de estudios experimentales y de datos epidemiológicos contrastados en diferentes países indican que la vitamina A y los retinoides, así como sus precursores en la dieta los beta-carotenos, tienen un

efecto protector sobre el desarrollo de cánceres en diferentes órganos. Varones cuyo consumo de vitamina A era superior a la media mostraban una incidencia de cáncer de pulmón y de vejiga urinaria menos de la mitad que aquéllos cuyo consumo de vitamina A estaba por debajo de la media (39). Datos similares han sido también publicados respecto a cánceres de otros órganos (40).

La base fisiológica de esta protección, que ha sido uno de los orígenes de las modernas estrategias de la quimioprevención del cáncer, se fundamenta en que una de las funciones principales de la vitamina A es el control de la diferenciación celular, cuya pérdida es una de las características biológicas del cáncer.

En resumen, el fumar cigarrillos ha sido identificado como la principal causa evitable de mortalidad por cáncer. La trascendencia de las posibilidades preventivas es tal, que se ha calculado que entre la población de los Estados Unidos, solamente en el año 1984, el fumar cigarrillos fue responsable de la pérdida global de cerca de un millón de años de vida humana (41). Ello extrapolado a España, que es el segundo país de la Comunidad Económica Europea con mayor consumo de cigarrillos, implica una pérdida anual de cien mil años de vida humana, y para Cataluña de unos veinte mil años.

El tabaco, la droga más devastadora de todas las conocidas, es una planta de procedencia americana, que históricamente fue traída a Europa con Cristobal Colón (42) en relación con su viaje del descubrimiento, y por tanto verosímilmente introducida por primera vez a través del Puerto de Barcelona, ahora hace 500 años. Por ello Barcelona y Cataluña están especialmente llamadas, en el momento actual, a ser pioneras en España y en Europa de las modernas campañas, asimismo de procedencia americana, que tanto éxito están teniendo en la concienciación de las personas sobre las consecuencias letales que conlleva el hábito de fumar.

En este sentido, resulta verdaderamente ejemplar la labor ininterrumpida y persistente de sensibilización frente a los riesgos del tabaco, que promociona la Conselleria de Sanitat de la Generalitat de Catalunya (43, 44), la cual fue iniciada hace ya más de una década, por el en aquel entonces titular de dicha Conselleria Prof. Laporte, miembro Numerario de esta Real Academia.

CÁNCERES RELACIONADOS CON LA DIETA

Numerosos estudios epidemiológicos evidencian que toda una serie de factores dietéticos son determinantes clave en la aparición de un importante número de cánceres humanos.

Especialmente demostrativos han resultado los estudios basados en la emigración de ciertos grupos de población, los cuales, habiendo adoptado los hábitos alimentarios y culinarios del país de adopción, dejan de desarrollar los cánceres propios de la población del país de origen, presentando por contrapartida, aquellas formas de cáncer que son características del nuevo país en que habitan (45).

Así, en Japón son muy altas las incidencias de cánceres gástrico, hepático y esofágico, y por el contrario comparativamente muy bajas las de cáncer de colon, próstata y mama. Sin embargo, entre la población japonesa emigrada a Hawai se ha visto que disminuyen progresivamente los cánceres gástrico, hepático y esofágico y se incrementan paulatinamente los de colon, próstata y mama, hasta prácticamente igualar en las sucesivas generaciones la incidencia de estos cánceres tal como se observa en los blancos americanos (45).

Igualmente numerosos datos de carcinogénesis experimental indican que los principales cánceres del tracto digestivo, tales como estómago, esófago, colon y recto e hígado, están causalmente relacionados con factores dietéticos y nutricionales, o con sus contaminantes. Los cánceres de próstata, mama, endometrio y ovario están asimismo relacionados con la dieta, pero modulados por influencias hormonales (46).

Cáncer de estómago

La más alta incidencia de cáncer gástrico corresponde a Japón, con cifras de mortalidad, de más de 40 por 100.000 habitantes y año, siendo la incidencia también muy elevada en países sudamericanos como Chile y Colombia (47). En nuestro país, como en la práctica totalidad de los países occidentales, aunque con incidencias menores, el cáncer gástrico ha sido hasta la década de los años sesenta la forma más frecuente de cáncer. Sin embargo, desde entonces su incidencia ha ido disminuyendo continuamente hasta el momento actual, en que su prevalencia se aproxima a la del cáncer colo-rectal, incluso con tendencia a ser inferior (3).

Toda una amplia serie de investigaciones apuntan hacia las nitrosamidas y compuestos afines como los más plausibles agentes causales del cáncer gástrico. Las nitrosamidas, y las químicamente relacionadas nitrosaminas, son un grupo de potentes carcinógenos de los cuales se conocen más de 100 variedades diferentes. Estas substancias tienen la importante particularidad de que pueden sintetizarse espontáneamente en el estómago a partir de la reacción química entre nitritos y aminas o ureas, que es catalizada por el ácido clorhídrico gástrico (48). Su síntesis en el intestino a pH neutro es debida a la capacidad catalizadora de esta reacción por las bacterias intestinales, entre ellas la *Escherichia coli* (49).

La saliva humana contiene nitrato, parte del cual es reducido a nitrito por las bacterias de la cavidad oral (50). En los medios rurales, los nitritos ingeridos proceden principalmente de los nitratos que se emplean en el campo como fertilizantes, los cuales, por la acción de las bacterias nitrificantes del terreno, son reducidos a nitritos, los que a su vez son arrastrados por las aguas de lluvia, pasando a los pozos y fuentes, y de este modo al agua de bebida y de cocción. En Chile la alta incidencia de cáncer gástrico se correlaciona con el uso del nitrato como fertilizante. Por el contrario en países como Estados Unidos, donde se emplea el agua amoniacal como fertilizante, la incidencia de cáncer gástrico es muy inferior (48).

Por otra parte, los nitritos se emplean como conservadores de alimentos que se consumen en medios urbanos, ya que previenen el desarrollo del clostridio botulínico y de su toxina . Además, los nitritos muestran la propiedad de reducir la hemoglobina y mioglobina a metahemoglobina y metamioglobina respectivamente, que tienen un color rojo más intenso, por lo que han sido utilizados por los carniceros para prestar un color rojo más llamativo a la carne fresca, a fin de hacerla aparentemente más apetitosa (51).

En diferentes alimentos conservados con nitritos, tales como salchichas, hamburguesas, jamón, mortadela, pescados, etc., se han encontrado nitrosaminas. También se han encontrado nitrosaminas en la cerveza y en otras bebidas alcohólicas. En Alemania, en un litro de cerveza se llegaron a detectar tantas nitrosaminas como en el resto de la dieta que habitualmente consume un ciudadano alemán durante una semana. Recientemente una modificación en el proceso de desecación de la malta, evitando su contacto con aire caliente de alto contenido en óxidos de nitrógeno, ha eliminado la fuente de contaminación (51). Diversos vegetales, entre ellos las espinacas, son extraordinariamente ricos en nitratos, por la propiedad que tienen ciertas plantas de concentrarlos extrayéndolos del suelo. El gran contenido en nitratos de la dieta japonesa es debido al alto contenido en nitratos de los vegetales ingeridos (52). La población japonesa tiene en la saliva niveles de nitratos y nitritos tres veces superiores a los americanos (53).

El otro componente de la reacción, las amidas y aminas resultan ser grupos químicos integrantes de la molécula de muy numerosos compuestos orgánicos que forman parte abundante de nuestra alimentación. También durante la degradación de alimentos aparecen metilureas, guanidina, creatinina, citrulina, putrescina, etc. Estas substancias reaccionando en el estómago con nitritos, en presencia del ácido clorhídrico, dan lugar a nitrosamidas y nitrosoureas, las cuales son potentes carcinógenos "in situ", ya que no necesitan activación enzimática para reaccionar con el ADN (48). Los nitroso-aminoácidos están desprovistos de efecto carcinogénico (50).

Investigadores japoneses han observado que uno de estos compuestos, la N-metilnitro-nitrosoguanidina, es un potente carcinógeno experimental, produciendo adenocarcinoma gástrico en la rata (54). Esta substancia química ha sido detectada también en el contenido gástrico de la población japonesa. Además, su acción carcinogénica es promocionada por el cloruro de sodio (55), otro de los componentes presente en cantidades excesivas en la dieta japonesa.

La droga cimetidina, usada para reducir la secreción gástrica, es una cianoguanidina, la cual puede ser nitrosada dando lugar a nitrosocimetidina, que es un compuesto químicamente parecido a la N-metilnitro-nitrosoguanidina (56). Por ello, ha surgido la controversia sobre si una vez disminuida la secreción y elevado el pH gástrico puede producirse suficiente nitrosocimetidina, la cual según ciertos estudios no sería carcinogénica (57, 58). De todas maneras, una elevación del pH gástrico, como ocurre en la gastritis crónica atrófica, precursora del cáncer gástrico, permite la multiplicación intragástrica de bacterias intestinales, las cuales reduciendo los nitratos a nitritos incrementarían la producción de nitrosamidas y con ello el riesgo de aparición de cáncer gástrico. Sin embargo, el *Helicobacter pylori*, que recientemente se ha asociado con el cáncer de estómago (59), es nitrato-reductasa negativo.

En 1972, Mirvish y colaboradores, en la Universidad de Nebraska, EE.UU., observaron por primera vez que la vitamina C, ácido ascórbico, oxidándose a dehidroascórbico reduce los nitritos, bloqueando la formación de nitrosaminas en el tubo de ensayo (60). Seguidamente nosotros en 1974, en colaboración con Mirvish, pudimos demostrar la efectividad de este bloqueo en sistemas biológicos, tanto en experimentos de toxicidad aguda (61), como en otros de carcinogénesis (62), precisamente demostrando la inhibición de la formación intragástrica del carcinógeno nitrosopiperazina, en presencia de ácido ascórbico, a partir de nitritos y piperazina, una droga que se emplea como antihelmíntico principalmente en niños.

Numerosas investigaciones posteriores, tanto experimentales como en humanos, no solamente han confirmado la validez de estas observaciones, sino que han correlacionado el mayor consumo de frutas y vegetales frescos, principal fuente de vitamina C, con la disminución del cáncer gástrico (48), habiéndose establecido en 1 gramo el requerimiento mínimo por persona y día de vitamina C para prevenir la nitrosación, mientras que para prevenir el escorbuto solamente se requieren 50 mg por día. El mayor consumo de otras vitaminas como la A y E, así como la conservación de los alimentos cocinados en frigoríficos, enlenteciendo la nitrosación espontánea, serían otros factores adicionales relacionados con el descenso del cáncer gástrico.

Cáncer de esófago

El cáncer de esófago, además de estar relacionado con carcinógenos del humo del tabaco y con el alcohol (63), se ha asociado estrechamente con nitritos y nitrosaminas presentes en los alimentos (64). Además, se ha visto experimentalmente que toda una serie de nitrosaminas tienen un marcado tropismo oncogénico por el esófago (65).

Estudios recientes indican que el carcinoma escamoso, la forma tradicionalmente más frecuente de cáncer de esófago, está disminuyendo significativamente en los países occidentales. Por el contrario, se ha observado en los últimos años, particularmente en los Estados Unidos, un incremento en la incidencia del adenocarcinoma del esófago distal y cardias (66).

La disminución del carcinoma escamoso del esófago puede correlacionarse, del mismo modo que la disminución del cáncer gástrico, con un menor contenido en nitritos y en nitrosaminas en las dietas occidentales. Por el contrario, el incremento del adenocarcinoma del esófago distal estaría en relación con la mayor frecuencia con que se viene observando la esofagitis de reflujo en occidente. Investigaciones realizadas por nuestro grupo, motivo de la tesis doctoral de Manuel Pera, han permitido desarrollar el primer modelo experimental de adenocarcinoma del esófago distal, mediante la administración a dosis bajas de una nitrosamina con marcado esofagotropismo, la 2-6 dimetilnitrosomorfolina, y la instauración quirúrgica de un mecanismo de esofagitis de reflujo, que resulta tener un efecto co-carcinogénico cualitativo (67). De este modo hemos aportado una base que puede permitir un estudio más detallado de los mecanismos carcinogenéticos del adenocarcinoma del esófago distal, y el diseño de estrategias de prevención, tanto farmacológicas como quirúrgicas.

Cáncer de hígado

El carcinoma hepático o hepatocarcinoma se considera hoy en día principalmente debido a la interacción entre carcinógenos químicos del grupo de las aflatoxinas, los virus de las hepatitis B y C, y en menor grado con el alcohol (68, 69).

Las aflatoxinas son carcinógenos químicos naturales cuya estructura es la de hidrocarburos aromáticos heterocíclicos, que aparecen en el medio ambiente como resultado de la actividad metabólica del hongo *Aspergillus flavus,* el cual crece preferentemente sobre cereales húmedos y otros productos orgánicos no desecados adecuadamente. Por ello, las condiciones óptimas para su formación y desarrollo se dan en las zonas tropicales, donde existe una alta temperatura y un elevado grado de hu-

medad, así como un bajo nivel higiénico y tecnológico en la conservación de alimentos (70). No obstante, en los países occidentales se detectan también en ocasiones aflatoxinas, particularmente en las superficies de quesos y otros alimentos enmohecidos, o incluso en semillas mal desecadas como las de cacahuete o girasol.

La aflatoxina B_1 es uno de los carcinógenos más potentes conocidos en la actualidad, siendo experimentalmente evidente su efecto a dosis de microgramo por kilogramo de peso, induciendo hepatocarcinomas en la rata, sin necesidad de la interacción de otros factores (71). Las aflatoxinas se han podido encontrar en la dieta de diferentes tribus de África central, en cuya población se da la más alta incidencia de hepatocarcinomas. Incluso se ha podido establecer una buena correlación entre el porcentaje de contaminación de diferentes muestras de alimentos y la incidencia relativa de hepatocarcinomas en diferentes tribus (72). Por ello en la actualidad se considera a las aflatoxinas como el principal carcinógeno químico en relación con el cáncer de hígado en los países tropicales. Muy recientemente, en pacientes africanos con hepatocarcinoma se ha detectado una mutación específica en el antioncogén p53 causada por aflatoxinas (20). Sin embargo, es precisamente en los países tropicales donde existe una mayor infección epidémica por el virus de la hepatitis B (68), por lo que hoy en día se postula que las aflatoxinas actuarían como iniciador y el virus de la hepatitis B como promotor de la hepatocarcinogénesis. En los países occidentales el virus de la hepatitis C sería el principal promotor de la carcinogénesis hepática.

Medidas encaminadas a una mejor preservación de los alimentos, evitando su conservación en condiciones húmedas, y con ello la proliferación del hongo *Aspergillus flavus,* así como por otra parte la vacunación contra el virus de la hepatitis B, y probablemente en el futuro contra el virus de la hepatitis C, deberían disminuir muy considerablemente la incidencia de hepatocarcinoma.

Cáncer colo-rectal

Al cáncer colo-rectal corresponden, respectivamente en la mujer y en el varón, la tercera y cuarta forma más frecuentes de mortalidad por cáncer en nuestro medio (3). Estudios epidemiológicos indican que precisamente los países con mayor consumo de carne y de grasas animales, como Estados Unidos, Nueva Zelanda y Canadá, son los que tienen la más alta incidencia y mortalidad por cáncer de colon (73).

La utilización cada vez más frecuente de pruebas de carcinogenicidad, precedidas generalmente de tests rápidos de mutagenicidad, ha permitido la identificación durante los últimos años de toda una variedad de substancias carcinogénicas en los productos de nuestra dieta (33, 74, 75). Entre ellas se encuentran toda una serie de

carcinógenos naturales, como algunos taninos hallados en tes de hierbas, hidrazinas encontradas en setas comestibles, safrol detectado en especias como el pimentón. También productos químicos sintéticos como el dimetilaminoazobenceno, generalmente conocido como "amarillo de manteca", que fue utilizado para prestar color más amarillo a mantequillas y margarinas, o como el AF-2, un nitrofurano que demostró ser carcinogénico, después de haberse permitido su uso en Japón como preservador de alimentos.

De especial interés han resultado ser las investigaciones sobre productos de la pirólisis formados durante el cocinado de alimentos, que llevaron a Lijinsky y Shubik a la identificación de hidrocarburos aromáticos policíclicos en carnes asadas a la brasa (76). Más recientemente, Sugimura y colaboradores en el Instituto Nacional del Cáncer en Japón, han identificado toda una serie de aminas heterocíclicas mutagénicas, del grupo de las imidazoquinolinas o relacionados, obtenidas del asado de carnes y de pescados, así como también de los pirolizados de triptófano, ácido glutámico y semillas de soja. Estos productos suministrados crónicamente en la dieta a ratas inducen cánceres de colon, entre otros tumores, teniendo la propiedad de activar el oncogén Ha-ras (77).

Las importantes implicaciones prácticas de estos experimentos no deben repercutir en una disminución del contenido proteico de nuestra alimentación. Dichos carcinógenos se encuentran en los asados de carnes y de pescados y en la pirólisis de semillas vegetales, como la soja, a dosis mínimas y subumbrales desde el punto de vista de la carcinogenicidad, actuando únicamente como iniciadores. Su efecto carcinogénico final dependerá de la presencia de promotores en la dieta y de su cuantía.

En este sentido desempeñan un papel decisivo algunos de los ácidos biliares secundarios, entre ellos el litocólico y el tauro-deoxicólico, ya que se ha visto experimentalmente que tienen un efecto promotor de la carcinogénesis intestinal (78). La formación de dichos ácidos biliares secundarios está potenciada por la acción de bacterias intestinales anaerobias a partir de los ácidos biliares primarios. Igualmente se ha observado, tanto en animales de laboratorio como en el hombre, que las dietas ricas en grasa estimulan la elevación total de los ácidos biliares en el contenido fecal, causando secundariamente un efecto promotor de la carcinogénesis intestinal (78). En pacientes con cáncer colo-rectal, el contenido total de ácidos biliares en las heces es el doble que en los controles sanos, habiéndose observado un contenido intermedio en pacientes con pólipos adenomatosos (79).

En conclusión las dietas con bajo contenido en grasa protegen de los mecanismos que desencadenan la carcinogénesis intestinal. Igualmente, se ha comprobado, que las dietas ricas en residuos de fibras vegetales ejercen un efecto protector sobre

la influencia de los ácidos biliares en la carcinogénesis intestinal, probablemente dificultando que entren en contacto con la pared intestinal y reduciendo con ello el riesgo de cáncer de colon (80, 81). Muy recientemente se le ha adscrito a la aspirina un efecto protector en el cáncer de colon (82).

CÁNCERES RELACIONADOS CON HORMONAS

Una sólida evidencia epidemiológica y también experimental indica que factores dietéticos, similares a los expuestos, siendo modulados por estímulos hormonales específicos de cada órgano diana, influyen en el desarrollo de los cánceres de próstata, mama, endometrio y ovario (83, 46).

Este grupo de neoplasias comprende aproximadamente un tercio de los cánceres que aparecen cada año de nuevo en la población de los países occidentales (2). Si bien los posibles carcinógenos iniciadores, supuestamente presentes en la dieta, están en gran parte por aclarar, en el momento presente conocemos ya lo suficiente sobre la influencia promotora de los estímulos hormonales, como para poder iniciar las primeras estrategias de prevención (83).

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata, con una mortalidad aproximada de 12 casos por 100.000 habitantes y año, es en el momento actual la tercera forma más frecuente de muerte por cáncer entre los varones de nuestro país (3). Teniendo en cuenta el continuo descenso en la mortalidad por cáncer de estómago y la previsible disminución en la mortalidad por cáncer de pulmón, una vez que surtan efecto las campañas antitabaco, resulta razonable predecir que para comienzos del año 2000 el cáncer de próstata se puede convertir en la primera causa de muerte por cáncer en el varón.

La mayoría de los modelos conocidos de inducción experimental de adenocarcinoma prostático requieren andrógenos. Varios carcinógenos químicos inducen adenocarcinoma prostático experimental mediante estimulación de la proliferación celular con testosterona (84). Además, la administración secuencial de un estrógeno incrementa la respuesta tumoral. En el perro, el único animal que conjuntamente con el hombre muestra una elevada incidencia espontánea de carcinoma prostático, los estrógenos estimulan el crecimiento de la próstata causado por los andrógenos, al

aumentar el contenido en receptores de andrógenos (2). En el hombre existen también algunos datos epidemiológicos que apoyan esta sumación de efectos de andrógenos y estrógenos.

La testosterona, después de ser convertida a dehidrotestosterona regula la actividad mitótica de la próstata. Por ello el carcinoma de próstata se desarrolla principalmente en la porción externa de la glándula, ya que es precisamente la más sensible a la acción de los andrógenos (85).

Son los negros americanos quienes tienen la más alta incidencia de carcinoma prostático en el mundo, duplicando a la de los blancos en dicho país, mientras que los japoneses son los que tienen la más baja (28). Se ha podido comprobar que los niveles de testosterona y estrógenos en el suero de los negros americanos son lo suficientemente más altos que en los blancos, como para explicar la incidencia doble de cáncer de próstata entre el grupo de población de raza negra (86). Por otra parte, la baja incidencia en los japoneses quizá pueda ser explicada por diferencias en el metabolismo de los andrógenos. Por todo ello, se están intentando desarrollar varias familias de drogas que bloquean la actividad de la testosterona en la próstata, como posibles agentes quimiopreventivos del cáncer de próstata (2).

Cánceres de endometrio y ovario

El cáncer de endometrio está en relación con una exposición acumulativa a los estrógenos en la ausencia de progestágenos. Las células endometriales se dividen en respuesta a los estrógenos, pero la presencia simultánea de progestágenos reduce o incluso elimina la actividad mitótica. Situaciones que crean una estimulación de estrógenos, no contrapuesta por progesterona, incrementan el riesgo de cáncer de endometrio, mientras que eventos que disminuyen la exposición no contrapuesta a los estrógenos lo decrecen (87). El uso del tipo combinado de contraceptivos orales reduce el riesgo del cáncer de endometrio, debido a que durante 21 días se dan dosis tanto de estrógenos como progesterona, seguido de siete días de no tratamiento (88).

La maternidad disminuye el riesgo, puesto que durante el embarazo los estrógenos se ven contrapuestos por elevados niveles de progesterona. Sin embargo, la obesidad incrementa el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres premenopáusicas, por la anovulación asociada y la deficiencia progesterónica consecuente, con niveles de estrógenos que se mantienen altos. La obesidad sigue incrementando el riesgo en la mujer posmenopáusica por el incremento asociado de producción estrogénica por el tejido adiposo a partir de los andrógenos suprarrenales (2, 89). El marcado incre-

mento en el riesgo de cáncer endometrial, que se triplica por cada 5 años que se prolonga la duración de las terapéuticas de reposición de estrógenos, es la evidencia adicional de esta relación (2).

El carcinoma de ovario se origina a partir de las células epiteliales que tapizan la superficie del ovario. El estímulo primario para la división de estas células es la ovulación. Después de cada ovulación, dichas células se dividen y multiplican para cubrir la zona rupturada de la superficie ovárica. Aquellos factores que previenen la ovulación protegen contra el desarrollo de cáncer de ovario. El embarazo y los contraceptivos orales reducen el riesgo de cáncer de ovario (90).

Cáncer de mama

El cáncer de mama es la forma más frecuente de cáncer en las mujeres occidentales. En Estados Unidos aparece en 1 de cada 10 mujeres (1) y en España se considera que en 1 de cada 25, con una incidencia que está en aumento (3).

Evidencias epidemiológicas revelan que la gestación y la lactancia protegen a la glándula mamaria del riesgo posterior de desarrollar carcinomas. Por el contrario, la nuliparidad, el aborto, la menarquía precoz, la menopausia tardía, así como las dietas ricas en grasas y la obesidad, se asocian con mayor riesgo de cáncer mamario. Adicionalmente factores hereditarios, y posiblemente también un virus transmitido, tanto por la leche materna como por las células germinales, puedan desempeñar un papel en el desarrollo del cáncer de mama (91).

Modelos experimentales de carcinogénesis química, utilizando carcinógenos potencialmente existentes a dosis subumbrales en nuestra dieta, tales como hidrocarburos aromáticos policíclicos y nitrosaminas, así como otros derivados de aminas aromáticas y nitroquinolinas, han permitido determinar que la susceptibilidad carcinogénica de la glándula mamaria depende de su grado de diferenciación en el momento de la exposición. La glándula indiferenciada de las ratas jóvenes vírgenes es la más susceptible, debido a la presencia de yemas ductales terminales altamente proliferantes. Una diferenciación completa mediante un embarazo a término hace la glándula refractaria al carcinógeno. El epitelio bien diferenciado tiene un bajo grado de proliferación, baja unión al carcinógeno y mayor eficiencia en la reparación del ADN (92). Dietas ricas en grasa son promotoras de la carcinogénesis mamaria experimental (93).

Las células de los conductos mamarios proliferan en respuesta a los estrógenos. La presencia simultánea de progesterona incrementa el ritmo de proliferación celular. La demostración más clara de que niveles elevados de estas dos hormonas

en combinación incrementan el riesgo de cáncer mamario está en que la menarquía precoz y la menopausia tardía son factores de riesgo de esta enfermedad. El riesgo de cáncer de mama se reduce en 10 a 20 % por cada año de retraso de la menarquía. Mujeres que dejan de menstruar antes de la edad de 45 años, bien naturalmente o por intervención quirúrgica, tienen la mitad de riesgo de desarrollar cáncer de mama, que las mujeres que continúan menstruando hasta la edad de 55 años o más allá. Después de la menopausia, las mujeres obesas tienen un riesgo incrementado de cáncer de mama debido a sus niveles más altos de estrógenos en suero, ya que son producidos en el tejido adiposo a partir de los andrógenos suprarrenales (2, 88).

Los contraceptivos orales inducen niveles de proliferación celular en la mama similares a los que ocurren en el ciclo menstrual normal. Por ello no están en general asociados con un incremento o con una disminución del riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, su uso muy al comienzo o muy al final de la vida reproductiva, cuando los ciclos anovulatorios son frecuentes puede incrementar el riesgo, puesto que la suma de la exposición hormonal endógena y exógena es mayor que lo que sería en caso de ciclos ovulatorios normales (2).

Experimentos recientes han demostrado que la administración de gonadotropina coriónica a ratas jóvenes vírgenes inhibe la aparición del carcinoma mamario, inducido por 7,12-dimetilbenzantraceno, imitando de este modo la protección alcanzada por la gestación a término en la mujer (92). Basándose en estos estudios, los Dres. José e Irma Russo, en los Estados Unidos, han postulado la posibilidad de administrar preventivamente gonadotropina coriónica, a grupos de mujeres con alto riesgo de desarrollar cáncer de mama, lo cual parece abrir una importante puerta de esperanza a las posibilidades de quimioprevención del carcinoma mamario. De todos modos, antes de que la utilización de este tratamiento hormonal exógeno pueda ser una realidad, será necesario profundizar en el conocimiento de las bases biológicas de la refractariedad a la carcinogénesis mamaria causada por la gonadotropina coriónica.

OTRAS CAUSAS DE CÁNCER QUÍMICO

Finalmente, hay que considerar un grupo limitado de cánceres, a los que corresponde aproximadamente entre un 7 % y como máximo un 10 % de todos los cánceres químicos, que son debidos a carcinógenos asociados con actividades ocupacionales o industriales y a tratamientos con ciertos fármacos (6).

Cánceres relacionados con actividades ocupacionales o industriales

El cáncer de escroto descrito por Pott en Inglaterra en el siglo XVIII fue el primer ejemplo de cáncer ocupacional. Hoy en día se sabe que era causado por hidrocarburos policíclicos aromáticos presentes en el hollín. En el siglo XIX aparecieron varias publicaciones sobre la asociación de diferentes tipos de cáncer con minería, fundición, colorantes y lubricantes. En la mayoría de los casos, poco, o muy tarde, se hizo en aquellos tiempos para proteger a los trabajadores, actitud que hoy en día todavía no hemos superado suficientemente (33).

Toda una serie de estudios epidemiológicos han demostrado una evidencia considerada como científicamente suficiente entre las siguientes asociaciones con cáncer: arsénico y pulmón; asbesto y pulmón o pleura; aminas aromáticas y vejiga urinaria; benzol y leucemia; bisclormetiléter y pulmón; manufactura y reparación de calzado con fosas nasales; cromo y pulmón; ebanistería y fosas nasales; minería del hierro y pulmón; alcohol isopropílico y fosas nasales; refinado de níquel y vías respiratorias; caucho y vejiga urinaria o leucemia; hollín, alquitranes y aceites con piel, pulmón, vejiga urinaria, y tracto gastrointestinal; cloruro de vinilo y angiosarcoma hepático (33, 94, 95).

Si bien en la década pasada varias publicaciones llegaron a sugerir que actividades ocupacionales podían llegar a ser la causa de hasta un 20 % de la mortalidad por cáncer, los más recientes estudios en los Estados Unidos indican que ello solamente es el caso en aproximadamente un 4 % de los cánceres, lo cual hay que atribuir al considerable progreso en las medidas de regulación y control de estos factores de riesgo, debido a la colaboración entre gobierno e industria (33).

Cánceres relacionados con fármacos

El tratamiento médico está fundamentalmente guiado por el célebre aforismo de Hipócrates "primero no dañar". Sin embargo, en ciertas ocasiones, la consideración de un importante beneficio contrapuesto a un riesgo relativamente menor, como en el caso de las drogas antineoplásicas, o en otras, riesgos no conocidos o insospechados aparecidos toda una serie de años más tarde, como en el caso del dietilestilbestrol, han conducido a los llamados cánceres yatrogénicos (33).

Existe suficiente evidencia epidemiológica de que los siguientes agentes químicos, utilizados en tratamientos médicos, están relacionados con cánceres de diferentes órganos y sistemas: ciclofosfamida y melfalán con vejiga urinaria y leuce-

mia; arsenicales inorgánicos con piel; azatioprina con linfoma y piel; clornafacina con vejiga urinaria; dietilestilbestrol (promotor) con vagina; estrógenos (promotores) premenopáusicos con adenoma hepático y en posmenopausia con endometrio; metoxipsoralén y luz ultravioleta con piel; fenacetina con pelvis renal (33, 94, 95, 96).

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En síntesis, los principales grupos de carcinógenos químicos humanos son los siguientes: hidrocarburos aromáticos policíclicos, nitrosaminas, aminas aromáticas, aminas heterocíclicas y aflatoxinas. La acción de los mismos puede ser modulada por el efecto promotor de determinados compuestos, entre ellos hormonas, e inhibida por otras substancias químicas, entre ellas ciertas vitaminas.

Estos carcinógenos se encuentran mayoritariamente en dos componentes de nuestro arraigado entorno socio-cultural y nutritivo-culinario, como son el tabaco y ciertos factores contenidos en la dieta, teniendo otros factores carcinogénicos una repercusión considerablemente inferior.

Por tanto, la prevención de la exposición a los carcinógenos no depende en primer lugar de regulaciones ambientales generales, a reglamentar por normas de salud pública, sino por el contrario de hábitos relacionados con opciones personales de estilo de vida, modificables en base a decisiones o actitudes individuales. Por lo cual, el principio que debe orientar las campañas públicas de prevención del cáncer debe ser primordialmente la educación de los individuos.

El riesgo global de carcinogénesis química implica un proceso con múltiples pasos sucesivos, durante períodos de tiempo que varían en la mayoría de los casos entre 15 y 20 años, en el que numerosas variables individuales tales como dosis, frecuencia y duración pueden influir en su desarrollo. Por tanto, las estrategias de prevención deben contener normas de aplicación permanente, a iniciar en todo momento y siempre lo antes posible, ya que la eliminación del agente causal en cualquiera de las fases del proceso, excepto las más tardías, puede evitar, o al menos retrasar considerablemente, la aparición del cáncer.

Sobre la base de toda la información disponible, en similaridad con lo que se ha hecho en algún país (97), se pueden proponer en nuestro medio las diez normas siguientes para la prevención del cáncer:

1

ABSTENTE LO MÁXIMO DE FUMAR, ESPECIALMENTE EN LA PROXIMIDAD DE OTRAS PERSONAS. SI PUEDES DÉJALO DEL TODO.

2

SI ERES MÉDICO, U OTRO PERSONAL SANITARIO, DA EJEMPLO DE CONSECUENCIA CON EL PROGRESO DE LA CIENCIA MÉDICA DEJANDO DE FUMAR.

3

EVITA BEBER ALCOHOL EXCESIVAMENTE.

4

MANTÉN UNA DIETA EQUILIBRADA, CONTROLANDO EL PESO CORPORAL Y LAS GRASAS EN LA ALIMENTACIÓN.

5

COME ALIMENTOS FRESCOS. LIMITA LA INGESTA DE CONSERVAS, EMBUTIDOS Y SALAZONES.

6

VARÍA LA DIETA. NO TOMES LOS MISMOS ALIMENTOS DE MODO REPETIDO Y EXCLUSIVO.

7

PRESCINDE DE LAS PARTES QUEMADAS DE LOS ALIMENTOS. DESECHA LOS ALIMENTOS ESPONTÁNEAMENTE ENMOHECIDOS.

8

INCLUYE EN LA DIETA DOSIS ÓPTIMAS DE VITAMINAS A Y C, ASÍ COMO TAMBIÉN UNA MODERADA CANTIDAD DE FIBRAS VEGETALES.

9

TEN CUIDADO EN NO TOMAR, Y SI ERES MÉDICO EN NO PRESCRIBIR, UNA MISMA MEDICACIÓN POR LARGOS PERÍODOS DE TIEMPO. VARÍALA ENTRE LAS QUE TENGAN EFECTO SIMILAR.

10

PRACTICA EJERCICIO FÍSICO HABITUALMENTE, SEGÚN LAS PROPIAS POSIBILIDADES.

La observación de estas sencillas normas, todas ellas destinadas a ser fácilmente comprendidas por la población en general, puede aminorar considerablemente, o cuando menos retrasar de modo importante, la aparición de aproximadamente un 75 % de las formas más frecuentes de cáncer que son causa de muerte en nuestro medio.

La protección ante una exposición excesiva al sol y a la luz ultravioleta, que son causa de cáncer cutáneo, el futuro desarrollo de vacunas contra virus oncógenos, así como el progreso en la biología molecular del cáncer, con un mejor conocimiento de las posibilidades para modular las influencias de los oncogenes y antioncogenes, deberán conducir en las próximas décadas a complementar la profilaxis, de lo mucho que ya se puede hacer con los conocimientos actuales, en la prevención del cáncer.

* * *

Moltes gràcies per la seva atenció.

BIBLIOGRAFÍA

(a) Ortega y Gasset J. ¿Qué es Filosofía? Colección el Arquero. Revista de Occidente S.A. Madrid, 1966.

(b) Lacarra JM. Aragón en el pasado. En: Aragón Cuatro Ensayos. Ed. Banco de Aragón. Zaragoza, 1960.

(c) Galindo L. The influence of changing sanitary and economical conditions of autopsy statistics in Puerto Rico. Proceedings of the 6th International Conference of Geographical Pathology. Paris, July 1957.

(d) Galindo L, Algaba F. Autopsy study of liver cell carcinoma in Barcelona, Spain. En: Pathology Annual. SC Sommers Ed. Appleton-Century-Crofts, New York, p. 387, 1976

(e) Echaverria RA, Arean VM, Galindo L. Hepatic tumours of long duration with eventual metastasis. Am J Clin Path 69: 624, 1978.

(f) Galindo L. (Editor). Patología Geográfica del Cáncer en España. Ponencia principal del VIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica. Tenerife. Mayo 1977. Patología, Suplemento Especial, 1981.

Carcinogénesis química y prevención del cáncer

1. Silverberg E, Boring CC, Squires TS. Cancer statistics, 1990. CA-A Cancer J for Clinicians 38: 5, 1990.
2. Henderson BE, Ross RK, Pike MC. Toward the primary prevention of cancer. Science 254: 1.131, 1991.
3. Libro Blanco de la Oncología en España. Informe para la planificación global. Ed. JIMS, Barcelona, 1988.
4. Burck KB, Liu ET, Larrick JW. Oncogenes. An introduction to the concept of cancer genes. Springer, Heidelberg, 1988.
5. Weinberg RA. Tumor Suppressor Genes. Science 254: 1.138, 1991.
6. Weisburger JH, Williams GM. Chemical carcinogenesis. En: Cancer Medicine, 2nd ed. Holland JF y Frei E III eds. Lea and Febiger, Philadelphia, p. 42, 1982.
7. Zur Hausen H. Viruses in Human Cancers. Science 254: 1.167, 1991.
8. Jablon S, Bailar JC III: The contribution of ionizing radiation to cancer mortality in de United States. Prev Med 9: 219, 1980.
9. Clayson DB. Chemical Carcinogenesis. Churchill Ltd, London, 1962.
10. Schmähl D. Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren. Ed. Cantor K.G. Aulendorf, RFA, 1970.
11. Fraumeni JF, Hoover RN, Devesa SS, Kinlen LJ. Epidemiology of Cancer. En: Cancer, principles and practice of oncology. De Vita VT et al eds. 3rd ed. Lippincot, Philadelphia, p. 196, 1989.
12. Doll R, Peto R. The causes of cancer, quantitative estimates of the avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 66: 1.191, 1981.
13. Cullen HW. Principles of Cancer Prevention: Tobacco. En: Cancer, principles and practice of oncology. De Vita VT et al eds. 3rd ed. Lippincot, Philadelphia, p. 181, 1989.
14. Chemistry and analysis of tobacco smoke. En: Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Tobacco smoking. Vol 38. IARC, Lyon, p. 83, 1986.
15. American Cancer Society: 1987 Cancer Facts and Figures. p. 9. New York. American Cancer Society, 1987.

16. Epidemiological studies of cancer in humans. 2. Cancer of the lung. En: Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Tobacco smoking. Vol 38. IARC, Lyon, p. 203, 1986.
17. Biological data relevant to the evaluation of carcinogenic risk to humans. En: Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 38. IARC, Lyon, p. 127, 1986.
18. Coon MJ, Conney AH, Estabrook RW et al. Microsomes, drug oxidations, and chemical carcinogenesis. Vols. 1 and 2. Academic Press, New York, 1980.
19. Fenoglio-Preiser CM, Willman CL. Molecular diagnostics in pathology. Willians and Wilkins, Baltimore, 1991.
20. Hollstein M, Sindransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutation in human cancers. Science 253: 49, 1991.
21. Kellermann G, Shaw CR, Luyten-Kellerman M. Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and brochogenic carcinoma. N Engl J Med 289: 934, 1973.
22. Gelboin HV. Cancer susceptibility and carcinogen metabolism. N Engl J Med 297: 384, 1977.
23. Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, et al. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. Lancet 2: 584, 1977.
24. Hoffmann D, Brunnemann KD, Adamns JD, Hecht SS. Formation and analysis of N-nitrosamines in tobacco products and their endogenous formation in tobacco consumers. En: N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Revelance to Human Cancer. Ed. O'Neill IK et al. Publication. No. 57, IARC, Lyon, p. 743, 1984.
25. Hoffmann D, Brunnemann KD, Adamns JD, Haley NJ. Indoor air pollution by tobacco smoke: Model studies on the uptake by nonsmokers. En: Indoor Air, Vol. 2, Radon, Passive Smoking, Particulates and Housing Epidemiology. Ed. Berglund B et al. Swedish Council for Building Research, Stockholm, p. 313, 1984.
26. Hoffmann D, Haley NJ, Brunnemann KD, Adamns JD, Wynder EL. Cigarette sidestream smoke: uptake by nonsmokers. Prev Med 13: 608, 1984.
27. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer; A study from Japan. Br Med J 282: 183, 1981.
28. Muir C, Waterhouse J, Mack T et al. Cancer incidence in five continents. Vol V. Publication n° 88. IARC, Lyon, 1987.
29. Tuyns AJ, Estève J, Raymond L et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC International Case-Control Study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). Int J Cancer 41: 483, 1988.
30. Kashima H, Mounts P. Tumors of the head and neck, larynx, lung and esophagus and their possible relation to HPV. En: Papillomaviruses and human disease. Ed: Syrjänen K et al. Springer, Heildelberg, p. 139, 1987.
31. Duran-Reynals F: Studies on the combined effects of chemical carcinogens, hormones and virus infection. Texas Rep Biol Med 15: 306, 1957.
32. Rehn L. Blasengeschwulste bei Anilinarbeitern. Arch Clin Chir 50: 588, 1895.
33. Pitot H. Principles of carcinogenesis: chemical. En: Cancer, principles and practice of oncology. Ed. De Vita VT et al. 3rd ed. Lippincot, Philadelphia, p. 116, 1989.
34. Cole P, Monson RR, Haning H, Friedell GH. Smoking and cancer of the lower urinary tract. N Engl J Med 284: 129, 1971.
35. Hoffmann D, Masuda Y, Wynder EI: α-naphthylamine and β-naphthylamine in cigarette smoke. Nature 221: 254, 1969.
36. Vineis P, Estève J, Terracini B. Bladder cancer and smoking in males: Types of cigarettes, age at start, effect of stopping and interaction with occupation. Int J Cancer 34: 165, 1984.

37. Mc Donald BF. Carcinogens and chemical causes (Symposium on bladder tumors). JAMA 206: 1.774, 1968.
38. Cartwright RA et al. Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: A pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. Lancet 2: 842, 1982.
39. Bjelke EA. Dietary vitamin A and human lung cancer. Int J Cancer 15: 561, 1975.
40. Willett WC, MacMahon B. Diet and Cancer-An Overview. N Engl J Med 310: 633, 1984.
41. US Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control: Smoking attributable mortality and years of potential life lost. United States, 1984. MMWR 36: 693, 1987.
42. Barry M. The influence of the U.S. tobacco industry on the health, economy, and environment of developing countries. N Engl J Med 324: 917, 1991.
43. Salleras Ll, Pardell H, Saltó E et al. Tabac. Salut Catalunya 6: 63, 1992.
44. Salleras Ll. Objectius de salut per a l'any 2000 a Catalunya. Salut Catalunya 6: 41, 1992.
45. Haenszell W. Migrant studies. En: Cancer epidemiology and prevention. Schottenfeld D and Fraumeni JF eds. Saunders, Philadelphia, p. 194, 1982.
46. Pathology of tumours in laboratory animals. Vol. 1. Tumours of the rat. 2nd ed. Turusov V and Mohr U eds. IARC, Publication nº 99. Lyon, 1990.
47. Correa P, Haenszell W. Epidemiology of gastric cancer. En: Epidemiology of cancer of the digestive tract. Correa P y Haenszell W eds. Martinus Nijhoff, La Haya, p. 59, 1982.
48. Mirvish S. The etiology of gastric cancer. Intragastric nitrosamide formation and other theories. J Natl Cancer Inst 71: 631, 1983.
49. Suzuki K and Mitsouka T. N-Nitrosamine formation by intestinal bacteria. En: O'Neill IK et al eds. N-Nitroso Compounds: Occurrence, Biological Effects and Relevance to Human Cancer. IARC, Publication nº 57. IARC, Lyon, p. 263, 1984.
50. Bartsch H, Montesano R. Relevance of nitrosamines to human cancer. Carcinogenesis 5: 1.381, 1984.
51. Preussmann R, Eisenbrand G. N-nitrosocarcinogens in the environment. En: Searle CE ed. Chemical Carcinogens, ed. 2, Vol. 2. Washington D.C. American Chemical Society, p. 829, 1984.
52. Kawabata T, Ohshima H, Uibu J, et al. Occurrence, formation and precursors of N-nitroso compounds in Japanese diet. Proceedings of the ninth international symposium of the Princess Takamatsu Cancer Research Fund. Tokyo. Japan: Univ Tokyo Press, p. 195, 1979.
53. Ishiwata H, Boriboon P, Nakamura Y et al. Studies on in vivo formation of nitroso compounds. II. Changes of nitrite and nitrate concentrations in human saliva after ingestion of vegetables on sodium nitrate. J Food Hyg Soc Jpn 16: 19, 1975.
54. Sugimura T, Kawachi T. Experimental stomach carcinogenesis. En: Lipkin M, Good RA eds. Gastrointestinal tract cancer. Plenum, New York, p. 327, 1978.
55. Tatematsu M, Takahashi M, Hananouchi M et al. Protective effect of mucin on experimental gastric cancer induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine plus sodium chloride in rats. Gann 67: 223, 1976.
56. Foster AB, Jarman M, Manson D, Schulten HR. Structure and reactivity of nitrosocimetidine. Cancer Lett 9: 47, 1980.
57. Lijinsky W. Carcinogenesis studies with nitrosocimetidine. I. En: Magee PN ed. Banbury Report 12. Nitrosamines and human cancer. Cold Spring Harbor. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, p. 397, 1982.
58. Habs M, Schmähl D. Eisenbrand G, Preussmann R. Carcinogenesis studies with N-nitrosocimetidine. Part II: Oral administration to Sprague-Dawley rats. En: Magee PN ed. Banbury Report 12. Nitrosamines and human cancer. Cold Spring Harbor. N.Y.: Cold Spring Harbor Laboratory, p. 403, 1982.

59. Parsonnet J, Friedmann GD, Vandersteen DP et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. N Engl J Med 325: 1.127, 1991.
60. Mirvish SS, Wallcave L, Eagen M, Shubik P. Ascorbate-nitrite reaction: Possible means of blocking the formation of carcinogenic N-nitroso compounds Science 177, 65, 1972.
61. Cardesa A, Mirvish SS, Haven GT, Shubik P. Inhibitory effect of ascorbic acid on the acute toxicity of dimethylamine plus nitrate in the rat. Proc Soc Exp Biol Med 145: 124, 1974.
62. Mirvish SS, Cardesa A, Wallcave L, Shubik P. Induction of mouse lung adenomas by amines or ureas plus nitrite and by N-nitroso compounds: effect of ascorbate, gallic acid, thiocyanate and caffeine. J Natl Cancer Inst 55: 633, 1975.
63. Wynder EL, Bross IJ. A study of etiological factors in cancers of the esophagus. Cancer 14: 389, 1961.
64. Yang CS. Nitrosamines and other etiological factors in the esophageal cancer in Northern China. En: Magee PN ed. Banbury Report 12. Nitrosamines and Human Cancer. Cold Spring Harbor Laboratory, p. 487, 1982.
65. Cardesa A, Ovelar MY and Mohr U. Experimental esophageal neoplasms in the rat: Histogenetic pathways and comparison with the developmental stages of cancer of the esophagus in man. En: Cancer of the Esophagus, Vol. II. Pfeiffer CJ ed. CRC Series in Gastrointestinal Disease. CRC Press, Boca Raton, Florida, p. 199, 1982.
66. Blot WJ, Devesa SS, Kneller RW, Fraumeni JF. Rising incidence of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. JAMA 265: 1.287, 1991.
67. Pera M, Cardesa A, Bombí JA et al. Influence of esophagojejunostomy on the induction of adenocarcinoma of the distal esophagus in Sprague-Dawley rats by subcutaneous injection of 2,6-Dimethylnitrosomorpholine. Cancer Res 49: 6.803, 1989.
68. Muñoz N, Linsell A. Epidemiology of primary liver cancer. En: Epidemiology of cancer of the digestive tract. Correa P y Haenszell W eds. Martinus Nijhoff, La Haya, p. 161, 1982.
69. Bruix J, Barrera JM, Calvet X et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in Spanish patients with hepatocellular carcinoma and hepatic cirrhosis. Lancet 2: 1.004, 1989.
70. Shank RC. Epidemiology of aflatoxin carcinogenesis. En: Environmental Cancer. Advances in Modern Toxicology. Vol 3. Kraybill HF, Mehlman MA eds. John Wiley and Sons, New York, p. 291, 1977.
71. Wogan GN. Mycotoxins and other naturally occurring Carcinogens. En: Environmental Cancer. Advances in Modern Toxicology. Vol. 3. Kraybill HF, Mehlman MA eds. John Wiley and Sons, New York, p. 263, 1977.
72. Alpert ME, Hutt MSR, Wogan GN et al. Association between aflatoxin content of food and hepatoma frequency in Uganda. Cancer 28: 253, 1971.
73. Haenszell W, Correa P. Epidemiology of large bowel cancer. En: Epidemiology of cancer of the digestive tract. Correa P and Haenszell W eds. Martinus Nijhoff, La Haya, p. 85, 1982.
74. Miller EC, Miller JA. Carcinogens and mutagens that may occur in foods. Cancer 58: 1.795, 1986.
75. Sugimura T. Mutagens, carcinogens and tumor promoters in our daily food. Cancer 49: 1.970, 1992.
76. Lijinsky W, Shubik P. Benzo(a)pyrene and other polynuclear hydrocarbons in charcoal-broiled meat. Science 145: 53, 1964.
77. Sugimura T. Carcinogenicity of mutagenic heterocyclic amines formed during the cooking process. Mutat Res 150: 33, 1985.
78. Reddy BS, Weisburger JH, Wynder EL. Colon cancer: bile salts as tumor promoters. En: Carcinogenesis. Vol. 2. Mechanisms of tumor promotion and cocarcinogenesis. Slaga TJ et al eds. Raven Press, New York, p. 453, 1978.
79. Reddy BS, Wynder EL. Metabolic epidemiology of colon cancer: fecal bile acids and neutral sterols in colon cancer patients and patients with adenomatous polyps. Cancer 39: 2.533, 1977.

80. Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. Cancer 28: 3, 1971.
81. Greenwald P, Lanza E, Eddy GA. Dietary fiber in the reduction of colon cancer risk. J Am Diet Assoc 9: 1.178, 1987.
82. Thun MJ, Namboodiri MM, Heath CW. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. N Engl J Med 325: 1.593, 1991.
83. Weisburger JH. Nutritional approach to cancer prevention with emphasis on vitamins, antioxidants, and carotenoids. Am J Clin Nutr 53: 226S, 1991.
84. Ito N, Shirai T. Tumours of the accessory male sex organs. En: Pathology of tumours in laboratory animals. Vol. 1. Tumours of the rat. 2nd ed. Turusov V and Mohr U eds. IARC, Publication nº 99, Lyon, 1990.
85. Huggins C. Endocrine-induced regression of cancers. (Nobel lecture). Science 156: 1.050, 1967.
86. Ross R, Bernstein L, Judd H et al. Serum testosterone levels in healthy young black and white men. J Natl Cancer Inst 76: 45, 1986.
87. Siiteri PK. Steroid hormones and endometrial cancer. Cancer Res 38: 4.360, 1978.
88. Henderson BE, Ross R, Bernstein L. Estrogens as a cause of human cancer. Cancer Res 48: 246, 1988.
89. Mac Donald PC, Siiteri PK. The relationship between the extraglandular production of estrone and the occurrence of endometrial neoplasia. Gynecol Oncol 2: 259, 1974.
90. Casagrande JT, Pike MC, Ross RK et al. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. Lancet 2: 170, 1979.
91. Petrakis NL, Ernster VL, King MC. Breast. En: Cancer epidemiology and prevention. Schottenfeld D and Fraumeni JF eds. Saunders, Philadelphia, p. 855, 1982.
92. Russo J, Russo JH. Biological and molecular bases of mamary carcinogenesis. Lab Invest 57: 112, 1987.
93. Wynder EL, Rose DP, Cohen LA. Diet and breast cancer in causation and therapy. Cancer 58: 1.804, 1986.
94. Doll R, Peto R. The Causes of Cancer. New York. Oxford University Press, 1981.
95. Chemicals, Industrial Processes and Industries Associated with Cancer in Humans. IARC. Monogr Eval Carcinog Risk Chem Hum (Suppl) 4, 1982.
96. Schmähl D. Iatrogenic Carcinogenesis. Springer, Heidelberg, 1977.
97. Sugimura T. Studies on environmental chemical carcinogenesis in Japan. Science 233: 312, 1986.

Discurs de resposta de l'Acadèmic Numerari
Molt Il·lustre Professor

DR. JACINT CORBELLA I CORBELLA

Excel·lentíssim Senyor President,

Molt Il·lustres senyors acadèmics,

Representants de les institucions,

Senyores i senyors:

Una dissertació de resposta i benvinguda a l'ingrés d'un nou acadèmic, sol tenir una duració curta, dividida de fet en dues parts. En la primera cal remarcar quins han estat els mèrits del nou membre. En la segona se solen fer alguns comentaris sobre el contingut temàtic del discurs. I, abans de tot, és correcte agrair a la institució el fet d'haver encarregat aquesta resposta i encara que això pugui semblar un formalisme, respon a un sentiment pregó de gratitud i a unes necessitats estructurals.

Repetit l'agraïment, la primera part pot semblar, avui, aquesta tarda aquí, on ens apleguem amics del recipiendari, una tasca innecessària, que permet una lloança del nou acadèmic. Això també justifica el contingut del que es digui, però no és l'essencial. Al darrera del que es diu en aquest acte hi queda un text escrit i imprès. Pels qui ara som aquí no ens caldria, però sí pels qui no hi són i sobretot pels qui llegiran al cap dels anys aquesta col·lecció de discursos d'ingrés i de resposta. No fem les coses només per nosaltres mateixos, sinó per un col·lectiu, present i futur. I cal que els qui vinguin al cap dels anys, bé siguin nous acadèmics, patòlegs com és l'especialitat del doctor Cardesa, historiadors de la medicina, o qualsevol curiós de saber què hem fet a la nostra acadèmia, tinguin sempre, i de manera fàcil, les dades que nosaltres ja tenim, perquè les sabem, perquè coneixem directament la persona. En part un discurs d'ingrés, i l'afegitó de la resposta, és un document d'interès històric, que farà el seu servei molt més enllà d'aquest final de segle en què estem. Cal doncs explicar qui és el doctor Cardesa, no tant per nosaltres que ja ho sabem, sinó perquè al cap dels anys quedi justificat l'encert dels qui l'hem elegit per estar entre nosaltres.

El professor Antoni Cardesa i García és el catedràtic d'Anatomia Patològica de la Universitat de Barcelona i al mateix temps el cap del departament assistencial de l'Hospital Clínic. Aquesta feina és la que l'ha portat a viure a Barcelona, que no era la seva ciutat d'origen ni la de la seva formació; a fer aquí una tasca que ja és avui prou important –i esperem que ho sigui encara molt més– i l'ha dut de fet a la nostra acadèmia. El primer que cal dir és que el doctor Cardesa és un home jove per estar a l'Acadèmia. Quan el senyor president compleixi amb el ritual de fer-li a mans el diploma i de posar-li la medalla serà l'acadèmic numerari més jove del nostre escalafó. El professor Cardesa va néixer a la ciutat d'Osca el 23 de març de 1939, on el seu pare, com ell ens ha dit, ha exercit l'especialitat d'oto-rino-laringologia. De sempre ha estat immers en un ambient sanitari i no és l'únic dels germans que és metge. Després féu els estudis de medicina a Saragossa, llicenciant-se l'any 1963. Allí ja s'havia anat formant, com a alumne intern, en les tasques de la histologia i l'anatomia patològica. L'especialització la féu inicialment a Madrid, com a becari de l'Institut Cajal i com a metge ajudant, evidentment del Servei d'Anatomia Patològica, de l'Hospital Clínic de San Carlos. Allí va presentar l'any 1967 la seva tesi doctoral, de la que volem remarcar-ne tres fets: el primer és la rapidesa, la va presentar quatre anys després d'haver acabat la carrera, o sigui que anava per feina, aprofitava el temps. El segon és el tema: estudia la histopatologia i la histoquímica del càncer de laringe. L'interès per la patologia de l'especialitat que feia el pare l'ha seguit tota la vida i encara avui, ho remarcarem després, és expert de l'OMS sobre aquests temes. El tercer és la vàlua de la tesi, que va guanyar un premi extraordinari de doctorat de la Complutense, que com sabem no és gens fàcil d'obtenir.

Tenia una bona carrera feta però volia arrodonir la seva formació. En aquest sentit ha estat exemplar l'ampliació dels seus coneixements a fora. Durant tres anys es formarà dins del rigor de l'escola dels patòlegs alemanys, hereva de l'esperit treballador de Virchow i d'Aschoff, de primer a l'Institut de Patologia de Munich i després, dos anys a Hannover. L'impacte de l'estada alemanya sobre la vida, científica i personal, d'Antoni Cardesa ha estat decisiu. Aquesta és la formació clàssica, sòlida, i bàsica en una especialitat com l'anatomia patològica. Podia pensar que en tenia prou, però les relacions personals del professor Mohr li van permetre fer una tercera etapa d'especialització, aquesta vegada en una altra àrea lingüística, a la universitat de Nebraska, al cor dels Estats Units. Es dedicà sobretot a l'estudi experimental del càncer i va romandre-hi des del 1971 al 1975. S'ha format doncs durant dotze anys, tres vegades el temps de formació d'un especialista MIR actual, i en tres medis científics i lingüístics diferents: a Madrid en espanyol, a Munich i Hannover en alemany

i a Omaha en anglès. Arriba com un especialista evidentment molt complet. Té doncs les eines que li calen per fer, quan torni, una tasca brillant: la solidesa dels coneixements, la facilitat lingüística, unes relacions personals extenses i sòlides. Després veurem en quins camps va treballar.

No li és pas difícil, tot just quan arriba, integrar-se en el professorat universitari espanyol a un nivell prou alt. L'any 1975 guanya per oposició la plaça de professor agregat d'Anatomia Patològica de la Universitat de Granada, i gairebé sense temps de prendre possessió una nova oposició el porta a guanyar la plaça del mateix nivell de la Universitat Complutense. També serà cap de secció del Servei d'Anatomia Patològica de l'Hospital de San Carlos. I abans que tingui temps de pensar-s'ho massa guanya, el 1977, per concurs de mèrits, la càtedra d'Anatomia Patològica de la Universitat de Valladolid. Allà començà de fet la seva obra d'organització, però al cap de tres anys, el 1980, ve també per concurs, a la mateixa càtedra de la Universitat de Barcelona. És el que se'n diu, en un quinquenni, un periple típicament alemany. Ara des de fa tretze anys el tenim a la nostra universitat, on ha fet una tasca d'organització i direcció extraordinàriament important, i ha impulsat, des del seu lloc de cap de departament de l'Hospital Clínic, i malgrat les dificultats estructurals, la primera la d'espai, una tasca assistencial i de recerca molt fèrtil.

Pel que hem dit ja es pot suposar que el professor Cardesa ha fet una tasca de recerca prou important. En remarcarem els trets més aclaridors. Els treballs surten, al llarg del temps, com a fruit de moltes circumstàncies, però sempre, en la varietat de la nostra producció, hi ha unes línies directrius. En el cas d'Antoni Cardesa el que destaca més és la seva dedicació, llarga i pregona, a l'estudi de la carcinogènesi experimental. Això des dels seus anys a Alemanya fins avui en què ja impulsa i dirigeix els treballs dels seus col·laboradors i deixebles. El tema és prou extens i ha treballat en diverses sublínies. Potser un dels trets més interessants és l'estudi, que ja féu en els seus anys americans, el 1974 a Nebraska, on va induir el primer model experimental de càncer del pàncrees exocrí en el hàmster, per medi de la di-iso-propanol-nitrosamina. Fins aleshores només s'havia induït en la part endocrina de la víscera, els illots de Langerhans. Sota la direcció d' Ulrich Mohr, que treballava a cavall de Hannover i Omaha, un grup de tres investigadors, Althoff, Pour i Cardesa, van assolir resultats importants. Van treballar als EUA amb nitrosamines sintetitzades a Heidelberg. També durant la seva estada americana va induir la formació de tumors del sinus maxil·lar en rates. I encara és prou interessant el seu treball sobre l'activitat de l'àcid ascòrbic bloquejant la formació de nitrosamines.

Quan va tornar a Espanya els primers treballs que cal destacar en aquesta línia els féu en els seus anys de Valladolid, emprant la 2,6-dimetil-nitroso-morfolina.

Aleshores es van induir carcinomes escamosos de l'esòfag. La mateixa substància ha estat emprada després a Barcelona per provocar adenocarcinomes esofàgics. Aquí, en el seu servei de l'Hospital Clínic, aquesta és avui una de les principals línies de recerca, amb un grup extens i brillant de col·laboradors. Ja hem esmentat la producció d'adenocarcinomes de l'esòfag, en el qual quirúrgicament s'ha provocat un reflux esofàgic. També ha estudiat la carcinogènesi transplacentària, amb etil-nitroso-urea, i ha aconseguit un primer model experimental de neurofibromatosi en rates. Com sabem avui els treballs d'aquest nivell es fan en equip, on els col·laboradors són essencials. Fóra excessiu aquí donar-ne el nom, perquè me'n deixaria; ell mateix n'ha esmentat alguns. Només cal dir que tres de les tesis que ha dirigit en els darrers anys han tingut premi extraordinari de doctorat.

Podria semblar que l'orientació del professor Cardesa és bàsicament experimental. De fet aquest és el camp de més productivitat científica, però és endemés, cap de departament de l'Hospital Clínic, el que vol dir que el vessant assistencial és prou gran també. En aquest sentit, i dins de la necessària subespecialització, ha destacat principalment en l'estudi dels tumors de cara i coll, i com a expert de l'OMS ha format part d'un grup de vuit patòlegs de sis països, que ha fet, el 1991, una nova classificació dels tumors de les glàndules salivals. I en el mateix nivell, com a expert de l'OMS, ha treballat en la classificació dels tumors de les vies respiratòries altes. Finalment queda encara el camp més clàssic de l'especialitat, el de l'autòpsia macroscòpica, en quina tasca va aprofundir, sobretot en el seu període alemany. En aquest sentit fou encarregat de la ponència sobre patologia autòpsica de la Societat Espanyola d'Anatomia Patològica.

Hem vist en una pinzellada bastant superficial, però no breu perquè la tasca que ha fet el professor Cardesa és molt gran, els aspectes més interessants de la seva personalitat científica. Ara voldria comentar què han fet els patòlegs a l'Acadèmia, i què esperem d'ell. En algunes especialitats, per exemple la meva, hi ha una continuïtat gairebé habitual entre professors d'universitat i acadèmics, i això des de fa molt més de cent anys. En el cas de l'anatomia patològica és gairebé al revés, tot i que el fet de tenir junta la histologia l'aboqués encara més al seu vessant universitari. Cardesa ve a substituir a Llorenç Galindo, un mestre excepcional de l'especialitat a Puerto Rico i a la nostra Autònoma. En canvi els dos predecessors immediats de Cardesa a la nostra facultat no han estat acadèmics numeraris. Sánchez Lucas no va trobar el moment de fer el discurs; Dídac Ribas ha preferit molt més la tasca potser una mica fosca de creació institucional i a ell es deu la visió clara que quan el contingut d'una matèria ha crescut prou cal desdoblar-la, fer créixer o fer venir nous professors, avançant-se a les exigències del temps. Ha estat una gran lliçó que no

tothom ha entès. Entre els més reculats Cajal tampoc fou acadèmic. En canvi Calleja i Ferrer Cajigal sí que ho foren.

Vist l'acadèmic, i les circumstàncies que l'han portat aquí entre nosaltres, cal comentar el contingut de la magnífica lliçó que ens ha donat. El tema, tot i la seva especialització i el rigor amb què ha estat tractat, ens interessa a tots i, a més a més, ha estat fàcil d'entendre. Ens ha fet saber que d'aquí a molts pocs anys la primera causa de mort, entre nosaltres, seran les malalties tumorals malignes. I ens diu que pràcticament quatre de cada cinc vegades son degudes a agents químics. Ens posa doncs com a un dels factors més importants de la patologia els agents químics, siguin contaminants o productes amb els que ens trobem habitualment cada dia. Ho explica en un llenguatge il·lustratiu, sense dramatismes, però al darrera sabem nosaltres que hi ha molts dels productes que causaran la mort a un nombre important de les persones que avui estem aquí. El que no ens ha dit, i potser cal remarcar-ho, per no dramatitzar, és que molts d'ells no van gaire de pressa en aquesta acció patògena, influeixen en la causa de la mort però no tan dramàticament en l'escurçament de la vida, i així la vida mitja de la població, índex d'un bon nivell sanitari, es va incrementant. Aquest fet ha contribuït a emmascarar el risc sanitari del càncer.

Més endavant ens fa el llistat. Comença per una substància el consum de la qual és un hàbit molt arrelat a la nostra societat: el tabac. De l'estudi dels productes perillosos del fum i dels diversos tipus de fumadors, passius i actius, en podem treure conseqüències d'interès directe en la nostra salut i en la duració de la nostra vida i la dels qui ens envolten. Tot i que el fet és prou conegut ens dóna una informació molt precisa i clara. Remarca les diverses localitzacions i per si fos poc encara esmenta una altra substància que forma part dels nostres hàbits, l'alcohol, com factor cancerígen associat. Alguns, amb un cert egoisme personal, poden pensar que ells no tenen aquests hàbits i el perill no és tan gran.

Però de seguida ve el segon capítol, el de la dieta, i aquí sí que hem de pensar que tots mengem, i a vegades no sabem exactament el que estem ingerint. Comença amb alguns hàbits d'incidència geogràfica diversa, per deixar-nos tranquils, però aviat arribem a productes amb què tots contactem. I així surten les nitrosamines i les nitrosamides, amb les que l'autor hi té prou experiència, i el paper que poden tenir els nitrats i nitrits, des d'alguns conservants fins als espinacs, i encara com a factors que hi ajuden el clorhídric de l'estómac i la saliva. En resum, ben dit, que cal que anem en compte amb el que mengem, i sobretot amb el que ens fan menjar sense que ho sapiguem, que aquest és un dels drames de la contaminació. En tot cas les aportacions d'ell mateix i de la seva escola són importants en l'estudi d'aquest camp.

El capítol del risc de les hormones com a factors cancerígens potser és menys conegut del gran públic i en tot cas és prou complex. Però les referències als tumors de pròstata, que aviat poden ser la primera causa de mort per càncer a l'home, o en el cas del càncer de mama a la dona, ens fan palesa la importància, també extraordinària, d'aquest capítol. I queden pel final els càncers induïts per productes d'origen industrial o per medicaments, capítol extens i variat en el qual hi ha alguns dels contaminants incriminats en el cas del tabac. Aquí podia haver acabat, arrodonit la seva lliçó, el professor Cardesa. Ell és un patòleg que veu els tumors o els provoca experimentalment. Però surt també el seu vessant assistencial, la parcel·la de metge que tenim a dins, i sap que després d'explicar els perills cal marcar per on és la sortida, on hi la llum entre la foscor del mal. Així acaba amb una visió que si no és optimista sí que és pràctica, remarcant com cal que modifiquem alguns aspectes del nostre estil de vida, i com la prevenció del càncer s'ha de basar en l'educació de les persones. Estem segurs que el decàleg final que ens marca no evita tots els mals, no ho cura tot, però, en paraules de l'autor mateix, "amb el seguiment d'aquestes normes senzilles pot baixar, o si més no retardar-se, l'aparició de gairebé un 75 % de les formes més freqüents de càncer". Aquesta és la visió preventiva que ha d'impregnar la política sanitària del nostre temps.

Això és el que ens ha dit el professor Cardesa; com veiem ha connectat plenament amb els problemes sanitaris del nostre temps. Estic segur que, per la seva preparació, per la seva empenta i joventut serà, per molts anys, un dels membres actius de la nostra institució. Ara, complint un ritual de la nostra acadèmia, demano al senyor President que vulgui imposar la medalla que li correspon i li faci entrega del pergamí que acredita la seva qualitat de membre numerari d'aquesta Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya, al nou i estimat recipiendari, el professor Antoni Cardesa i García.

Moltes gràcies a tots i per tot.

ÍNDEX

Discurs llegit per l'Acadèmic Molt Il.lustre Professor
DR. ANTONIO CARDESA GARCÍA 11

Discurs de resposta de l'Acadèmic Numerari Molt Il.lustre Professor
DR. JACINT CORBELLA I CORBELLA 53