

CINQUANTA-DOS ANYS DESPRÉS

per Pau Viladiu i Quemada

14 (214/novembre 1980

ciència 4)

Cinquanta-dos anys després d'aquell 1928, quan Duran i Reynals escrivia a "Ciència" sobre el càncer, la inquietud que la premsa provocava en els lectors s'ha engrandit. L'esforç tranquil·litzador de Duran atribuint el nombre creixent de diagnòstics de càncer a la capacitat científica i tècnica dels hospitals i els metges de l'època no és suficient per a explicar les dades de què avui disposem.

Pau Viladiu i Quemada (Barcelona, 1943) estudià medicina a la Universitat de Barcelona i s'especialitzà en oncologia a l'Hospital de Sant Pau. Essent cap d'oncologia mèdica, presentà la seva tesi doctoral sobre l'hormonodependència dels tumors. Ha estat investigador associat a la Case Western Reserve University, a Cleveland (EUA), i ha continuat estudiant el camp de les hormones i el càncer. Actualment treballa en la construcció d'un servei d'oncologia a l'hospital provincial de Santa Caterina, a Girona. Al Congrés de Metges i Biòlegs de Reus li fou confiada la coordinació de la ponència "Ambient i càncer".



Als països desenvolupats, el nostre entre ells, de manera gradual però inexorable, el càncer, en totes les seves formes, ha passat a convertir-se en la segona causa de mort darrera la patologia cardiovascular.

Els índexs de mortalitat a Catalunya s'han multiplicat des de començament de segle entre tres i quatre vegades. Si bé resta encara per quantificar quines proporcions d'aquest augment són atribuïbles als factors de confusió que constantment varien —capacitat sanitària de diagnosticar, consultes per part de la població, rigor en la confecció estadística i fonamentalment l'envelliment progressiu de la nostra comunitat—, una anàlisi immediata de l'evolució de la mortalitat individualitzada per tumors ens descobreix un creixement espectacular de la presència del càncer de pulmó entre els homes, conjuntament amb la tendència decreixent del tumor de l'estómac i el del coll de la matriu. En altres països, els EUA, per exemple, el càncer de pulmó s'ha disparat també entre les dones. La resta dels tumors mantenen unes taxes bastant constants en els últims trenta anys. L'alarma intuïda per la premsa ha tingut, doncs, una dramàtica confirmació en un tipus de tumor característic de la nostra cultura i directament atribuïble al consum d'un tòxic carcinogènic produït i fomentat per l'activitat humana.

L'increment de la presència del càncer ha aconseguit de canviar ben poc els esquemes d'enfrontament que la societat té davant aquest problema.

El 1900 es podien guarir molt pocs cancerosos; trenta anys després, un de cada cinc era guarit i actualment ho és un de cada tres. Això no obstant, les actituds socials han variat molt poc respecte al "tabú" del càncer, irremissiblement lligat a la idea de

la mort.

El càncer avui ha adquirit la mateixa importància de la lepra en els temps bíblics, de la pesta a l'Edat mitjana o de la tuberculosi el segle XIX. Aquestes tres plagues comparteixen amb el càncer la característica d'ésser malalties d'evolució lenta, molt incapacitadores per als qui la sofreixen i mortals en la majoria de casos. La reacció de temor i rebuig estava àmpliament justificada pel caràcter infectiu i contagiós d'aquelles tres malalties, i el bloqueig més o menys important a què se sotmetia els malalts estava explicat per la por al contagi. En el cas del càncer, en el qual no hi ha raons argüïbles per a considerar-lo contagiós, també desperta reaccions emotives intenses de rebuig de la malaltia, de la informació sobre ella i fins algunes vegades de rebuig del malalt mateix.

El rebuig del pacient demostra una actitud fatalista. Fatalisme per part dels metges, que alguns cops desconeixen les possibilitats actuals de tractament o no disposen dels mitjans necessaris per a aplicar-los.

Fatalisme per part de la població, que en general manca d'una informació real i objectiva i que en la majoria de casos és exclosa de la participació en l'adopció de decisions que afectaran llurs pròpies vides o les de llurs familiars.

Aquests tres elements, metges, malalts i familiars, viuen submergits en una atmosfera social que veu l'home malalt com un vençut, inútil per a la competència i el consum, incapaç per a aportar res d'útil a la seva comunitat, font de destorb i incomoditats. La nostra cultura exclou i rebutja la presència de la mort, i d'aquesta manera perd la capacitat per a comunicar-se amb els malalts i els moribunds, els quals es veuen voltats d'un halo de mentides, dissimulacions i mitges veritats. El malalt que intueix la veritat de la seva fi propera, d'aquesta manera es veu mancat de l'últim que li queda, la comunicació sincera i desinteressada amb els seus familiars i els metges que l'atenen.

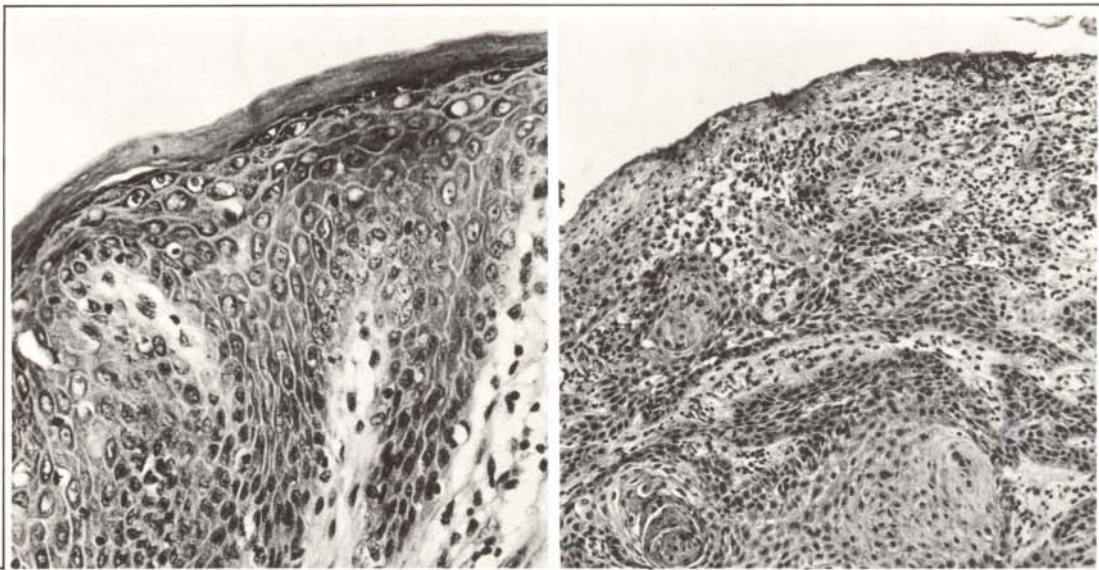
Desenrotllar l'esperança

Cinquanta anys de recerca han donat els seus fruits, tant en el coneixement bàsic biològic com en el terreny comunitari epidemiològic. Malgrat tot, encara som lluny de progressos qualitatius de transcendència en els aspectes de la prevenció, el diagnòstic o el tractament d'aquesta malaltia.

Persisteix a tots els nivells una actitud negativa que dificulta el progrés i que —i això és particularment greu— bloqueja l'aplicació pràctica en l'àmbit de la població dels coneixements de què ja disposem.

El fatalisme i la por retarden les consultes dels possibles malalts, condueixen a infrautilitzar recursos per part dels metges, descoratgen els joves amb ànim i esperit investigador i allunyen els responsables de l'organització de la recerca dels esforços necessaris per a convertir-la en un instrument directament útil.

L'estructura d'un teixit normal (en aquest cas, la pell) manté un ordre en la disposició cel·lular, mentre que els tumors (foto de la dreta) reflecteixen el creixement desordenat i invasiu característic dels càncers (Font: gentilesa del doctor Sancho del Servei de Patologia de l'Hospital de Sant Pau)



La lluita pel control del càncer cal reprendre-la des d'una actitud nova i esperançada en la nostra capacitat de guanyar-la. Estem parlant d'un esforç multidisciplinari de treball en àrees molt diverses, que van des de l'estudi fins a l'aplicació, de la sofisticació dels laboratoris moderns al treball de camp en les nostres comunitats. Creiem que la iniciativa d'un institut català d'oncologia seria un motiu cristal·litzador d'aquests esforços, avui dispersos, i promotor a Catalunya d'una actitud d'avantguarda desmitificadora d'aquesta malaltia.

El càncer apareix i creix dins el nostre organisme íntimament relacionat amb les seves estructures. La intimitat del procés que origina les cèl·lules tumorals encara és lluny d'ésser compresa, ja que se situa directament al centre dels problemes de la reproducció, la diferenciació i el creixement de la matèria viva. L'avenç en el coneixement de la complexa estructura molecular i genètica de les cèl·lules ha posat en relleu de manera notable el treball dels investigadors que cerquen descobrir els mecanismes pels quals aquestes cèl·lules són transformades en malignes. Les cèl·lules creixen, es reproduïxen i realitzen les seves funcions en harmonia constant amb les cèl·lules veïnes restants. D'una banda les cèl·lules tenen una certa quantitat d'informació localitzada en els àcids nucleics ADN i ARN, que dirigeixen el seu creixement i les seves funcions; d'altra banda aquestes cèl·lules estan sotmeses a sistemes de regulació general de l'organisme, essent els millors coneguts el sistema de regulació hormonal, el sistema d'integració nerviosa i el sistema immunitari. La informació genètica continguda en l'ADN assegura que la proliferació cel·lular es produeix dins unes constants morfològiques i funcionals indispensables per al manteniment de la vida de l'organisme. Per causes que encara no estan ben explicades, però en les quals poden intervenir distints factors anomenats carcinògens (substàncies químiques, radiacions i possiblement virus), es produeix una transformació cancerosa. El fenomen del càncer comporta una alteració cel·lular situada a nivell molecular intracel·lular. Aquesta informació entra en el material genètic transmissible, suport de la informació que dirigeix el comportament cel·lular. Un cop iniciada la transformació, aquesta es transmet a la descendència de les cèl·lules afectades. La cèl·lula cancerosa perd parcialment la facilitat d'emetre, rebre i comprendre els senyals intercanviats per cada cèl·lula amb les seves veïnes i amb tot el medi que les envolta. Quan cèl·lules normals són cultivades en plaques paren de dividir-se així que han format una capa unicel·lular que n'ocupa tota la superfície. Les cèl·lules canceroses, en contraposició, no s'aturen en aquest nivell de capa única, sinó que continuen la seva multiplicació fins a formar múltiples capes. Llavors és quan el control del creixement ha fracassat clarament en el càncer i les cèl·lules es reproduïxen sense limitacions.

A l'organisme el creixement incontrolat no li és útil perquè ho fa a costes d'ell.

Aquest grup de cèl·lules creix i es multiplica, però al mateix temps algunes cèl·lules canceroses s'allunyen d'aquest focus inicial i, a través de la sang o la limfa, s'implanten a diferents llocs de l'organisme (metàstasi), on creixen i es reproduïxen tal com el tumor primitiu.

Cal tenir en compte que aquests fenòmens de creixement i desenvolupament no esdevenen en poc temps; des que té lloc l'aparició de la primera cèl·lula maligna fins al moment de l'aparició de signes i símptomes, expressió clínica del creixement tumoral, poden passar diversos anys.

En la concepció moderna dels factors causals de les neoplàsies humanes és generalment acceptat que la majoria dels tumors poden relacionar-se amb exposicions a un agent extern —carcinogen—, el qual actuaria amb un cert grau de selectivitat sobre un teixit diana.

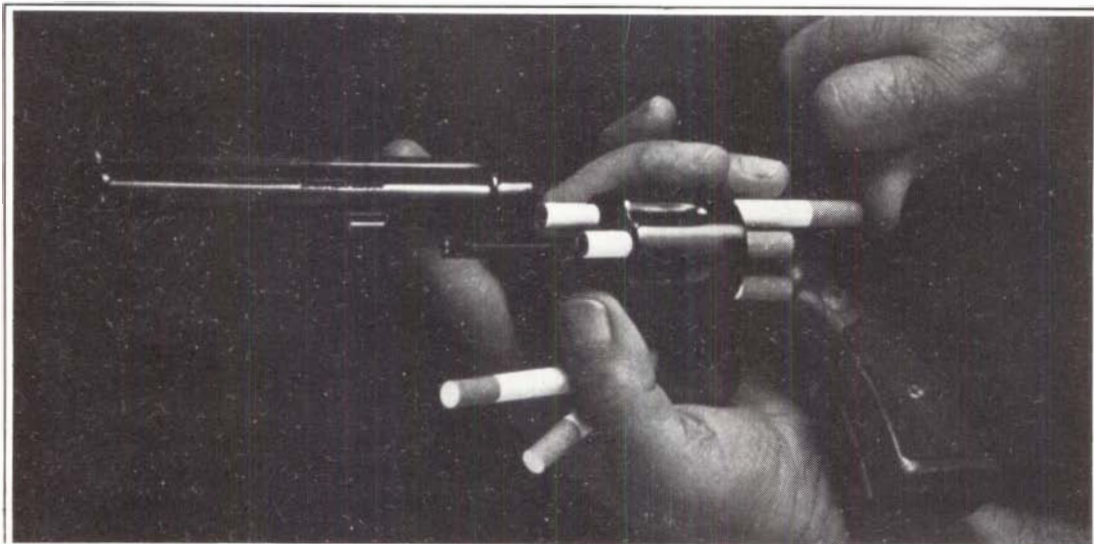
La naturalesa d'aquests agents és molt variada, inclosa substàncies de tipus físic, químic i biològic, la majoria de les quals formen part de l'entorn en què vivim.

L'estudi de les interaccions entre el medi ambient i el càncer s'inclou, doncs, en un model multifactorial. La majoria de la informació de què disposem sobre el mecanisme causal està formada per estudis de tipus epidemiològic que si bé ens donen una mesura del risc de les poblacions exposades, ens diuen poca cosa respecte al mecanisme íntim d'inducció tumoral.

El models històrics de carcinogènesi

Històricament, els models de carcinogènesi proposats han relacionat de maneres diverses els factors ambientals amb els factors propis de l'hoste. Sovint les teories elaborades s'han basat en alguns exemples concrets, d'aparença espectacular, però que no aconseguïen després satisfer les condicions experimentals requerides per a considerar una relació causal-postulats de Koch i altres. Una breu exposició de les més rellevants èpocs diverses, seguint la síntesi feta per Berenblum (1974), ens servirà per a il·lustrar els intents històrics d'explicar el fenomen de la inducció tumoral.

Sobre les observacions de sir Percival Pott, l'any 1775, sobre l'elevada incidència de tumors d'escrot en els escuraxemenies de Londres, es postulà la teoria de la "irritació crònica" o del "microtrauma repetit". El sutge, que efectivament provocava dermatitis escrotals prèviament a l'aparició de tumors, actuaria con a irritant i aquest, que era l'origen de hiperplàsies epitelials, ho seria posteriorment de les neoplàsies. Amb el mateix model s'explicava la inducció de tumors cutanis per la llum solar excessiva com una conseqüència de les dermatitis solars repetides. La generalització de la teoria a la inducció d'altres formes de tumors humans, particularment d'òrgans interns, creà una confusió notable del terme "irritant". El concepte va ésser



Malgrat els esforços propagandístics, la lluita contra el tabac i la prevenció de l'addicció és encara una experiència frustrant per a sanitaris i polítics. (Font: Centre de Documentació de la Unió Internacional contra el Càncer, Suïssa)

formalment desautoritzat mitjançant l'experimentació animal que diferencia la reacció inflamatòria aguda o crònica del fenomen d'inducció neoplàsica.

Les teories parasítiques o infeccioses de diversa etiologia varen ésser propiciades seguint el model microbiològic que assimila el procés tumoral a alguna forma particular d'infecció. Es basaven en troballes casuals d'animals portadors en un mateix moment d'un tumor maligne i d'algun tipus d'infecció. L'exemple que més polèmica podia originar en clínica humana seria l'associació entre infeccions de la bufeta urinària per bilhàrzia (paràsit del tracte urològic) i el càncer de bufeta, ambdues malalties altament prevalents a Egipte. Malgrat que existeixi algun tipus de relació, l'anàlisi deficient de la informació i la impossibilitat fins ara de documentació experimental animal plantegen alguns dubtes sobre la naturalesa d'aquesta associació.

Amb la formulació, a mitjan segle XIX, de la teoria cel·lular de la matèria viva i amb els primers estudis sobre duplicació cel·lular i embriologia es postulà la idea que les neoplàsies eren manifestacions de creixement cel·lular de tipus embrionari en restes persistents a l'adult a l'interior dels òrgans madurs. La baixa diferenciació del teixit embrionari i l'alt índex mitòtic varen ésser les característiques morfològiques que les associaren als tumors.

Aquest concepte, també intrínsecament lligat a les modes i les tècniques científiques del seu temps, va ésser rebutjat, tant en el terreny morfològic —que no aconseguí demostrar la presència de suficients restes embrionàries que expliquessin el nombre creixent de casos—, com en el terreny teòric —perquè el fet que existissin aquestes restes no era suficient per a explicar per què en un moment determinat iniciaven un creixement de tipus cancerós.

En els anys trenta, els estudis sobre metabolisme cel·lular, dels quals Warbrug va ésser un portaveu important, donaren lloc a altres teories que atribuïen la presència de tumors malignes a alteracions més o menys estructurals del metabolisme íntim cel·lular. La incipient informació de què disposaven els induïren a confondre alguna característica metabòlica comuna a cèl·lules normals i cèl·lules tumorals en determinades condicions d'anaerobiosi amb un fet patognomònic tumoral o àdhuc amb un fenomen causal.

En la línia de la teoria infecciosa, i donades les dificultats per a provar una etiologia bacteriana o parasitària com a origen dels tumors, les primeres teories d'una gènesi viral varen omplir temporalment el buit, adduint l'existència de microorganismes subvisibles.

Aquest concepte, encara molt influït pel model microbiològic, va trobar suport en els treballs de Rous quan demostrà la presència d'un tumor víric en les aus, i va ésser defensat i ampliat amb les aportacions de Duran-Reynals, el qual el proclamà a favor de la teoria vírica tot indicant que *"los virus del cancer pueden comportarse como virus ordinarios y las variaciones de los virus del cancer pueden ser provocadas y observadas experimen-*

talmente". Durant els anys trenta als cinquanta fou un dels pocs defensors d'aquesta teoria. Avui ha estat demostrat que un cert nombre de virus són capaços de convertir cèl·lules normals en cèl·lules canceroses, com a mínim en animals d'experimentació o en cultius cel·lulars, inclosos cultius de cèl·lules humanes. Existeix un cos d'evidència que la integració de material genètic viral en el genoma cel·lular és el primer pas d'aquesta transformació. Això és cert tant si el virus transformador és un virus DNA o RNA. En aquest últim cas, la presència en el viriò de transcriptasa inversa, un enzim catalitzador de la síntesi de DNA a partir del RNA, seria l'origen de virus DNA específics, els quals incorporats al DNA cel·lular donarien lloc a la transformació tumoral.

La teoria de la mutació genètica i de la distorsió cromosòmica va enunciar-se per primera vegada en els experiments d'un zoòleg Boveri, que treballava amb ous fecundats d'eriç de mar (1929). Malgrat que no aconseguí una formulació que identifiqués causes i productes finals, en una perspectiva històrica, el treball de Boveri obre les portes a alguns dels criteris moderns perquè situa el mecanisme a nivell nuclear, referint-se a un canvi irreversible en el genoma cel·lular que confereix a la cèl·lula caràcters nous i àmpliament variables.

Els conceptes moderns d'inducció tumoral

El concepte modern d'etiologia de tumors se situa en models diversos però sempre a l'entorn del concepte de l'alteració genètica. Hom posa èmfasi bé en una afectació primària del DNA, i per tant del codi genètic, o bé en una alteració de la molècula de RNA, i per tant al nivell de transcripció o transport, o bé finalment com a distorsió de les àrees de control del sistema genètic que modifica les situacions de repressió o desrepressió de determinades unitats estructurals.

Noves vies d'investigació han estat obertes, fonamentalment en el terreny de la immunologia i de l'estudi de les propietats de la membrana en el control i la selecció del creixement tumoral. Per tant, més que no pas d'una teoria acabada, podríem parlar d'alguns criteris de comportament dels tumors, repetidament comprovats, que han d'ésser necessàriament contemplats a l'interior d'una teoria de carcinogènesi. Aquests principis podríem reunir-los, segons la revisió de Berenblum, en els punts següents:

- 1) El primer pas en la transformació neoplàsica és un fenomen local que afecta probablement una sola cèl·lula. El tumor que resulta és, doncs, de tipus clonal, amb propietats noves —neoplàsiques— transmissibles a les cèl·lules filles i, per tant, de caràcter irreversible.
- 2) Qualsevol cèl·lula de l'organisme és potencialment capaç de sofrir una transformació neoplàsica que dona lloc a una gran varietat de tumors diferents. A grans trets, cada tumor reproduceix el seu tipus histològic original malgrat l'existència d'indi-

ferenciació, i això es repeteix no solament pel que fa al tipus tumoral, sinó que cada tumor actua individualment amb una morfologia i una conducta pròpies, per exemple en les seves propietats immunitàries.

3) Els tumors malignes poden ser induïts en teixits normals per múltiples agents de tipus físic —raigs X, llum ultraviolada, químics— BCME, 2. Naftilamina...— o biològics-virus. És possible que alguns tumors tinguin un origen espontani, per causes no conegudes o que, en realitat, resultin de l'acció de carcinògens desconeguts.

4) La transformació neoplàsica inclou al llarg de la seva història natural múltiples canvis a nivell cel·lular de manera irreversible, entre els quals cal considerar la pèrdua de capacitat hormono-dependent, la pèrdua de sensibilitat a agents citostàtics, l'aparició de determinats antígens, etc.

5) Malgrat ésser una malaltia comuna, si considerem la seva presència en els éssers humans, a nivell cel·lular, tenint en compte el nombre de cèl·lules a risc exposades a l'acció de carcinògens, el fenomen de produir finalment una transformació neoplàsica i un tumor és un fenomen extraordinàriament rar.

6) Finalment, i malgrat no poder construir una definició global

del càncer, existeixen unes propietats clíniques comunes en el seu comportament que el caracteritzen com un procés de canvi de tipus patològic. Aquestes són: la relativa autonomia de creixement, la capacitat de produir una invasió local d'òrgans veïns i la capacitat de produir metàstasis a distància.

En resum, el fenomen tumoral cal entendre'l com un canvi irreversible a nivell cel·lular de tipus patològic capaç d'ésser induït per múltiples factors de tipus físic, químic o biològic, presents habitualment en el nostre ambient. La inducció del canvi inclouria una afectació del mecanisme genètic de reproducció, en algun dels seus nivells coneguts, que produeix l'aparició de propietats noves. Les seves característiques més evidents són el creixement invasor i la capacitat de metastasitzar.

Tal com hem vist, els estudis de biologia cel·lular han arribat a localitzar el procés neoplàsic en les interaccions de la dotació genètica amb diversos estímuls ambientals de tipus divers. Els treballs epidemiològics han aconseguit identificar alguns dels factors presents en les comunitats humanes i associats significativament a la presència de tumors malignes.

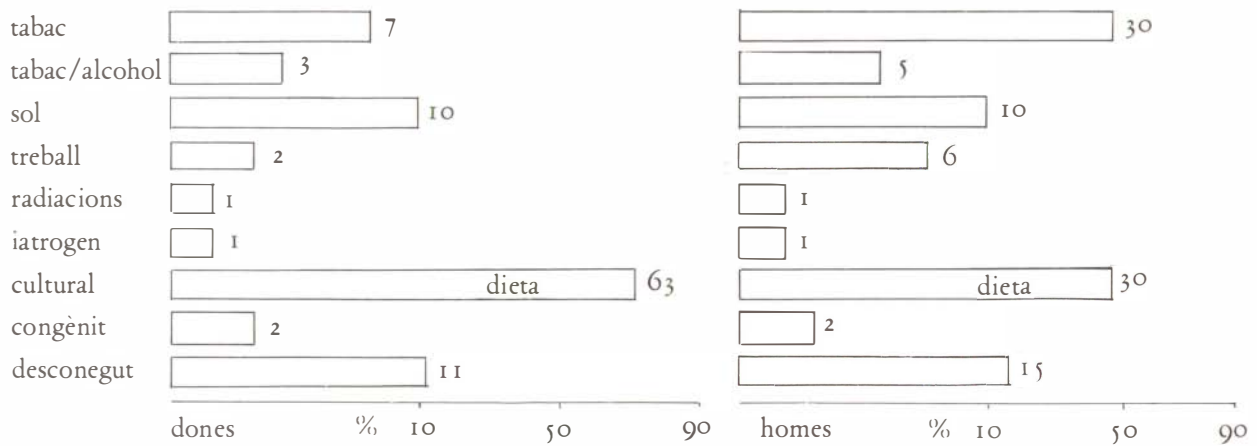
La Taula I, recollida de Fraumeni (1975), amb les limitacions imposades per la seva concisió, ens dona una idea del nombre

Taula I: factors ambientals i càncer

Factor	tumors associats	Font*
Tabac	Pulmó. Boca. Faringe. Laringe. Esòfag. Bufeta. Pàncreas. Vies biliars.	Hammond
Alcohol	Boca. Faringe. Laringe. Esòfag. Fetge. Recte?	Rotham
Radiacions	Leucèmia. Tiroides. Mama. Pulmó. Os. Fetge. Pell.	Jablon
ocupacional	Pulmó. Laringe. Pell. Bufeta. Sines medul·lar òssia. Fetge. Cervell. Pura-Peritoneu. Os.	Cole
Drogues	Leucèmia.Os. Sines fetge Limfomes. Bufeta. Vagina. Endometri. Pell.	Hoover
Dieta	Fetge. Estómac. Bufeta? Còlon?	Berg
Pol·lució ambiental Virus	Pulmó? Cèrvis? Sines?	Pike Heath

(*) Extret de la publicació: *Persons at High Risk of Cancer*, editada per Fraumeni J. F. el 1975.

Taula 2: proporcions estimades de càncers atribuïbles a diverses causes ambientals



Font: Higginson. IARC. 1979

de tumors que han estat relacionats amb substàncies incorporades a partir d'exposicions ambientals. El balanç, però, és encara descoratjador. Pel que fa als tumors que més pes específic tenen en les xifres d'incidència i de mortalitat, solament el càncer de pulmó ofereix una opció viable de caràcter preventiu. Pocs avenços han estat fets en la investigació del càncer de mama, de colòn i recte, de pròstata, d'estómac, etc., grans protagonistes de la mortalitat per tumors a casa nostra.

La Taula II recull una estimació proposada per Higginson de les diferents proporcions en les quals factors coneguts poden responsabilitzar-se de la inducció del càncer.

El tabac i l'alcohol, drogues d'ús comú a la nostra cultura, poden relacionar-se amb un deu per cent dels tumors femenins i fins trenta-cinc per cent dels tumors en el homes. S'estima que l'eradicació de l'hàbit de fumar disminuiria en un vint per cent la mortalitat global per càncer.

L'exposició a la llum solar, i més exactament als raigs ultraviolets, és causa en l'home d'un deu per cent dels casos de càncer. Cal assenyalar que aquests càncers, generalment de la pell, són gairebé tots guaribles. Malgrat que inicialment aquest tipus de càncer estava relacionat amb la professió a l'aire lliure (mariners, pagesos) i pel que fa a les parts del cos exposades al sol, especialment a les zones geogràfiques molt assolellades, avui dia l'hàbit d'exposició al sol per al bronzejament del cos ha generalitzat la incidència d'aquest càncer en tot tipus de persones. L'exposició humana a substàncies químiques ha resultat un dels camps més fructuosos en la moderna epidemiologia. Les anilines, sospitoses com a carcinògens des de 1895 són factor etiològic del càncer de bufeta urinària en l'home i en nombrosos animals d'experimentació.

La llista actual de casos és força extensa, atès que existeixen nombrosos productes químics que són potencialment cancerígens (arsènic, amiant, hidrocarburs, nitrosamines, composts utilitzats com a colorants, pesticides, herbicides, etc.). D'un conjunt de més de 336 substàncies d'ús freqüent en la indústria estudiades per Centre Internacional d'Investigació del Càncer de Lió, dependent de l'Organització Mundial de la Salut, es demostra que 25 són cancerígens humans, 157 ho són respecte als animals, 131 són d'efectes dubtosos i 23 no ho són. Malgrat el nombre de substàncies implicades, l'exposició en el medi de treball es considera actualment responsable d'un dos per cent dels tumors de les dones i d'un sis per cent en els homes.

L'exposició a fonts de radiacions ionitzants o a substàncies medicamentoses, malgrat l'impacte emocional que provoquen i les connotacions polítiques actuals, contribueixen en una mesura escassa al volum global dels tumors humans.

En els moments actuals, un cinquanta per cent aproximadament dels càncers s'han trobat relacionats a factors que poden etiquetar-se com propis del tipus cultural i el mode de vida de les

comunitats, incloent-hi factors tan diversos com els costums i les tradicions sexuals, la dieta, les formes higièniques, etc. La força de les associacions és, però, feble i no permet proposar mai accions preventives del tipus de les que afecten el consum de tabac o les dosis de seguretat de les fibres d'asbest en una nau industrial.

Un quinze per cent dels tumors no han deixat entreveure factors etiològics.

Els coneixements disponibles indiquen que el problema de la intervenció de factors ambientals en l'etiologia de certs càncers humans és extremament complex. Això no obstant, cal esperar que les tècniques modernes permetin aclarir amb una precisió com més va més gran les distintes causes del càncer. El pas següent, l'eliminació dels carcinògens presents al medi humà, plantejarà igualment problemes de gran dificultat, però no hi ha dubte que la prevenció primària del càncer és un objectiu assequible.

Quant als mecanismes bàsics del procés carcinogènic en l'estructura molecular de les cèl·lules, és difícil preveure quina línia d'investigació conduirà a penetrar qualitativament en la naturalesa essencial del càncer; tanmateix, donada l'estreta vinculació al procés considerat normal de la vida, la diferenciació i la reproducció cel·lular, és presumible que el progrés serà la resultant de treballs diversos en un ampli espectre de disciplines.

Duran i Reynals acabava el seu article dient: "Senyors, falta resoldre el problema del càncer. Els sembla poc?"

Avui hem d'admetre que aquest problema encara persisteix.

(Pau Viladiu i Quemada)

Materials de lectura

Virus y càncer, Homenaje a F. Duran-Reynals, W.M. Stanley, J. Casals, J. Oro i R. Segura: Barcelona 1971.

Cell Differentiation and Neoplasia Ed. G.F. Sannders. Raven Press. Nova York 1978.

Monographs on the Evaluation of carcinogen risk of chemicals to man, IARC. Lio Vols. 1-19.

Biologia del càncer. Onzè Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana, Reus 1980.

Carcinogenesis as a biological problem, Ed. Beremblum, I. - North-Holland, Amsterdam 1974.