

Amb el nom de "càncer" s'agrupen més d'un centenar de malalties. Tot i que cadascuna té característiques específiques, els processos que les originen són molt semblants. A l'hora de descriure aquest grup de malalties en allò que fa referència al seu origen es pot utilitzar el terme genèric de "càncer".

Les cèl·lules sanes mantenen unes relacions complexes i interdependents, en les quals les unes regulen la proliferació de les altres mitjançant unes instruccions que reben del veïnatge. Això assegura l'estructura i la funció de cada teixit del cos.

Les cèl·lules canceroses ignoren aquest equilibri intercel·lular, els controls normals de proliferació. Segueixen un camí de reproducció propi i independent i a més tenen la propietat d'emigrar del lloc d'origen i colonitzar altres teixits (metàstasi) del cos.

Les cèl·lules d'un tumor vénen d'una cèl·lula inicial, que dècades abans va començar un mecanisme de reproducció inadequat. Aquesta transformació maligna s'esdevé per l'acumulació de mutacions d'uns gens determinats. Els gens es troben a les molècules de DNA dels cromosomes del nucli central. Cada gen és responsable d'una cadena d'aminoàcids que han d'unir-se entre ells per obtenir una proteïna particular que és la que realitza la tasca del gen. Quan aquest s'activa, la cèl·lula sintetitza la proteïna en qüestió. Les mutacions gèniques que canvien la quantitat o l'activitat de la proteïna malbaraten la funció d'una cèl·lula.

En l'inici del càncer hi ha dos tipus de gens que desenvolupen un paper protagonista. D'una banda els protooncogens activen el creixement dels tumors mentre que els supressors l'inhibeixen. Els protooncogens, quan muten, poden esdevenir oncogens productors de càncer (carcinògens) que inicien una multiplicació accelerada mitjançada per un excés de proteïna estimuladora del creixement. Els gens supressors afavoreixen els càncers quan les mutacions els anul·len.

Perquè es desenvolupi un tumor, només és necessària una desena escassa de mutacions de gens encarregats del creixement de les cèl·lules. Altres gens, també alterats, afavoreixen aquest procés maligne i permeten, per exemple, la proliferació metastàtica.

Per entendre el paper d'aquests gens en el desenvolupament del càncer cal estudiar-ne les funcions cel·lulars normals. Molts protooncogens determinen proteïnes que participen en cadenes moleculars de transmissió de senyals es-



ARXIU / EFE

**PERQUÈ ES
DESENVOLUPI
UN TUMOR
CAL UNA DESENA
ESCASSA DE
MUTACIONS DE
GENS QUE
S'ENCARREGUEN
DEL CREIXEMENT
DE LES CÈL·LULES.**

timuladores de creixement. El creixement d'una cèl·lula s'altera quan es produeix una mutació en un dels seus protooncogens i es modifica una ruta estimuladora del creixement. Així la ruta continua activa quan no hauria d'estar-ho.

Alguns oncogens fan que la cèl·lula segregui en escreix factors de creixement. Altres oncogens alteren la cadena de senyals en algun punt del citoplasma o l'activitat dels factors de transcripció nuclears. Les cèl·lules per poder esdevenir malignes han de trobar a més la forma d'ignorar els senyals "reguladors" emesos per les cèl·lules veïnes normals. Aquests senyals inhibidors s'han d'inactivar perquè es produeixi la cèl·lula cancerosa.

QUINES SÓN LES CAUSES DEL CÀNCER?

Pel que fa a les causes del càncer, en els darrers cinquanta anys, l'epidemiologia ha assenyalat diferents factors que es repeteixen en la història clínica dels pacients víctimes de càncer. Entre els possibles agents carcinògens, en destaquen dos tipus. El primer altera els gens responsables de la proliferació cel·lular. El segon actua potenciant selectivament el creixement de cèl·lules tumorals o de les precursoros.

Està àmpliament acceptat que l'exposició contínua de l'organisme als components del fum del tabac pot induir alteracions cel·lulars que degenerin en càncer. També la formació de radicals lliures, especialment durant l'envelli-

ment, pot interactuar amb el DNA d'un gen i lesionar-lo o fer-lo mutar de manera permanent. Altres carcinogens com els virus actuen accelerant el ritme de divisió cel·lular.

Cal considerar que els gens heretats poden transmetre mutacions responsables del desenvolupament excessiu de certes cèl·lules o de la formació d'altres mutacions. Tot i això, aquestes mutacions són responsables només del 5% dels càncers mortals.

En el món industrialitzat, més de la meitat de les morts causades pel càncer poden relacionar-se de manera directa amb el tabaquisme i la dieta. Altres agents ambientals representen un escàs percentatge de la mortalitat produïda per aquesta malaltia

El tabaquisme, especialment l'hàbit de fumar cigarrets, provoca càncer de pulmó, del tracte respiratori superior, d'esòfag, de bufeta, de pàncrees i probablement d'estómac, de fetge i de ronyó. També està implicat en la leucèmia mieloidè crònica i pot desencadenar càncer de còlon i de recte o d'altres òrgans.

Que el tabac ocasioni o no un càncer depèn del nombre de cigarrets, el contingut en quitrà i benzopirè, i també de la persistència de l'hàbit al llarg dels anys. La probabilitat de patir un càncer de bufeta en el fumadors es duplica i en relació amb el càncer de pulmó es multiplica per vuit.

En els fumadors passius, la probabilitat és molt menor, però tot i això cada any moren milers de persones en el món industrialitzat per aquesta causa. La seva perillositat és equivalent a l'aire contaminat o al radó del medi ambient en determinades zones terrestres.

El greix animal (especialment saturat) s'associa amb diversos tipus de càncer com còlon i recte i possiblement amb el càncer de pròstata. Entre els additius utilitzats només hi ha dades epidemiològiques relacionades amb un excés d'ingesta d'aliments salats o fumats a l'hora de desenvolupar tumors a la nasofaringe o l'esòfag respectivament. També es relaciona el consum de begudes excessivament calentes amb l'aparició de càncer d'esòfag.

La interrelació entre dieta i càncer no és directa. Sembla que és força important també el que hi manca. Les dietes pobres en fruita i verdures afavoreixen l'aparició d'aquests tumors. L'eficàcia preventiva d'aquests aliments ve donada per constituents que bloquen l'activitat carcinogènica de substàncies en l'organisme humà com els radicals lliures.

L'obesitat, en especial en la dona adulta, està relacionada amb el càncer d'endometri i el de mama postmenopàusic a més de fomentar el de còlon, de ronyó i de bufeta de la fel.

El consum elevat d'alcohol, especialment entre fumadors,

potencia el perill de càncer de l'aparell respiratori i digestiu. Els raigs ultraviolats del sol, sobretot els de tipus B, també tenen un poder carcinògen en forma de càncer de pell, i fins i tot de melanomes, per la seva acció sobre la cadena de DNA. Un altre agent natural, el radó, que, com hem comentat, existeix en determinades regions de la terra, s'ha associat a una major incidència de càncer de pulmó quan es respira durant llargs períodes, per exemple a l'interior de mines. Altres possibles amenaces com les línies elèctriques, les microones o els telèfons portàtils esperen encara una comprovació epidemiològica més consistent.

D'altra banda sí que és reconeguda la carcinogenicitat de les radiacions, tot i que es té una noció una mica exagerada de la seva perillositat. Entre els supervivents de les bombes atòmiques de Hiroshima i Nagasaki només un 1%, dels qui sobreviueren més d'un any, moriren per malalties neoplàsiques.

En l'àmbit laboral, de manera retrospectiva s'ha conegut la relació de diferents tipus de càncer amb substàncies com

l'amiant, el benzè, el formaldehid, els gasos dels motors de combustió i les anilines.

Tot i que resulti paradoxal, diferents medicaments o tractaments també estan implicats com a causa de l'1% dels casos de càncer, tot i que la seva utilitat compensa amb escreix els riscos. Ens referim tant a la quimioteràpia com a la radioteràpia, als fàrmacs immunosuppressors i a algun tractament hormonal.

Tot i conèixer aquesta forta relació entre diferents factors i determinades formes de càncer, no es coneix totalment els mecanismes fisiològics i genètics específics que fan iniciar un càncer. Tot i l'evident utilitat de les mesures preventives, especialment en allò que fa referència a evitar el tabac, les dades epi-

demiològiques sobre la importància relativa dels carcinogens coneguts no poden predir amb absoluta certesa el futur d'un individu en particular. Probablement perquè en els mecanismes que calen per desenvolupar un càncer intervenen factors diversos.

ESTRATÈGIES DE PREVENCIÓ DEL CÀNCER

La incidència del càncer es pot reduir amb mesures preventives, mitjançant una detecció precoç de la malaltia que possibiliti un tractament eficaç i per combinació de les dues anteriors.

Entre les mesures de prevenció cal destacar deixar de fumar. Als deu anys de l'abandó d'aquest hàbit la probabilitat de patir un càncer de pulmó s'igualava amb els que no

**EN EL MÓN
INDUSTRIALITZAT,
MÉS DE LA MEITAT
DE LES MORTS
CAUSADES PEL
CÀNCER PODEN
RELACIONAR-SE
DIRECTAMENT AMB
EL TABAQUISME
I LA DIETA.**

han fumat mai. Una altra tàctica de prevenció es menjar fruita, llegums i verdures, aliments que semblen actuar contra diversos agents carcinògens a l'organisme i restringir la ingesta de carns vermelles, greixos, sal i sucre. Tot i que el consum moderat d'alcohol és bo contra les malalties cardiovasculars, passar de dues copes diàries ja representa un risc de patir càncer superior al seu efecte protector cardiovascular. L'obesitat sembla relacionada amb diferents tipus de càncer i per això s'aconsella l'exercici físic moderat.

El papil·lomavirus és la causa infecciosa del càncer més freqüent a països industrialitzats. La seva transmissió per via sexual, determinant en el càncer d'úter, és la que comporta més mortalitat i pot prevenir-se retardant l'inici de l'activitat sexual, evitant la promiscuïtat i prenent mesures profilàctiques.

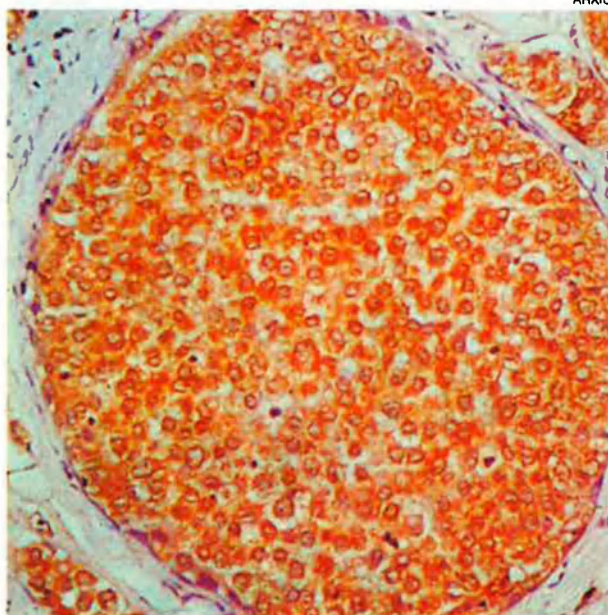
En un grup molt limitat d'individus, els nascuts amb gens mutants relacionats amb diferents tipus de càncer, es pot comptar amb el consell genètic.

Tot i la importància de les diferents administracions en la lluita contra els factors implicats en la producció del càncer, la majoria de les accions preventives depenen directament dels individus. D'aquesta manera és bàsica una informació adequada per aconseguir l'eliminació dels mals hàbits i modificar conductes.

A cavall entre la prevenció i el tractament de les diferents neoplàsies o processos malignes que inclou el terme genèric "càncer", trobem allò que els especialistes anomenen quimioprevenció. La quimioprevenció és el conjunt de mesures basades en l'ús de compostos naturals o sintètics per actuar en els estadis inicials, previs a l'aparició clínica del tumor. S'investiga en substàncies medicamentoses o existents en els aliments que impedeixin la carcinogènesi o aturin el procés. Els agents quimiopreventius no han de tenir toxicitat i han d'estar relativament lliures d'efectes secundaris, donat que s'han d'administrar a persones sanes durant un període bastant llarg de temps. Així, a partir d'aliments com el bròquil, la soja o el te verd s'han extret substàncies que han mostrat la seva utilitat per evitar tumors a nivell experimental.

A partir de 1985 s'iniciaren dos grans assajos de quimioprevenció a llarg termini amb beta-carotè i alfa-tocoferol. S'observà un augment lleuger de càncer de pulmó, però una reducció dels de pròstata, còlon i recte. Si bé les vitamines i els compostos derivats dels aliments constitueixen el centre d'atenció de la major part de la investigació en quimioprevenció, els medicaments utilitzats en el tractament també hi poden ésser útils.

En aquest sentit destaca el tamoxifè. En estudis previs realitzats en dones que havien patit càncer de pit, sembla que es reduí en un 40% la incidència de nous tumors a la mama no afectada. Tot i que això podria representar un benefici en la quimioprevenció de dones amb alt risc de patir aquest tipus de neoplàsies, s'ha de recordar la possibilitat d'efectes



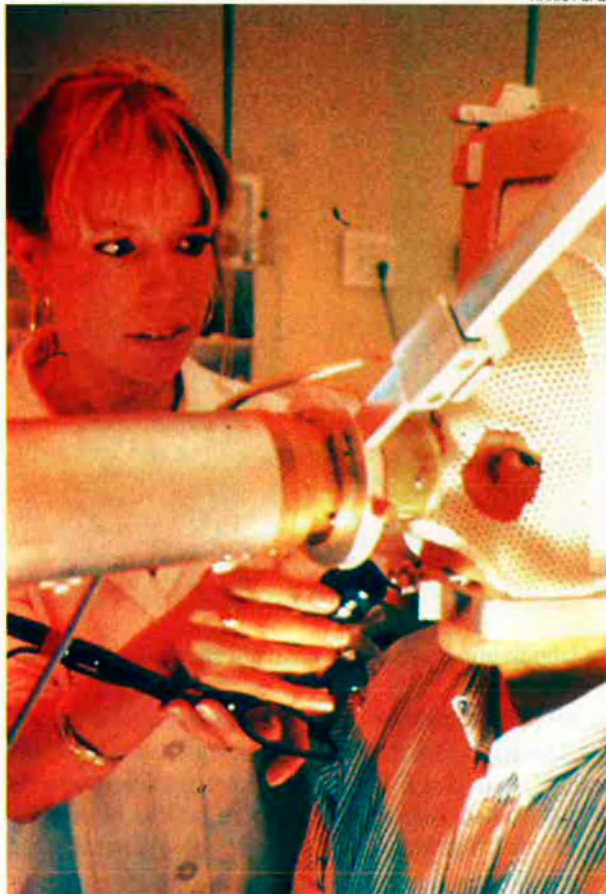
col·laterals importants, com un major risc de desenvolupar càncer d'úter.

Unes altres substàncies que s'han estudiat són els retinoides. Donada la toxicitat del compost, aquests estudis s'han limitat a individus d'alt risc, com grans fumadors o bevadors que tenen o han tingut tumors de caràcter otorrinològic i, lògicament, són més proclius a desenvolupar segons tumors.

Recapitulant, els assajos de quimioprevenció es basen en estudis prospectius en els quals se segueix l'evolució de la malaltia en individus amb un risc clarament superior de patir-la i l'aparició d'aquesta en una altra població sense aquest risc conegut. A més d'un disseny acurat, és necessari administrar aquest tractament durant anys a un nombre suficient de persones de risc i finalment és imprescindible un període encara més llarg de seguiment. La importància d'aquests tractaments creixerà a mesura que es vagin descobrint nous agents i es coneguin els resultats dels estudis en curs.

EL TRACTAMENT DEL CÀNCER

La majoria dels pacients afectats per neoplàsies cutànies i aproximadament la meitat dels qui pateixen càncer en d'altres zones es curen. Aquesta realitat, que representa una clara millora si comparem amb el que passava fa cinquanta anys o fins i tot vint anys, no és prou reconeguda per la societat en general. Les raons són diferents i de bon principi n'hi ha una molt senzilla: les persones que moren de càncer, tot i el tractament que han rebut, no poden fer res per ocultar-ho. Les persones que sobreviuen al càncer, gràcies als tractaments utilitzats, no acostumen a fer-ho saber. El càncer, en els països europeus, especialment els mediterranis, continua essent un tabú.



D'altra banda, els tractaments de què avui disposem acostumen a presentar efectes col·laterals marcats que fins i tot poden emmascarar-ne el resultat. Som encara lluny de poder disposar d'un tractament que actuï selectivament damunt de les cèl·lules canceroses, tot respectant les sanes del voltant, i que comporti pocs efectes col·laterals.

Històricament la cirurgia fou el primer tractament que s'establí contra les malalties canceroses. Continua essent avui, quan està indicada, el tractament més eficaç. També és l'únic tractament oncològic que permet al patòleg estudiar la mostra i determinar si l'extracció ha estat completa. Lamentablement té les seves limitacions. Si la malaltia no està totalment localitzada, l'extracció de la massa tumoral visible no assegura l'eliminació de les expansions microscòpiques de la malaltia. En aquests casos caldria una resecció àmplia dels teixits sans dels voltants que en poden comprometre la funció o l'aspecte extern. També la malaltia pot afectar estructures vitals o pot trobar-se disseminada en forma de metàstasi per tot l'organisme.

En determinades ocasions cal optar per la radioteràpia. Es calcula que més d'un 60% dels pacients cancerosos necessitaran aquest mètode al llarg del seu tractament. Aquest mètode es basa en l'efecte més selectiu que tenen els raigs X i els raigs gamma damunt de les cèl·lules tumorals. Tot i lesionar temporalment les cèl·lules sanes, aques-

tes es recuperen dels efectes de la radiació i per això la radioteràpia pot preservar o conservar les estructures anatòmiques (càncers de coll uterí i pròstata), eliminar el càncer i preservar funcions com la parla en el càncer de laringe inicial.

El mecanisme de la radioteràpia és doble: aconseguir la destrucció directa de les cèl·lules o indirecta a través de la destrucció posterior en una de les fases de la diferenciació. Com la cirurgia, la radioteràpia pot fracassar en l'objectiu de destruir totes les cèl·lules tumorals o veure's impotent enfront de les metàstasis generalitzades. En aquest cas l'única possibilitat viable és l'administració de tractament sistèmic, per difondre per a tot l'organisme. Aquest tractament s'anomena quimioteràpia. Els fàrmacs quimioteràpics, en general, actuen obstaculitzant la replicació del DNA i inhibeixen així la replicació cel·lular. Desenvolupats a partir de la meitat de la dècada dels anys quaranta, s'utilitzaren en un inici com a monoteràpia. A partir de la dècada dels seixanta la combinació de diversos fàrmacs d'aquests aconseguix curacions d'alguns tipus de càncer, especialment de tipus hematològics. A grans trets es divideixen en antimetabòlits (metotrexat, fluoracil, gemcitabina), inhibidors de la topoisomerasa (doxorubicina, CPT-11), agents alquilants (cloranbucil, ciclofosfamida), alcaloides vegetals (vinblastina, vinorelbina, placlitaxel, docetaxol), derivats del platí (cisplatí, carboplatí, etc.).

Tot i que actualment es pot considerar que la quimioteràpia cura principalment leucèmies, limfomes i el càncer de testicle, no aconseguix els mateixos resultats en neoplàsies més comunes com mama, pulmó, ORL, còlon, recte i pròstata. En aquests casos la quimioteràpia s'integra en un enfocament multidisciplinari juntament amb la cirurgia i la radioteràpia.

Un altre tractament utilitzat per combatre les neoplàsies és la hormonoteràpia que actua sobre el sistema endocrí. La mama i la pròstata són glàndules regulades per hormones sexuals. Aquesta teràpia endocrina opera només sobre teixits amb receptors per hormones específiques, la qual cosa explicaria que tinguin pocs efectes secundaris. No obstant això, alguns tumors de mama i pròstata són, o esdevenen, hormonoresistents.

Actualment l'experiència clínica ha demostrat una major eficàcia del tractament combinat especialment en tumors en estadis no inicials. Això es basa en la col·laboració de diversos especialistes (patòlegs, cirurgians oncològics, oncòlegs radioteràpics i oncòlegs mèdics), la coordinació dels quals dins de comitès de tumors encarregats d'elaborar protocols de tractament representa un veritable enfocament multidisciplinari. Potser la combinació més freqüent és la de cirurgia o radioteràpia, com a tractaments locals, seguida de quimioteràpia. L'anomenat tractament conservador de la mama és potser el paradigma d'aquest tipus de tractament combinat. S'inicia amb l'extirpació tumoral, combinant-se després amb radioteràpia i quimioteràpia.

Això ha comportat un augment dels guariments amb conservació del pit.

Una modalitat més recent és l'anomenada quimioteràpia d'inducció o neoadjuvant, que consisteix en l'ús inicial de la quimioteràpia, seguida de cirurgia o radioteràpia. La quimioteràpia d'inducció facilita el tractament precoç de les possibles cèl·lules disseminades per l'organisme (micrometàstasi) i sense manifestació clínica. En ocasions pot evitar la cirurgia o disminuir-ne l'extensió. En casos seleccionats de tumors de l'esfera otorrinolaringològica o de bufeta la quimioteràpia d'inducció seguida de radioteràpia pot permetre la guarició de la malaltia amb conservació de l'òrgan. En el cas dels tumors hormonosenibles, com la neoplàsia de pròstata, l'hormonoteràpia d'inducció seguida de radioteràpia ha resultat un avenç en el tractament d'aquesta malaltia. Finalment una altra possible combinació és la quimioradioteràpia concomitant, que ha demostrat resultats significatius en tumors d'esòfag, recte o pulmó.

En els darrers deu anys s'han produït una sèrie de millores tecnològiques en cadascuna de les tres potes del trípede antineoplàsic. A més de la millores en el suport del pacient postoperatori, noves tècniques microinvasives redueixen morbiditat en les intervencions quirúrgiques. En la radioteràpia, el desenvolupament tecnològic ha permès localitzar i tractar amb molta precisió, mitjançant els feixos de radiació, el tumor. Aquestes tècniques que s'anomenen de radioteràpia conformada preserven a més els teixits sans del voltant en major mesura que la radioteràpia més clàssica. Mitjançant la informació de la tomografia computada o la ressonància magnètica es configura de manera precisa el tumor per dissenyar posteriorment el pla de tractament especificant la morfologia del feix i la intensitat o durada de la irradiació.

D'aquesta manera s'aconsegueix que actui sobre el tumor la màxima dosi i la mínima possible en les zones veïnes sanes. Aquestes tècniques estan mostrant millores en els resultats dels tractaments de pròstata i del sistema nerviós central, aquest darrer amb la mal anomenada "radiocirurgia", o radioteràpia esterotàxica. Aquesta optimització tecnològica també s'ha produït en la braquiteràpia o curiteràpia, que és l'aplicació intracavitària (bufeta, pròstata, recte o cèrvix), o intersticial (mama, llavi, sòl de boca, penis, etc.) de material radioactiu en contacte amb el tumor o amb finalitat profilàctica o preventiva. També en el camp de la radioteràpia s'ha desenvolupat el tractament amb les anomenades partícules pesants (protons i neutrons), però no hi aprofundirem donada la poca experiència que en tenim al nostre país.

La quimioteràpia ha aconseguit de reduir els efectes secundaris tòxics i ha millorat les mesures de suport com ara els factors de creixement que permeten la recuperació, després de la quimioteràpia, de distintes sèries precursors sanguínies de la medulla òssia.

Aquests fàrmacs han permès l'administració de dosis elevades de quimioteràpia en aquells pacients en els quals els nivells habituals s'han mostrat poc eficaços. També en els darrers anys s'han desenvolupat diferents agents quimioteràpics com els taxans, els derivats del camptotecan, la gemcitabina o la vinorelbina amb una activitat significativa als tumors ovàrics, colorectals o pulmonars. Aquestes noves molècules i d'altres que es van desenvolupant faran avançar els resultats de la quimioteràpia, com així ho han fet la millora en les tècniques d'administració com la infusió contínua mitjançant bombes implantables. Així s'aconsegueix major temps d'exposició del tumor al fàrmac.

La teràpia gènica és una expectativa de futur en el tractament del diferent grup de malalties que coneixem com càncer que si bé no es preveu que ni a curt ni a mig termini aconseguixi un tractament directe i definitiu d'aquesta malaltia sí que permet esperar tractaments més específics. Probablement marcadors moleculars establiran la gravetat dels tumors i la seva probabilitat de resposta als diferents tractaments.

L'any 1996 es va celebrar al Col·legi de Metges de Barcelona una jornada sobre el centenari de l'ús terapèutic de les radiacions ionitzants i el cinquantenari de la primera publicació sobre quimioteràpia. El Dr. J. Pera, aleshores president de la Societat Catalanoibalearen d'Oncologia, va assenyalar que en un futur immediat els avenços en el tractament del càncer seran producte

**EN UN FUTUR
IMEDIAT ELS
AVENÇOS EN EL
TRACTAMENT DEL
CÀNCER SERAN
PRODUCTE DE LA
COMBINACIÓ DE
CIRURGIA,
RADIOTERÀPIA
I QUIMIOTERÀPIA.**

segurament de la nostra capacitat d'optimitzar la combinació de cirurgia, radioteràpia i quimioteràpia.

Finalment, com a apunt de la situació del tractament anticancerós a les terres de parla catalana, avui s'ha de dir que manté un nivell bo en l'àmbit europeu. Les limitacions docents o de medis, endèmiques en el nostre país, es veuen reflectides també en la cirurgia oncològica i en l'oncologia radioteràpica. Tot i que el XI Congrés de Metges i Biòlegs de Llengua Catalana, celebrat a Reus l'any 1980, va assenyalar la necessitat d'estructurar una formació específica en cirurgia oncològica i d'evitar la llistes d'espera motivades pels déficits infraestructurals en unitats de radioteràpia, aquests problemes resten encara pendents de solució definitiva.

Francesc Casas

Oncologia radioteràpica. Hospital Clínic de Barcelona