

HETEROGENEÏTAT TUMORAL. VALOR DE L'ESTUDI ULTRAESTRUCTURAL A LES NEOPLÀSIES DE PULMÓ*

J.A. Bombí, A. Martínez, J. Ramírez, A. Nadal, P. Fernández, J. Grau^a, E. Campo, A. Palacín i A. Cardesa

És un fet ben conegut que les neoplàsies poden estar constituïdes per tipus histològics diferents i donar lloc a teratomes, hamartomes o tumors mixts. Les cèl·lules tumorals poden presentar, sota una imatge amb microscòpia òptica semblant, una diferenciació cel·lular diferent en diferents camps o fins i tot doble en una mateixa cèl·lula. És evident que la microscòpia electrònica, a més de tenir un paper encara important en el diagnòstic de la histogènesi d'algunes tumoracions indiferenciades, també pot tenir un paper important en el cas de les lesions que tenen una diferenciació múltiple. Aquesta heterogeneïtat és molt característica de les neoplàsies pulmonars¹⁻¹⁰. En aquest treball estudiem la importància de la microscòpia electrònica en l'estudi de la diversitat tumoral morfològica i la seva relació amb la diversitat genotípica a les neoplàsies pulmonars, especialment amb les alteracions moleculars de gens reguladors de la proliferació cel·lular com p53, Ciclina D1 (CCND1), i p27. El gen del retinoblastoma és un important regulador negatiu del pas de la fase G1 a la fase S del cicle cel·lular¹¹ i, per tant, de la proliferació cel·lular. Aquesta proteïna s'inactiva per diferents mecanismes, però sovint per fosforilació a través dels complexos Ciclina i CDK (quinases dependents de ciclina), de les quals la CCND1 és ben sabut que actua en el període inicial de la fase G1. La p27 és un inhibidor dels complexos CDK-Ciclina. La p53 és un producte d'un gen supressor tumoral que bloqueja el cicle cel·lular i induïx l'apoptosi. L'estudi d'aquesta doble heterogeneïtat permetrà identificar millor els tipus histològics diferents i permetrà, d'aquesta manera, una aproximació més acurada al seu pronòstic i probablement al seu tractament.

Material i mètodes

S'estudiaren 127 casos de carcinomes de pulmó del tipus de no-cèl·lula petita, diagnosticats en el Departament d'Anatomia Patològica de l'Hospital Clínic de la Universitat de Barcelona entre el anys 1987 i 1997. Es va fer un estudi ultraestructural en tots els casos, però només es van considerar valorables

110. En 113 de les neoplàsies es va dur a terme un estudi immunohistoquímic per a p27 i Ciclina D1 (CCND1). En 49 adenocarcinomes a més a més es va estudiar l'expressió de p53. L'estudi immunohistoquímic i ultraestructural va ser vàlid conjuntament en 96 de les neoplàsies. Els casos estudiats corresponen a 105 homes amb una edat mitjana de 58 anys i 22 dones amb una edat mitjana de 62 anys. El 66% dels malats estaven en estadi I, el 31% en estadi II, el 2% en estadi III i un 1% en estadi IV.

La **classificació histològica** dels casos va ser efectuada i revisada seguint la classificació de l'OMS vigent¹². Es van diagnosticar 66 tumors com a adenocarcinomes, 15 dels quals com a carcinomes bronquioloalveolars; 35 casos de carcinomes de cèl·lules escamoses, 15 casos de carcinomes de cèl·lules grans i 11 de tumors neuroendocrins. Es van trobar també 4 casos amb predomini de cèl·lules clares, 2 dels quals van ser classificats com a carcinomes bronquioloalveolars i els altres 2 dins del grup de carcinomes de cèl·lules grans.

L'**estudi amb microscòpia electrònica** es va basar en el treball de Mooi i els seus col·laboradors¹³. Es va valorar en cada cas el grau de diferenciació neuroendocrina, escamosa o adenoiide, quantificat amb una gradació de 0 a 3, en la qual 0 significa absència de diferenciació; 1, indicis; 2, diferenciació moderada, i 3, diferenciació molt evident. La diferenciació adenoiide varia segons la formació més o menys aparent de llums glandulars o de reticle endoplàsmic granular i aparell de Golgi prominents, presència de grànuls de secreció i presència més o menys important de microvellositats. La diferenciació escamosa es va valorar amb la presència de tonofibril·les i desmosomes més o menys importants i, ocasionalment, de queratinització. La diferenciació neuroendocrina es va valorar amb la presència de grànuls de neurosecreció de forma aïllada, en una minoria de cèl·lules, o en quantitat molt abundant.

En l'**estudi histoquímic** només es va considerar la positivitat nuclear, i es va quantificar el percentatge de cèl·lules tumorals positives en 10 camps aleatoris de gran augment (x40). Es van avaluar com a positius aquells casos en què s'observà positivitat en almenys el 10% de les cèl·lules tumorals. Quan aquesta expressió era de més del 50% de les cèl·lules es va valorar com a alta. En tots els casos es van correlacionar les troballes de la immunohistoquímica amb el diagnòstic de microscòpia òptica previ i amb l'estudi ultraestructural.

Departaments d'Anatomia Patològica i ^aOncologia, Hospital Clínic, IDIBAPS, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona.
^aDiscurs d'ingrés com a Acadèmic corresponent a la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, 16/02/1999.

TAULA I
Diferenciació ultraestructural

Diagnòstic microscòpia òptica	Diferenciació ultraestructural							
	n	Nulla*	ADC*	FSC*	NRE*	ADC/ESC*	ADC/NRE*	TRIPLE*
Carcinoma escamós	25	2	5	7	1	9	0	1
Pobrement diferenciat		2	2	3	1	3	0	0
Moderadament diferenciat		0	3	2	0	6	0	1
Ben diferenciat		0	0	2	0	0	0	0
Adenocarcinoma	60	2	40	0	1	13	2	2
Pobrement diferenciat		2	0	0	1	1	1	0
Moderadament diferenciat		0	8	0	0	1	1	0
Ben diferenciat		0	32	0	0	11	0	2
Tumor neuroendocrí	11	0	0	0	9	0	2	0
Carcinoma neuroendocrí de cèl·lules grans		0	0	0	1	0	0	0
Carcinoide típic		0	0	0	8	0	2	0
Carcinoma de cèl·lules grans	14	2	6	2	0	3	1	0
Total	110	6	51	9	11	25	5	3

*: Nombre de casos. ADC: Diferenciació adenoide. FSC: Diferenciació escamosa. NRE: Diferenciació neuroendocrina.

Resultats

Les troballes de la microscòpia electrònica les podem trobar a la Taula I. En el 67% dels casos, les cèl·lules mostraven una sola diferenciació, encara que incipient, i en el 28% les cèl·lules presentaran una diferenciació mixta, generalment adenoide i escamosa (fig. 1), ocasionalment adenoide i neuroendocrina i molt rarament triple adenoide, escamosa i neuroendocrina. En cap cas es va veure doble diferenciació escamosa i neuroendocrina. Dels 110 casos estudiats, només el 70% van mostrar diferenciació ultraestructural bona (grau 2-3) en alguna de les seves varietats. En 6 casos no es va observar cap tipus de diferenciació ultraestructural en les tres línies assenyalades.

La coincidència entre el diagnòstic histopatològic previ i l'estudi ultraestructural va variar atenent al grau de diferenciació tumoral, i globalment va ser del 77% (taula II). La correlació va ser bona en els tumors ben o moderadament diferenciats i va ser pobre en els tumors mal diferenciats amb microscòpia òptica. La diferència més gran va ser dins el grup dels carcinomes de cèl·lules grans amb una coincidència de només el 14%, car només 2 casos mostraven cèl·lules sense evidència de diferenciació ultraestructural.

L'expressió de CCND1 es va trobar al 58% dels tumors, en un 27% dels quals amb expressió alta. Els carcinomes escamosos mostraven una positivitat del 72%, els adenocarcinomes, del 62%, els tumors neuroendocrins, del 10%, i el 43% dels carci-

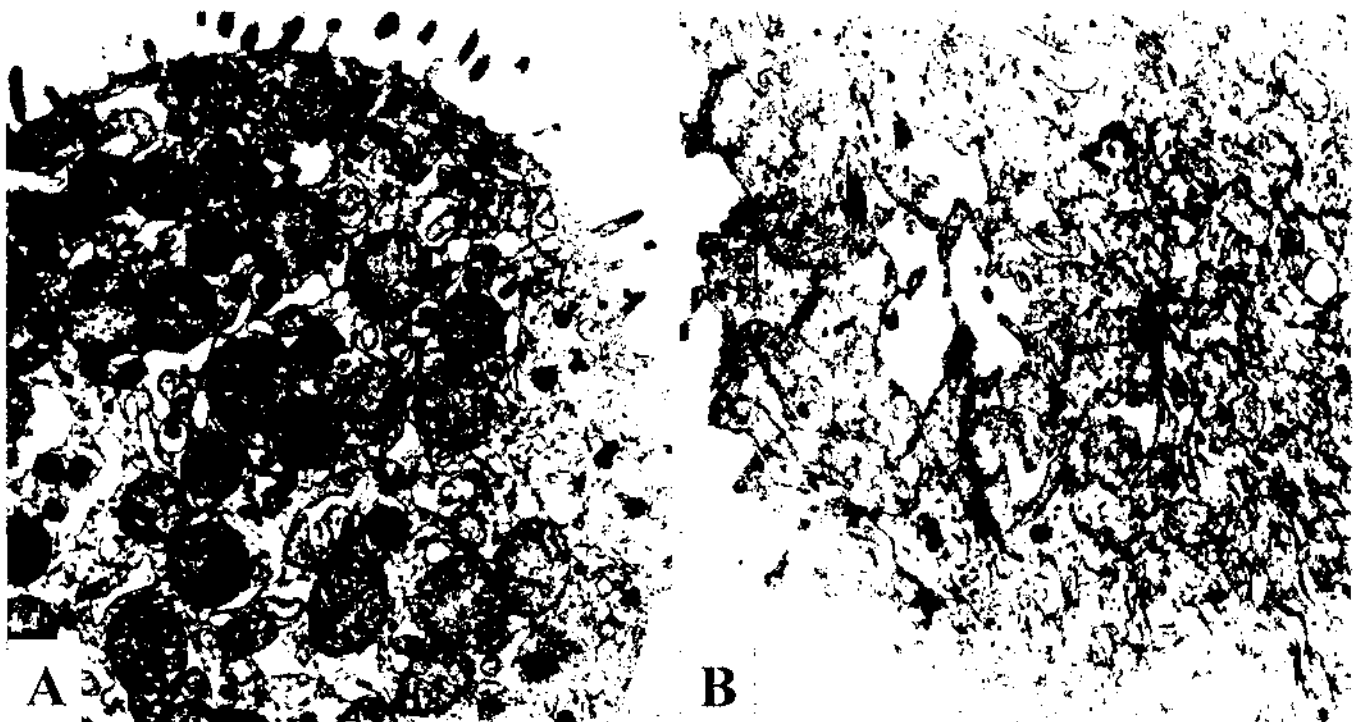


Fig. 1. a. Microfotografia electrònica d'un carcinoma bronquioloalveolar del tipus de cèl·lula de Clara amb els característics cossos densos al citoplasma (*) (x 12000). b. Microfotografia electrònica d'un carcinoma amb diferenciació mixta adenoide i escamosa. S'observen microvellositats (*) i feixos de tonofilaments (→) (x 7000).

nomes de cèl·lules grans. També es va trobar positivitat dèbil i focal en el parènquima no tumoral. En comparar l'expressió amb la diferenciació ultraestructural veiem que no s'expressa en els casos de diferenciació neuroendocrina, augmenta amb el grau de diferenciació adenoide i disminueix amb el grau de diferenciació escamosa.

Els estudis de la p27 mostraren una positivitat en el 86% dels casos, en el 70% del quals molt marcada. També es va trobar positivitat nuclear en el parènquima no tumoral. La positivitat era del 90% en els carcinomes escamosos, del 84% en els adenocarcinomes, del 100% en els neuroendocrins i en el 79% dels carcinomes de cèl·lules grans. Tots els tumors neuroendocrins expressaren p27 en més del 50% de les cèl·lules tumorals. En comparar els resultats amb la microscòpia electrònica es veu que tots els tumors amb diferenciació nul·la foren positius per a la p27. Els tumors amb diferenciació ultraestructural únicament escamosa, adenoide o neuroendocrina expressaren la proteïna de forma intensa, mentre que els valors més baixos d'expressió dins de cada categoria s'observaren en aquests tumors en diferenciacions intermèdies.

També es va estudiar la coexpressió de p27 i CCND1. Un 25% dels casos mostraven cèl·lules que expressaven al mateix temps ambdues proteïnes. Això passava en el 22% dels carcinomes escamosos, en el 31% dels adenocarcinomes i en el 14% dels tumors de cèl·lules grans. En cap cas s'observà coexpressió als tumors neuroendocrins. Respecte de l'estudi ultraestructural, s'observà absència de coexpressió als tumors amb diferenciació neuroendocrina, augment en el grau de diferenciació adenoide i disminució en el grau de diferenciació escamosa.

En estudiar la p53 al grup d'adenocarcinomes, la positivitat va ser del 28% en general, del 50% en els pobrement diferenciats, del 43% en els moderadament diferenciats i del 22% en els ben diferenciats. La relació amb la diferenciació ultraestructural mostrava que el 40% dels tumors amb grau 1 de diferenciació adenoide eren positius, també el 33% dels de grau 2, i només un 5% dels tumors de grau 3. A més a més, es va expressar en tots els casos diferenciació mixta, adenoide i neuroendocrina.

L'estudi dels carcinomes bronquioloalveolars va permetre classificar-los atès el seu tipus cel·lular: 9 tumors de cèl·lules de Clara, 2 de pneumòcits tipus II, 2 mucinosos, 1 cèl·lules ciliades i un altre de mixt de cèl·lules de Clara i cèl·lules mucosecretories. D'altra banda, 2 casos mostraven una incipient diferenciació escamosa i 2 més una abundosa quantitat de glicogen que els hi donava un aspecte de cèl·lula Clara. En comparar l'expressió immunohistoquímica dels adenocarcinomes, els adenocarcinomes ben diferenciats, i els carcinomes bronquioloalveolars, veiem que hi ha unes certes diferències entre ells. Així doncs, mentre el 100% dels carcinomes bronquioloalveolars expressen p27 i el 69% expressen CCND1 amb una coexpressió en el 53% dels casos, només un 8% mostraren positivitat per a p53. Aquestes dues últimes característiques, coexpressió alta de p27 i CCND1 i positivitat per a p53, ens marquen algunes diferències amb les altres varietats d'adenocarcinoma.

TAULA II
Correlació entre el diagnòstic histopatològic i la diferenciació ultraestructural

Agnòstic histopatològic	n*	Diferenciació ultraestructural
		% coincidència
Carcinoma escamós	25	68
Pobrement diferenciat	2	54
Moderadament diferenciat	12	75
Ben diferenciat	11	100
Adenocarcinoma	60	95
Pobrement diferenciat	5	40
Moderadament diferenciat	10	100
Ben diferenciat	45	100
Tumor neuroendocri	11	100
Carcinoma neuroendocri de cèl·lules grans	1	100
Carcinoide típic	10	100
Carcinoma de cèl·lules grans	14	14
Total	110	77

*Nombre de casos estudiats

Discussió

Les nostres troballes són difícils d'avaluar amb els resultats de la bibliografia, perquè són pocs els treballs publicats i a més estan fets amb metodologies diferents. Respecte dels estudis ultraestructurals, cal destacar que Mooi i els seus col·laboradors¹³ i Taccagni i els seus col·laboradors¹⁴, amb estudis de 44 i 50 casos respectivament, mostren una diferenciació mixta del 65% i del 64%. Probablement les diferències respecte del nostre 28% són degudes al grup diferent de neoplàsies estudiat, i també pot ser que el grup de Mooi estudia ultraestructuralment molts camps diferents i moltes preparacions diferents de cada cas i que el grup de Taccagni utilitza una metodologia totalment diferent. Les discrepàncies entre el diagnòstic previ i l'ultraestructural són molt variables, entre el 18 i el 66% dels mateixos autors, i un altre Mackay i els seus col·laboradors¹⁵ en troba el 37%. Nosaltres, en aquest cas estem més prop de l'estudi de Mooi i els seus col·laboradors; amb un 22%.

TAULA III
Expressió de p27, CCND1 y p53 segons la diferenciació ultraestructural

Diferenciació ultraestructural	n	p27*	CCND1*	Coexpressió de p27 i CCND1**	p53*
Escamosa (ESC)	9	78	78	33	-
1	4	75	75	50	-
2	5	80	80	20	-
3	0	-	-	-	-
Adenoide (ADC)	47	83	64	30	21
1	14	100	50	14	40
2	11	54	64	18	33
3	22	90	73	45	5
Neuroendocrina (NRE)	10	90	0	0	100
1	1	0	0	0	100
2	1	100	0	0	-
3	8	90	0	0	-
Mixta	25	95	63	24	40
ADC/ESC	20	95	63	25	37
ADC/NRE	3	100	67	0	100
ADC/ESC/NRC	2	50	50	50	0
Nul·la	5	100	40	20	100
Total	96	89	58	25	30

n: Nombre de casos. *: Percentatge de casos positius. ADC: Diferenciació adenoide. ESC: Diferenciació escamosa. NRE: Diferenciació neuroendocrina. **: Percentatge de casos amb expressió simultània de p27 i CCND1 en més del 50% de les cèl·lules tumorals.

La valoració immunohistoquímica també es fa difícil de fer. Respecte de la CCND1, hi ha autors que han valorat la positivitat citoplasmàtica¹⁶ que nosaltres no considerem. La positivitat nuclear varia entre el 28 i el 18%¹⁷. Alguns autors troben correlacions entre l'expressió de CCND1 i una pobra diferenciació, una menor infiltració limfocitària i un menor índex de recídives. Nogensmenys, altres no hi trobaven cap mena de relació. A la nostra sèrie, observem una tendència a la correlació entre l'expressió nuclear superior al 50% i un major grau de diferenciació en els carcinomes escamosos i adenocarcinomes.

Totes les sèries publicades mostren una marcada positivitat per a p27 al 88,9 i 90% dels casos estudiats^{18,19}, i cap, a l'igual que la nostra, diferències d'expressió ni entre els tipus histològics ni entre els graus de diferenciació histològica o ultraestructural.

La coexpressió de p27 i CCND1 no ha estat estudiada prèviament a les neoplàsies de pulmó. Nosaltres, com a troballa més important, veiem que no hi ha en cap cas coexpressió en els tumors neuroendocrins i que aquesta coexpressió és més abundant en els adenocarcinomes que en els carcinomes escamosos. També observem que és superior als adenocarcinomes més ben diferenciats i als carcinomes escamosos més pobrement diferenciats.

L'expressió de p53 als adenocarcinomes pulmonars és molt variable, entre un 49 i un 80%^{20,23}, però en els casos que s'ha estudiat la positivitat en els carcinomes bronquioloalveolars, aquesta sempre ha estat menor del 20%²³ o fins i tot nul·la²². Nosaltres també observem una expressió més baixa de p53 als carcinomes bronquioloalveolars que als adenocarcinomes convencionals.

Axí doncs, especialment al grup dels adenocarcinomes pulmonars, l'estudi ultraestructural permet la identificació d'un grup de neoplàsies diferents que també ho són a l'estudi immunohistoquímic. L'expressió constant de p27, l'augment de coexpressió de p27 i CCND1 respecte dels altres adenocarcinomes, i l'expressió molt baixa de p53 defineixen un perfil d'alteracions moleculars característic del carcinoma bronquioloalveolar i diferent de la resta d'adenocarcinomes pulmonars, probablement en relació amb un mecanisme de progressió tumoral diferent i, potser, relacionat amb el tipus cel·lular diferent, tal com s'ha observat ultraestructuralment.

La microscòpia electrònica permet aprofundir en el tipus cel·lular originari de la neoplàsia i conjuntament amb la immunohistoquímica permet identificar millor els grups de neoplàsies pulmonars. Pensem que aquest és un bon camí per a identificar grups de tumoracions que puguin tenir un pronòstic diferent i, potser, un tractament diferenciat i personalitzat.

Agraïments:

Aquest treball s'ha dut a terme amb el suport del FIS (96/2084). Els autors agraeixen a les sres. E. Rull i C. Durana la seva col·laboració en la preparació del material per a l'estudi ultraestructural i a M. Mainar i M. Sánchez per a l'estudi immunohistoquímic.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Hirsch FR, Ottesen G, Podenphant J et al. Tumor heterogeneity in lung cancer based on light microscopic features. A retrospective study of a consecutive series of 200 patients treated surgically. *Virch Arch (A)* 1983; 402:147-156.
- Roggli VL, Vollmer RT, Greenberg SD et al. Lung cancer heterogeneity: a blinded and randomized study of 100 consecutive cases. *Hum Pathol* 1985; 16: 569-579.
- Gatter KC, Dunnill MS, Pulford KAF et al. Human lung tumors: a correlation of antigenic profile with histological type. *Histopathol* 1985; 9: 805-823.
- Dunnill MS, Gatter KC. Cellular heterogeneity in lung cancer. *Histopathol* 1986; 10: 461-475.
- Horie A, Ohta M. Ultrastructural features of large cell carcinoma of the lung with reference to the prognosis of patients. *Hum Pathol* 1981; 12: 423-432.
- Mooi WJ, van Zandwijk N, Dingemans KP et al. The "grey area" between small cell and non-small cell lung carcinomas. Light and electron microscopy versus clinical data in 14 cases. *J Pathol* 1986; 149: 49-54.
- Carey FA. Pulmonary adenocarcinoma: classification and molecular biology. *J Pathol* 1998; 184: 229-230.
- Erlanson R. Diagnostic transmission electron microscopy of tumors. Raven Press, Nova York, 1994.
- Dickers GR. Diagnostic electron microscopy: a text/atlas. Igaku Shoin, Nova York, 1988.
- Henderson DW, Papadimitiou JM, Coleman M. Ultrastructural appearances of tumours. (de 2). Churchill Livingstone, Edimburg, Escòcia, 1986.
- Fernández P, Jares P, Rey MJ, Campo E, Cardesa A. Cell cycle regulators and their abnormalities in breast cancer. *J Clin Pathol Mol Pathol* 1998; 51: 305-309.
- World Health Organization. Histological typing of lung tumours (ed 2). Ginebra, Suïssa, WHO, 1981.
- Mooi WJ, Dingemans KP, Wagenaar S, Hart AA, Wagenvoort CA. Ultrastructural heterogeneity of lung carcinomas: representative of samples for electron microscopy in tumor classification. *Hum Pathol* 1990; 21: 1227-1234.
- Taccagni G, Rovere F, Terreni MR, Gambini S, Cantaboni A. Divergent differentiative histogenetic lines in lung tumors: identification of histotypes with pure or mixed ultrastructural phenotype and their prognostic significance. *Ultrastruct Pathol* 1995; 19: 61-73.
- Mackay B, Ordóñez NG, Bennington JL, Dugan CC. Ultrastructural and morphometric features of poorly differentiated and undifferentiated lung tumors. *Ultrastruct Pathol* 1989; 13: 561-571.
- Betticher DC, Heighway J, Hasleton PS, Alternatt HJ, Ryder WJD, Cerny T and Thatcher N. Prognostic significance of CCND1 (cyclin D1) overexpression in primary resected non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1996; 73: 294-300.
- Yang WL, Chung KY, Shin DH and Kim YB. Cyclin D1 protein expression in lung cancer. *Yonsei Med J* 1996; 37: 142-148.
- Esposito V, Baldi A, De Luca A et al. Prognostic role of the cyclin dependent kinase inhibitor p27 in non-small cell lung cancer. *Canc Res* 1997; 57: 3381-3385.
- Kawana H, Tamuru J, Tanaka T et al. Role of p27 and cyclin-dependent kinase 2 in the proliferation of non-small cell lung cancer. *Am J Pathol* 1998; 153: 505-513.
- Konishi T, Lin Z, Fujino S, Kato H, Mori A. Association of p53 Protein expression in stage I lung adenocarcinoma with reference to cytological subtypes. *Hum Pathol* 1997; 28: 544-548.
- Wang X, Rao S, Yeldani A. Immunohistochemical Analysis of p53 mutations in bronchoalveolar Carcinoma and conventional pulmonary adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1995; 8: 919-923.
- Kitamura H, Kameda Y, Nakamura N, Inayama Y et al. Atypical adenomatous hyperplasia and bronchoalveolar lung carcinoma. Analysis by morphometry and expressions of p53 and carcinoembryonic antigen. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 553-562.
- Cagle PT, Armando E, Greenberg SD, Cox A, Brown RW. Potential utility of p53 immunopositivity in differentiation adenocarcinomas from reactive epithelial atypias of the lung. *Hum Pathol* 1996; 27: 1198-1203.
- Eimoto T, Teshima K, Shirakusa T, Kikuchi M. Ultrastructure of well-differentiated adenocarcinomas of the lung with special reference to bronchioloalveolar carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 1985; 8: 177-190.
- Axiotis CA, Jennings TA. Observations on bronchiolo alveolar carcinomas with special emphasis on localized lesions. A clinicopathological, ultrastructural, and immunohistochemical study of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 12: 918-931.
- Sheppard MN, Thurlow NP, Dewar A. Amphicrine differentiation in bronchioloalveolar cell carcinoma. *Ultrastruct Pathol* 1994; 18: 437-441.

LA TERAPÈUTICA EN TEMPS DE PERE VIRGILI: MEDICAMENTS EMPRATS PER PERE VIRGILI I ELS SEUS DEIXEBLES^a

J. Bech

Excel·lentíssim Senyor President, Digníssimes Autoritats, Excel·lentíssimes Sres. i Srs. Acadèmics, Senyores i Senyors:

És per a mi un gran honor haver estat elegit Membre Corresponsent d'aquesta Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona. Amb emoció, Excel·lentíssims Senyors, us paleso la meva profunda gratitud, ja que tan alta distinció s'ha d'atribuir, més que als meus mèrits, a la vostra amistat i benevolença.

Cal subratllar el meu profund agraïment als Excel·lentíssims Srs. Acadèmics que em van proposar com a candidat.

Dedico aquest breu discurs a la meva estimada esposa, Joana, per la seva inesgotable comprensió i generositat davant del sacrifici que li suposen les meves moltes hores substretes a ella i a la família.

L'elecció del tema no ha estat difícil, ja que es celebra aquest any el tricentenari del naixement del cirurgià Pere Virgili, que més que renovar, en realitat, va crear la cirurgia "moderna" a l'imperi espanyol del s. XVIII. Amb motiu d'aquesta celebració, eminents personalitats han dictat a Tarragona, Vilallonga del Camp (lloc de naixement de Virgili) i Barcelona esplèndides conferències sobre diferents aspectes biogràfics i de la immensa obra realitzada pel cirurgià vilallonguíf, però crec que ningú ha tractat el tema que avui intentaré desenvolupar: "*La terapèutica en temps de Pere Virgili: medicaments emprats per Pere Virgili i els seus deixebles*". (Val a dir que, per diverses raons, ja m'he ocupat d'altres aspectes de Virgili en treballs precedents, [1967, 1985 i 1985b]).

Òbviament, la *Terapèutica (latus sensus)* de l'època comprenia la *Dietètica*, la *Cirurgia* i la *Farmàcia*.

En cap moment el gran cirurgià, creador dels reials col·legis de cirurgia de Cadis i Barcelona, va menystenir els medicaments. Ans al contrari, manifestà que sobre la porta del Reial Col·legi de Cadis, que acabava de crear, escauria posar-hi els "atributs de la cirurgia, que són: la prudència, la *farmàcia*, el ferro i el foc". L'estreta relació entre cirurgia i farmàcia, recordada oportunament per Virgili, no era cap descobriment i aquests lligams venien de molt lluny. Tots els cirurgians des de la més remota antiguitat en llurs obres incloïen la curació pels medica-

ments i pel ferro. Bons exemples en són els tractats de Teodor, Salicet, Lanfranc, Chauliac, Paré, etc.

Pere Virgili neix a les acaballes del segle XVII, l'any 1699, i mor el 1776. Per tant el nostre estudi se centra en el segle XVIII, però inclou a manera d'antecedents al·lusions al segle XVII. Això permetrà situar millor les circumstàncies de l'evolució de la "matèria mèdica" en l'entorn de Virgili i deixebles.

De bell antuvi cal aclarir que les fons d'informació *primària* han estat els dos formularis emprats a l'Hospital de la Santa Creu, *Particulares Medicamentorum*, de Joan Pascual i Llobet (1677) i la *Synopsis Formularum* de Milans Rosell, amb el *Catalogus Medicaminum* de l'apotecari Hemeteri Olçina (1741), la *Pharmacopea Cathalana* de Joan Alós (1686), tres cartes de Virgili en què sol·licita medicaments des d'ultramar a l'Intendent de Cadis (1740, 1743, 1744), la *Farmacopea de la Armada* de Leandro de Vega, Cadis (1759), el *Codex Formularium Chirurgis* (1771), *Principis de Cirurgia* de Francisco Puig (1753), *Tratado Theorico-Practico de Materia Medica* de Juan Rancé (1773), *Tratado de las enfermedades de los ojos* de Domingo Vidal (1785), i *Avisos sobre el método de recetar* de Puig (1769). També s'han consultat un projecte d'Hospital Militar de 1716, Tarifes des 1674 a 1755, i farmacopees dels s. XVII i XVIII (Codex, 1638; Donzelli, 1675; Charas, 1676; Lemery, 1645; *Farmacopea Matritensis*, 1739; Loeches, 1721. etc.). Com a literatura *secundària*, s'han emprat treballs propis (Bech, 1967, 1985a, 1985b, 1999, en premsa; Bech i Grau 1998, Bech et al. 1998).

A priori podria semblar que per a Virgili, home d'acció, eficaç i agosarat -practicava la litotomia (o extracció de càlculs de la bufeta de l'orina) en menys de tres minuts-, el tema dels medicaments (amb llur laboriosa preparació, segons l'art) fos quelcom fútil i secundari.

En la present aportació intentaré palesar que no només tenia molt clara la importància dels medicaments, sinó que estava imposat en els remeis moderns, és a dir, ja coneixia i emprava medicaments *químics*.

Algun autor dels que han intervingut en els citats actes de commemoració em sembla recordar que va dir que Lacombe va explicar, en el setge de Gibraltar, al jove i poc experimentat Virgili, que més enllà dels Pirineus hi havia una cirurgia, i se sobreentén una medicina, farmàcia, etc., molt més capdavan-

^aDiscurs d'ingrés com a Acadèmic Corresponsent a la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona, 16/11/1999.

tera que la rudimentària que el vilalloguï havia experimentat a Tarragona i València.

Aquesta afirmació s'ha de matisar, ja que malgrat el gran endarreriment que va comportar la pragmàtica de Felip II (Aranjuez, 22 de novembre de 1559), en prohibir als súbdits de viatjar a l'estranger per a estudiar, a la Corona d'Aragó ni havia una riquíssima tradició. Només cal recordar les exímies obres de Llull, Arnald de Vilanova, Rupescissa, Bernat Despuig, Johan de Vic, Lluís Alcanyis, Pere Pintor, etc., i l'influència de les escoles de Montpeller i Salern, entre d'altres.

La Concòrdia de Barcelona (1511), segona farmacopea més antiga del món, no va aparèixer per generació espontània, sinó com a fruit madur de l'alta tradició científica forjada pels citats precursors. Molt abans que l'estrident Paracels, a la fi del s. XIV, inventés la iatroquímica o spagíria, ja Arnald de Vilanova (1240-1311) l'havia practicada 200 anys abans. Només cal llegir atentament i aparelladament les seves *Opera Medica* i *Rosarius philosophorum* per a copsar com parla magistralment de "fermentacions", "destil·lacions", "sublimacions", "tinctures", "olis", "vins", "elixirs", "arcans", etc.

La medicina catalana dels segles XIII i XIV fou un referent per a l'Europa culta, nombrosos autors la citen. En nom de la brevetat, només n'aportaré un exemple: la de l'eminent metge florentí, Marsili Ficino, que a les pàg. 301, 340, 347, etc., de l'obra *De Vita Libri tre*, amb gran elogi, pren model del que feien "doctores catellani (o catellanorum)".

Però no fou tan sols aquesta gloriosa tradició la que va influir en la formació iniciàtica de Pere Virgili a Tarragona. Quatre factors més completaren la sòlida formació del cirurgià.

D'aquests, el primer, encara que tràgic per al destí global de la nació catalana, fou decisiu per al jove Virgili. Em refereixo a la fi de la guerra de successió, amb l'ocupació per les tropes castellaneres i franceses. Dins les últimes hi havia cirurgians, metges i apotecaris que coneixien les obres de Quercetà (1544-1609), Van Helmont (1577-1644), Sennert (1572-1637), Riveri (1589-1655), Batei (1608-1669), Renodeus, Bauderon (1540-1623), Charas, Sauvageon (1670) i Lemery, entre d'altres.

Els sanitaris francesos, com ara el cirurgià Sorel i Abolin, que era l'apotecari major de les tropes que assetjaren Barcelona, i fins i tot alguns catalans, com Joan Minuart i Gabriel Ribals, es queden a servir amb les tropes de Felip V. A Tarragona, a casa del cirurgià Gabriel Riera o bé a l'hospital, Virgili començà a conèixer llurs tècniques i remeis. En els setges de Gibraltar i Oran devia comprovar la utilitat del *Elaboratori Galeno Chimico Pharmaceutico*, dirigit per l'apotecari major Francisco Ramós.

El segon factor fou el destí a Cadis (i Sevilla, on participa en sessions de l'*Acadèmia de Medicina y otras Ciencias*, amb Jordi Juan, Gaviria i d'altres), que en l'època era el punt d'arribada i distribució per tota Europa de les drogues d'Amèrica (quina, tolú, guaiac, sarsaparrilla, etc.). Tant a l'Hospital de Cadis com més tard en el Reial Col·legi de Cirurgia que fundà Virgili o en els seus quatre viatges a Amèrica, entra en contacte amb els nous medicaments d'origen vegetal.

El tercer factor fou l'estada a París al costat de Le Dran, Le Cat, Petit i d'altres, amb tot l'esperit de l'empirisme practicat al "Jardin des Plantes", on capta perfectament els últims aspectes de les grans polèmiques entre metges i cirurgians, entre galenistes i iatroquímics, entre els partidaris i els antagonistes en l'ús d'antimonials, entre el galenista Patin i el iatroquímic Turquet de Mayerne, (que es degué refugiar a Anglaterra, on fou decisiu en la redacció de la revolucionària *Pharmacopea Londinensis*), etc. Ben segur que Virgili, que havia preparat el viatge en menys d'una setmana, no perdé ni un sol minut d'aquell meravellós escenari parisenc, polèmic i, per tant, enriquidor.

Un quart factor en la seriosa consideració dels medicaments moderns, químics, per part de Virgili, cal buscar-lo en la seriosa implantació dels seus col·legis de cirurgia de Cadis i Barcelona en hospitals consolidats, amb una llarga tradició. Val a dir que entre Cadis i Barcelona hi havia diferències. Així, abans d'arribar Virgili a Cadis, a l'hospital la preparació i l'administració de medicaments era deficient:

("...se equivocan y no daban a los debidos tiempos la aplicación de los medicamentos, dando purga a quien no se le habia mandado, sino orchata, por no ser inteligentes los enfermeros", Diputación de Sanidad en el Hospital Real de Cádiz, 13 de Abril de 1727, "...se reconoció la botica de dicho hospital y en ella no se halló método formal de recetas y estar escasa generalmente de todos los medicamentos...", Actas del Cabildo de 2 de Julio de 1728.)

En canvi, a Barcelona, a l'Hospital de la Santa Creu, hi havia metges i cirurgians com Thomas, Milans, Rosell, Puig, etc., i apotecaris experimentats com Pasqual i Llobet (1677) i Olzina (1741).

Quasi cent anys abans que Virgili fundés el Col·legi de Cirurgia de Barcelona, a l'esmentat Hospital era vigent el formulari anomenat *Particulares Medicamentorum descripciones* (1677), amb medicaments preferentment galènics, però amb un principi de fórmules i procediments químics. Així se cita l'esperit de vitriol (destil·lat amb alambí), el lapis prunella seu cristallum minerale, el nitrum puri, el flores sulphuris, els acoti rosati, la tutia preparada, la cerussa, els sublimati, les salis essentiales, idest cremor seu les cristalli tartari, l'unguentum mercurii expertum, l'aluminis usti, l'aluminis rupei, el Spiritus sulphuris campanarius (...destil·letur...), l'agua aluminosa, luto sapientia (ut adiunt chymicos). Amb aquest aclariment ens indica que l'autor estava familiaritzat amb els químics.

És a dir, ja se citen dos "esperits", "aigües", etc., formes introduïdes per la química farmacèutica. Si això passava el 1677, no cal dir que el 1741 els medicaments químics (com diverses aigües simples i compostes), "spagíria", o medicaments pròpiament dits químics (vg. antimoni diaforètic, antimoni diaforètic marcial, mantega d'antimoni, aetiops, croccus, calomelanos, etc.; esperits, olis destil·lats, sals, elixirs, extractes, etc.; abunden abastament).

En l'edició de 1749 del *Synopsis Formularum* hi consten 430 receptes, amb 31 cites de Lemery, 5 de Mynsicht, 4 de Quer-