

DISCURSO

LEÍDO ANTE LA

REAL ACADÉMIA DE MEDICINA
Y CIRUGÍA DE VALENCIA

EN LA RECEPCIÓN DEL

ILMO. SR. DR. D. JAVIER GARCÍA-CONDE BRÚ

Y

CONTESTACIÓN

DEL ACADÉMICO

EXCMO. SR. DR. D. FCO. JAVIER GARCÍA-CONDE GÓMEZ

VALENCIA
25 octubre
1983

DISCURSO

DEL

ILMO. SR. DR. D. JAVIER
GARCÍA-CONDE BRÚ

«LA ONCOLOGÍA MÉDICA: FORMACIÓN, MÉTODO
Y ESTRATEGIA TERAPÉUTICA»

EXCMO. SR. PRESIDENTE,
EXCMAS. E ILMAS. AUTORIDADES,
ILMOS. SRES. ACADÉMICOS,
SEÑORAS Y SEÑORES:

Con un gran respeto, ilusión y profundo agradecimiento me presento hoy ante ustedes para leer mi discurso de ingreso como Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Valencia.

El respeto deriva de una actitud mía, natural y permanente, hacia las Instituciones y hacia las personas que realizan una función importante en el ámbito de la Ciencia. La Academia, tal y como señalaba Schleiermacher, pertenece a las Instituciones científicas que se ocupan de la comunicación social del saber, siendo el lugar donde los hombres de ciencia se reúnen para la mutua transmisión y comentario de sus hallazgos.

Es lógico, pues, que este respeto tenga ingredientes de intranquilidad en quien ha intentado siempre interpretar los reconocimientos científicos y académicos como una necesaria actitud de servicio y dedicación.

Mi ilusión por pertenecer a esta Real Academia es expresión del interés creativo desarrollado por esta Institución y de las posibilidades que se ofrecen para el continuo intercambio y transmisión del saber.

El agradecimiento, en los momentos importantes de una trayectoria científica, es necesariamente amplio y diverso y no debe ser expresado como una simple actitud de cortesía, sino con el profundo sentimiento de un reconocimiento de justicia.

Por su relación con este acto debo agradecer el pertenecer a esta Real Academia, a los señores académicos que me presentaron, para ocupar un sillón vacante en esta Real Academia, los profesores J. Colomer, V. Tormo y M. Valdés, maestros y amigos que una vez más me demostraron la intensa naturalidad de su sincera amistad.

A ustedes, señores académicos, debo la generosidad de su aceptación como Académico para desempeñar una función en la Sección de Ciencias Fundamentales de esta Real Academia. Espero corresponder a su confianza con el esfuerzo y competencia que todos ustedes ponen en el desarrollo de sus cometidos.

Al lado de esta gratitud para quienes tomaron la decisión final de mi elección como Académico, debo manifestar mi gratitud a quienes con su enseñanza hicieron posible que tal decisión pudiera suceder.

Creo haber sido una persona afortunada por los maestros que he tenido y de ellos he procurado asimilar no sólo los conocimientos científicos, sino de manera particular todo ese caudal de actitudes que constituyen los perfiles humanos de una personalidad.

En dos personas quisiera concretar el agradecimiento a mis maestros. En primer lugar, mi padre. Con él me inicié en la Medicina Clínica, de él aprendí el entusiasmo por la docencia, el rigor y la justicia como conducta profesional y la satisfacción como propia ante el éxito de los colaboradores, actitud que permite el progreso y la creación de grupos de trabajo.

Mi segundo maestro ha sido el profesor Georges Mathé, catedrático de Cancerología Experimental en la Universidad de París. El me abrió las puertas de su Instituto y de él aprendí lo que hacia el año 1965 se empezaba a estructurar como una nueva especialidad, la Oncología Médica. La convivencia con él me enseñó la permanente necesidad de buscar nuevas vías para progresar en el conocimiento del cáncer, la actitud de inconformismo ante los resultados que sólo explican parcialmente un ensayo, el estímulo intelectual y espiritual que significan los avances científicos o las hipótesis que permitan investigar nuevas líneas de trabajo y la experimentación como metodología científica. La asistencia a los enfermos, la enseñanza y la investigación debían, para Georges Mathé, caminar inseparablemente para que cada una de estas actitudes tuviese sentido.

Un recuerdo especial deseo realizar al profesor Jaime Merino, catedrático de Patología General en la Universidad de Alicante, discípulo, maestro y sobre todo entrañable amigo. Con él tuve la fortuna de recorrer las etapas en las Facultades de Medicina de Santiago de Compostela y Santander y, con una ilusión que por su intensidad era casi infantil, iniciamos y desarrollamos grupos de trabajo que a su vez repercutieron definitivamente en nuestra propia formación.

Con el profesor Manuel Cobo del Rosal, ex secretario de Estado para Universidades y con el profesor Vicente Gandía Gomar, director general de Enseñanza Universitaria y Profesorado, tuve la fortuna de colaborar durante dos años en el Ministerio de Universidades e Investigación, como subdirector general de Especialidades y Estudios de Doctorado. A ellos quiero agradecer la confianza que en mí depositaron para realizar una gestión en el campo de la Medicina Universitaria. Nunca podré olvidar el talante progresista, ético y de competencia profesional que imprimieron en su gestión durante esta etapa, pero, sobre todo, la libertad y amistad con la que siempre me distinguieron.

Por último, deseo dedicar este trabajo, y con él mi profundo agradecimiento, a todas las personas que integran el Servicio de Hematología y Oncología Médica y la Cátedra de Patología General de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia. Con todos ellos, sin excepción, con la convicción de la utilidad social y científica de nuestro proyecto y con el sentimiento de que cada uno de nosotros es un estímulo que amplifica el del conjunto, intentamos conocer mejor el complejo problema del cáncer para ser más útiles a nuestros pacientes. A todos los médicos residentes que eligieron nuestro Servicio para formarse debo el agradecimiento por su confianza.

Las líneas finales deseo dedicarlas a los pacientes que padecen cáncer. A ellos, que todos los días nos ofrecen su enseñanza clínica y humana, debemos nosotros y la Oncología el homenaje más profundo.

Nuestra diferencia generacional ha determinado que mis contactos con mi ilustre antecesor en esta casa, Dr. José Martí Mateu, hayan sido muy limitados. Por otro lado, vuestra larga convivencia con él, más de treinta años en la Corporación, de la que fue vicepresidente y presidente en funciones, os ha permitido valorar sus cualidades y, por ello, sentir hacia el que fue nuestro compañero una alta estimación y un singular afecto.

Nacido en Valencia, hijo del profesor Martí Pastor, catedrático de Obstetricia y Ginecología en nuestra Facultad de Medicina y presidente de nuestra Real Academia, Martí Mateu conoció antes y después de la terminación de sus estudios las Universidades centroeuropeas, alemanas, checas y húngaras, en las cuales se familiarizó con las técnicas y con la penetración fisiopatológica infundida en el saber científico por los grandes maestros de aquellos centros. Para desarrollar las técnicas, siguió en el Instituto Sarría estudios de perfeccionamiento químico, que fueron básicos para sus actividades centradas en la Bioquímica durante cinco años. Sustituyendo al profesor Gil y Morre, estuvo al frente de la Cátedra de Fisiología de nuestra Facultad de Medicina, y, posteriormente, profesor auxiliar en la Cátedra de Patología General, que hoy desempeñamos, tras la jubilación del profesor Vila Barberá y hasta la incorporación de nuestro antecesor el profesor Carmena Villarta.

Su gusto por la docencia y su actitud para la investigación hicieron fecundas sus tareas, y al ingresar en la Real Academia de Medicina de Valencia en 1946 lo hizo con un discurso sobre «La herencia de los caracteres psicológicos», en el cual brillaron, falto todavía de las bases estructurales que después han proporcionado el examen de los mapas cromosómicos, un cuidadoso estudio de las líneas familiares con valoración indirecta de las dotaciones poética, musical y pictórica y una perspicaz valoración de las cualidades asociadas.

Desde la corporación municipal valenciana promovió la creación del Hospital de Infecciosos, cuyo local ocupa hoy nuestro Hospital General, sin que su entusiasmo y esfuerzo pudieran cristalizar en el definitivo desarrollo de aquél.

Durante cerca de 20 años, 1946-1963, estuvo al frente de nuestro Colegio profesional, en una época compleja y conflictiva, y dio en este puesto, como en todos los que ocupó, pruebas múltiples y evidentes de su capacidad, su señorío y su caballerosidad.

Por todo ello, quiero hoy inclinarme ante una labor que, en su diversidad, ofreció siempre una singularidad humana mercedora de la más elevada admiración.

CAPITULO I

LA ONCOLOGIA MEDICA: FUNDAMENTOS Y PROYECCION DE UNA NUEVA ESPECIALIDAD

I. LA ESPECIALIZACION EN MEDICINA

Una de las características sociológicas clásicas de la Medicina contemporánea es la aparición en ella del fenómeno de la *especialización*.

Dicho problema ha sido discutido en general en términos superficiales o apriorísticos. Fruto de ello es, por ejemplo, el uso del tópico «del bárbaro especialista» contrapuesto a un ideal romántico de la unidad de la profesión y de la ciencia médica.

A este proceso, naturalmente, no ha podido permanecer ajeno uno de los pilares básicos de la Medicina, la Medicina Interna. Este acercamiento al problema de la especialización sólo puede hacerse teniendo en cuenta las aportaciones de las Ciencias Sociales.

Uno de los conceptos más elaborados y fecundo de dichas ciencias es el concepto de división de trabajo, principio central de articulación de las sociedades complejas e importante tanto desde un punto de vista social como económico.

Este concepto de división de trabajo ha tenido una repercusión muy directa en el seno de la profesión médica. En este proceso se pueden distinguir cuatro fases:

La primera viene marcada por la más temprana división de trabajo existente en la sociedad, la que representó la figura de Chaman a la vez sanador, mago y sacerdote.

La segunda fase es propia de la colectividad arcaica y de la sociedad antigua clásica. En ellas la separación de la profesión médica aparece sin perfiles sociológicos definidos.

La tercera fase representa la constitución de la profesión médica con perfiles sociológicos definidos en la Baja Edad Media Occidental, expresándose en titulaciones y enseñanzas reglamentadas legalmente (Federico II en la Escuela de Salerno).

Esta tercera fase se ha mantenido básicamente hasta el siglo XX. Dentro de ella no hay que confundir con un auténtico especialismo médico, ni la aparición de obras monográficas sobre temas que luego serán objeto de especialidad ni las profesiones auxiliares y la traslucida de empíricos y curanderos falsamente especializados.

La cuarta fase viene marcada por el nacimiento de las auténticas especialidades médicas. Dicho proceso comenzó en el siglo XIX y no está todavía cerrado. En efecto, en el siglo XX, y aun hoy, asistimos al proceso de constitución del especialismo médico.

Ahora bien, ¿qué *condiciones generales* se requirieron, tanto desde el punto de vista médico como social, para el nacimiento de las especialidades médicas? ¿Cuáles son las características de aparición de una especialidad?

A) Condiciones

a) Médicas

1. Extraordinario desarrollo del saber médico, tanto desde el punto de vista de las ciencias básicas (física, biología, bioquímica) como el saber médico propiamente dicho.
2. Amplio desarrollo y complejidad de las técnicas, tanto diagnósticas (fundamentalmente nuevos instrumentos, la amplia serie de «escopias» etc.) como terapéuticas, fundamentalmente el abordaje quirúrgico de nuevas zonas en la era postleptérica.
3. Orientación localista de la Patología, especialmente la anatomo-clínica. Ello fue la causa de que los primeros focos del nacimiento de especialidades girara en torno de los Hospitales de París y Viena.
4. Recientemente surge una orientación especializada basada en criterios causales, fisiopatológicos o ligados a un proceso determinado que requiere técnicas diagnósticas y terapéuticas unificadas y complejas. Expresión de estos criterios son las especialidades de Genética, Inmunología, Enfermedades Infecciosas y Oncología Médica.

b) Sociales Generales

1. Crecimiento de las grandes ciudades y aumento de las de tipo medio que conllevó la posibilidad de mantener económicamente a médicos especializados. En efecto, la verdadera especialización y división del trabajo sólo se produce cuando la sociedad está organizada de tal manera que algunos individuos pueden dedicar parte o todo su tiempo a ocupaciones particulares que les sirven como medio de ganarse la vida.
2. Interés positivo de la sociedad por un aspecto concreto de la lucha contra la enfermedad, como han podido ser las enfermedades venéreas o la tuberculosis y actualmente son las enfermedades cardio-vasculares y el cáncer.
3. Dentro de las características sociales generales que estamos describiendo, los sociólogos de la Medicina han hecho notar la resistencia de la clase médica al desarrollo de la especialización. Tres causas se han aportado para la explicación de esta actitud:

- Conservadurismo tradicional propio de las llamadas «profesiones liberales».
- Miedo ante posibles pérdidas económicas.
- Pésimo prestigio social del falso especialismo.

A ello hay que añadir ciertas actitudes que se enfrentan con la especialización, denotando una incapacidad para profundizar en una de ellas, tanto en cuanto hace referencia a la docencia del pregraduado, postgraduado y doctorado como en la

asistencia e investigación. Por otra parte, es frecuente encontrar posiciones opuestas; la de médicos que se «refugian» en una especialidad para reducir aun más una actividad científica y profesional ya previamente minimizada y mal interpretada.

B. Características

Los sociólogos de la Medicina, por ejemplo Johnson, Rumney, Ackernecht, etc., han señalado tres características fundamentales en la aparición de una nueva especialidad:

1. Autonomía de una zona del saber y de las técnicas médicas, como resultado de los condicionamientos médicos o sociales anteriormente anotados. Naturalmente, en proporción variable en cada una de las especialidades, pudiendo predominar por lo tanto en su condicionamiento, aspectos sociales, técnicos, de ciencias básicas, etc.
 2. Aparición de médicos exclusivamente consagrados a su cultivo.
 3. Aparición de Instituciones propias, sean de carácter *asistencial*, por ejemplo, Hospitales o Policlínicas, de carácter *profesional* como la creación de Sociedades o Asociaciones, o de carácter *científico y docente* como Cátedras, Escuelas, Institutos, Revistas y Tratados.
- Como un modelo del desarrollo del proceso de especialización que hemos descrito, tanto desde el punto de vista médico como social, vamos a intentar señalar las principales líneas de estructuración y proyección de la Oncología Médica, especialidad surgida en el seno de la Medicina Interna.

II. UNA HISTORIA CONCEPTUAL DEL CANCER Y DE LA ONCOLOGIA MEDICA

La Oncología Médica es una rama común de la Medicina Interna y de la Oncología Clínica, cuyo objetivo es el estudio, diagnóstico y tratamiento de las enfermedades neoplásicas con quimioterapia, endocrinoterapia e inmunoterapia.

La Oncología Médica no sólo se ocupa del enfermo con cáncer, sino también de la prevención. Es una especialidad de integración y coordinación. De integración de la indicación terapéutica, que en un momento determinado necesita un paciente entre las distintas tácticas utilizadas en el tratamiento del cáncer. De coordinación entre las distintas unidades que participan en el diagnóstico y tratamiento de un paciente neoplásico (cirugía, radioterapia, anatomía patológica, unidades de exploración bioquímica e instrumental, servicios de especialización). Sus armas terapéuticas fundamentales son la quimioterapia, endocrinoterapia e inmunoterapia, pero su actuación asistencial abarca toda la Medicina Interna. Si antes se decía que conocer la sífilis era conocer la Medicina, este criterio lo podemos aplicar hoy al conocimiento de los tumores malignos.

Pero además la actividad asistencial de la Oncología Médica es una continua labor de investigación de la que el ensayo clínico es su base metodológica. Quien cultiva esta especialidad, se interesa necesariamente por aquellas ciencias o áreas del conocimiento médico que se encuentran con ella en continua actitud de permeabilidad científica: la inmunología, la cinética celular, la estadística, la bioquímica clínica, la farmacología, la hematología, la genética, la epidemiología, la microbiología y la patología infecciosa, entre otras.

La Historia está constituida sobre hechos para los que el hombre busca una solución e intenta explicarlos con una aproximación científica o filosófica, incluso

cuando ello no lo permite. Estamos acostumbrados a ver cómo las «verdades científicas» suelen ser transitorias, pero los métodos, las hipótesis, el análisis del proceso de investigación genera ciencia y, por lo tanto, progreso.

Los conceptos sobre la enfermedad neoplásica se han adaptado a lo largo del tiempo a los conocimientos filosóficos, teológicos o científicos del momento, y ello hace que choquen con las ideas científicas actuales.

Los tumores habían sido ya descritos en papiros egipcios como los de Ebers, Smith y Petrie que datan de 1600 años antes de Cristo. En este documento no se diferenciaba entre tumores auténticos y ulceraciones crónicas o inflamaciones. Se recomendaban cataplasmas e incisiones, señalando el carácter fatal de alguno de ellos. El papiro de Smith, descubierto por el egipólogo americano Edwing Smith en 1862, es un documento quirúrgico en el que se recogen ocho casos de úlceras o tumores de mama, tratado mediante cauterización con un instrumento denominado «fire drill» (taladro de fuego). La medicina egipcia era empírica y observacionista y no aportó una contribución intervencionista al tratamiento del cáncer.

Hipócrates (460-370 a.C.) debe ser considerado no sólo el padre de la Medicina, sino también de la Oncología, ya que fue el primero en utilizar el término carcinoma que deriva de karkinos (cangrejo). Propuso, dentro de su teoría de los cuatro humores, que el cáncer se debía a un exceso de bilis negra y clasificó los tumores en carcinomas apertiis (úlceras malignas) y carcinomas oclusus (tumores profundos u ocultos). Recomendó no operar los tumores profundos y trató con pomadas y cáusticos los superficiales. Describió tumores en la piel, mama, cervix y recto.

Aurelius Cornelius Celsus fue el primero que dio una descripción detallada del cáncer, separando las neoplasias de las inflamaciones.

Galeno fue el médico más influyente del mundo occidental durante 1300 años. Fue a la Medicina lo que Aristóteles a la Filosofía. Amplió las hipótesis de Hipócrates y consideró que las neoplasias se debían a un exceso de bilis negra que solidificaba en ciertos sitios como la mama, lengua, labios. Propuso que el cáncer era particularmente frecuente cuando se impedía la evacuación de bilis negra como las hemorroides o la supresión de la menstruación. Conibió el cáncer como una enfermedad metabólica debida al exceso de un humor y no como un problema local, y, por lo tanto, recomendó tratamientos dietéticos y purgas. Galeno fue el primero en utilizar el término sarcoma para los tumores carnosos y separó los verdaderos tumores de las inflamaciones, de los edemas localizados y de la gangrena.

Hasta el siglo XVI dominó el pensamiento Aristotélico-Galénico. Paracelso en 1530 atacó a Galeno, aportando una actitud más empírica en Medicina. Consideró que el cáncer se debía a un exceso de sales minerales en sangre y el tumor se desarrollaba en aquellos lugares donde se concentraban estas sales. Con la decadencia de la autoridad científica de Galeno, se pasó al más absoluto caos con pintorescas teorías sobre las distintas enfermedades, y de forma particular sobre el cáncer.

Fabricsius Hildanus (1560-1634), considerado el padre de la cirugía alemana, fue el primero que realizó disecciones axilares en el cáncer de mama.

Los estudios de Vesalio no confirmaron la existencia de la bilis negra, dando paso a la teoría linfática de los tumores. El cáncer sería una enfermedad sistémica producida por la linfa, y esta hipótesis, abandonada en la época anatomo-patológica, ha sido invocada por algunos autores como base para la introducción de la quimioterapia adyuvante.

John Hunter (1728-1793) consideró, apoyado en esta teoría, que el crecimiento de los tumores derivaba de la coagulación constante de la linfa, que era expulsada fuera de la sangre, y Lobstein denominó «heteroplasia» al proceso de la conversión de linfa en cáncer. Esta etapa estuvo influida por las ideas de Newton, en las que se entendía la Medicina bajo dependencia de la naturaleza y esta naturaleza tenía un carácter mecánico. La vida consistía en un continuo y adecuado movimiento de las partes fluidas con un objetivo y un propósito. La fuente de este movimiento era Dios, actuando a través de una fuerza que era el alma.

Henry Francois Le Dran (1685-1770) consideró por primera vez que el cáncer era una enfermedad local en sus fases iniciales, y por lo tanto estableció que la única posibilidad de curación era la cirugía precoz. Entendió que en el cáncer de mama, a partir de la lesión inicial, la enfermedad llegaba a los ganglios a través del sistema linfático y señaló que si una gota de «linfa cancerosa» pasaba a ellas, contaminaba el sistema completamente. Esta idea, aún hoy fundamental en Oncología, representa una clara visión de las secuencias de progresión del proceso neoplásico.

Durante el período entre 1761 y 1845 hay una gran expansión científica de la Medicina que comienza con la publicación por Morgagni de su obra «De las localizaciones y de las causas de las enfermedades investigadas anatómicamente» en la que se correlacionan en 700 casos los hallazgos de autopsia con los hechos clínicos. Diferenció tumores malignos de otros «abultamientos» y describió los cánceres de pulmón, estómago, esófago, recto y útero. Esta etapa culmina con la demostración, por parte de Johannes Müller, de que los cánceres procedían de células y no de linfa coagulada. Sin embargo, Müller, que creó la concepción microscópica de la patología, creyó que las células cancerosas no procedían de los tejidos normales, sino de un proceso de germinación a partir de células germinales diseminadas entre elementos normales de los tejidos. Estos elementos se denominaron «seminum morbi» o «blastema» y esta teoría del blastema como origen del cáncer fue propugnada por Vogel en 1845, distinguiendo posteriormente Fuhrer tres tipos de blastema: el albuminoso, el condromatoso y el gelatinoso, siendo cada uno responsable de un tipo específico de tumores.

En 1858 Rudolph Virchow, discípulo de Müller, publicó su libro «Die Cellula Pathologie», en el que estableció que la célula era la unidad fundamental en la que se producía la enfermedad y propuso que todas las células derivaban de otras células (omnis cellula e cellula) y no de un blastema amorfo. Virchow elaboró una teoría sobre el origen de las enfermedades neoplásicas en la que partía de una predisposición constitucional o hereditaria del huésped y un efecto irritante crónico, que originaba tejido de granulación indiferenciado, que podía evolucionar a un tumor.

La naturaleza de los tumores dependía del tipo de agente irritante y de la predisposición del huésped. Su originalidad fue concebir el factor irritante en el origen del cáncer y siguió considerando, por lo menos en cuanto respecta a las metástasis, la dependencia de una difusión humoral. Recamier asignó el término metástasis cuando demostró la propagación al cerebro de un cáncer de mama. En la Patología Celular de Virchow, éste expresaba así las metástasis:

«La forma en que se realiza la difusión metastásica es por medio de ciertos fluidos y éstos poseen la capacidad de producir una infección, la cual dispone a diferentes partes para una reproducción de una masa de la misma naturaleza de la que existía originalmente».

En 1874, Conheim elaboró su teoría embrionaria del origen del cáncer, en la cual los tumores derivaban de «restos celulares» situados en lugares anómalos durante el desarrollo embrionario. Esta teoría, olvidada durante mucho tiempo, ha sido revisada con la demostración en ciertos tumores, como el hepatoma y cáncer colorrectal, de proteínas fetales tipo α -fetoproteína y antígeno carcinoembrionario.

La teoría traumática del cáncer fue desarrollada por Ribbert en 1896 en la que supuso que un trauma aislaría grupos de células epiteliales predisuestas, que alterarían su crecimiento por una irritación previa. Los fracasos para inducir tumores en animales por este sistema se explicaban por la falta de un factor de predisposición.

La teoría parasitaria del cáncer que culminó con la obtención del Premio Nobel en 1926 por Johannes Fibiger, fue la conjunción de una antigua idea sobre el carácter contagioso de los tumores y el desarrollo de la microbiología a finales del siglo XIX. El agente causal era un nematodo, la *Spiroptera neoplastica*, que se asociaba en tres ratas a un carcinoma gástrico espontáneo. Estas experiencias no pudieron ser nunca repetidas, y ello hizo que, posiblemente, hasta 1966 no se concediese otro Premio Nobel por una investigación sobre el cáncer. Este correspondió a Rous y a Huggins. Peyton Rous demostró que el tumor sarcomatoso de la gallina Plymouth Rock podía ser transmitido a gallinas normales mediante filtrado de células del tumor original. En 1941, Huggins había puesto de manifiesto el efecto de la castración, de los estrógenos y de los andrógenos sobre la fosfatasa ácida sérica elevada y sobre el curso clínico del cáncer de próstata.

Las ideas sobre el origen del cáncer han influido en el interés por esta enfermedad y por los pacientes que la padecen y de esta forma se han ido sucediendo descubrimientos y hechos que jalonan la historia y estructuración de la *Oncología Médica actual*.

El concepto de cirugía oncológica ha sido fundamental en aportar ideas sobre el criterio erradicativo ante un tumor y sobre la posibilidad de la curación de los tumores. Wissemann, en el siglo XVII, sentó indicaciones quirúrgicas con intento curativo, según el mayor o menor grado de localización del cáncer y, tras los trabajos ya citados de Le Dran, fue Halsted en 1890 el que introdujo y popularizó la mastectomía radical en el cáncer de mama.

Un impacto importante en el desarrollo de la Oncología se debe a los trabajos de Sir Percival Pott al descubrir el cáncer de escroto en los desollinadores y proponer una terapéutica radical. Elaboró una actitud preventiva ante este proceso, proponiendo una legislación laboral ante este tumor, considerado como el primero de tipo profesional.

Los ensayos clínicos tienen su fundamento en el primer estudio terapéutico comparativo realizado por Lynd en 1748, al observar este médico escocés la gravedad del escorbuto y las muertes que producía en las tripulaciones. Estudió en 12 marineros afectados de esta enfermedad y agrupados de dos en dos diversos tratamientos, de los que uno de ellos, el eficaz y que resultó curativo, fue dos limones y una naranja.

La primera Sociedad para la Investigación del Cáncer surge en Londres en el siglo XIX, denominándose Society for Investigating the Nature and Cure of Cancer. Duró tan sólo cuatro años, desde 1802 a 1806, pero representa el primer intento de enfoque multidisciplinario ante esta enfermedad, ya que estaba formada por tres médicos generales, cuatro cirujanos y otro médico general que actuaba de secretario.

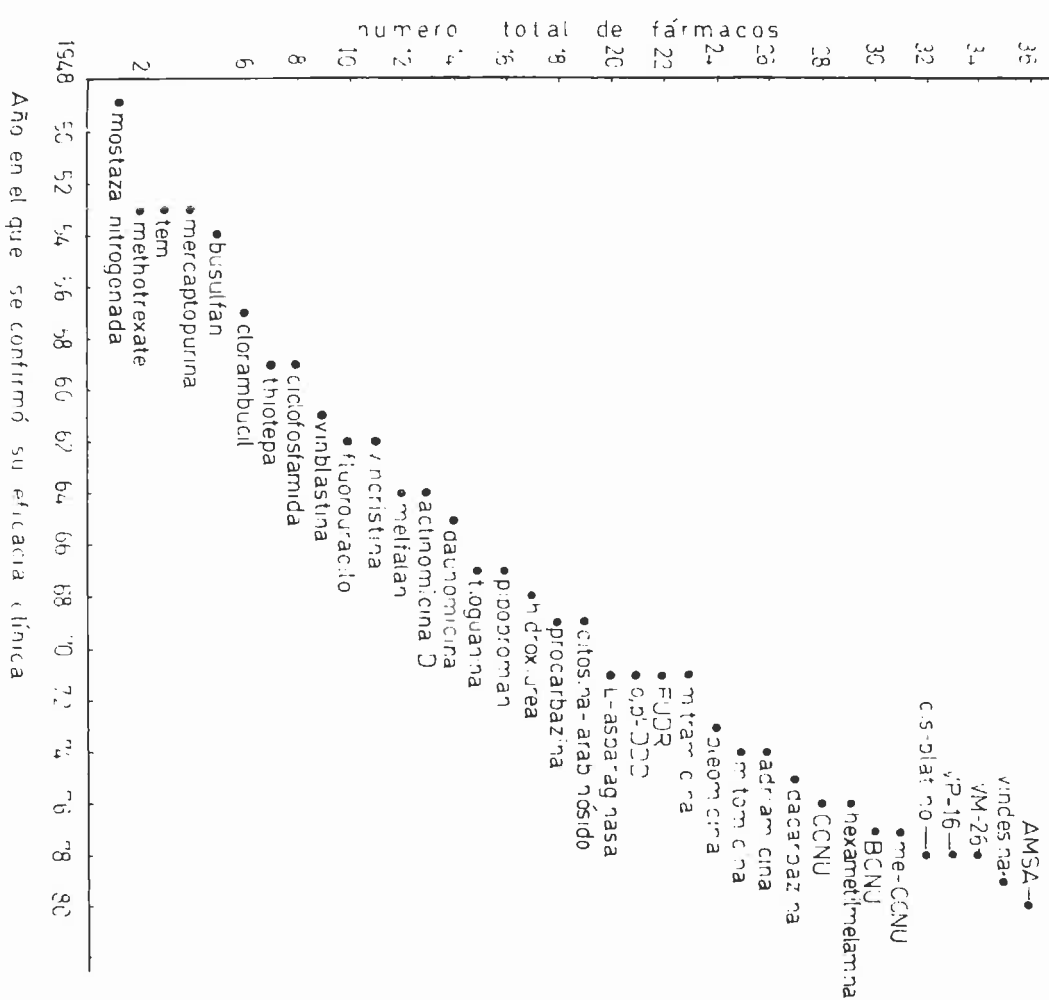


Fig. 1.—Fármacos antineoplásicos con actividad clínica confirmada y año en que fueron introducidos.

El descubrimiento en 1895 por Röntgen de los Rayos X representó el punto de partida de las investigaciones sobre las radiaciones ionizantes que posteriormente desarrollaron Becquerel, mediante las radiaciones emitidas por el uranio, Rutherford con el descubrimiento de las partículas alfa y beta, y Pierre y Marie Curie con el hallazgo del radium.

La introducción y desarrollo de la *quimioterapia* en el tratamiento del cáncer evolucionó con la idea del concepto de enfermedad tumoral sistémica. Las metástasis podían estar presentes en el momento del diagnóstico y hacían ineficaces las terapéuticas clásicas, quirúrgicas y radioterápicas.

El primer fármaco antitumoral fue posiblemente la colchicina, utilizado por Dioscorides en tumores localizados. En los años 1861, 1912 y 1946, respectivamente, el arsénico, el benzol y el uretano fueron utilizados en el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, y fue en 1948 cuando Farber demostró por primera vez que un fármaco, la ametopterina (Metotrexate), podía producir una remisión en la leucemia linfoblástica de los niños.

Previamente, en 1942 Dougherty, en el linfosarcoma de Gardner del ratón, y Lindskog y Yale en un linfosarcoma humano, resistente a la radioterapia, demostraron el efecto antitumoral de las mostazas nitrogenadas. La acción de estos fármacos había sido sugerida por un hecho casual, a partir de una intoxicación sufrida por una tripulación que transportaba mostaza sulfurada y que había sufrido un cuadro clínico caracterizado por náuseas, vómitos y leucopenia.

A partir de este momento se han ido desarrollando un gran número de investigaciones en el campo experimental y en clínica, conociéndose en la actualidad 36 fármacos con actividad clínica confirmada (Fig. 1), y aproximadamente 70 fármacos se encuentran en desarrollo clínico.

Para la promoción de este progreso, fue fundamental la creación en el año 1955 del Cancer Drug Developmental Program en el National Cancer Institute, con un fondo de cinco millones de dólares, aportados por el Congreso Americano como consecuencia de los resultados espectaculares que se habían obtenido mediante monoterapia con Metotrexate en la leucemia linfoblástica y en el coriocarcinoma.

El ensayo de fármacos nuevos y la demostración en el animal experimental de su efecto antitumoral fue posible gracias al desarrollo de tumores animales transplantables en huéspedes singénicos, lo cual supuso la base para el gran avance actual de los programas de síntesis e identificación de fármacos. Posiblemente, el desarrollo de tumores transplantables, la realización de la mastectomía radical por Halsted, expresiva del criterio de resección en bloque del tumor primario y sus vías linfáticas, y el descubrimiento por Wilhelm Conrad Roentgen de los Rayos X, fueron los tres hechos básicos que cambiaron al comienzo del siglo XX las posibilidades terapéuticas del cáncer.

Los trabajos desarrollados por los Doctores Skipper y Schabel a partir de 1955 revisando las «hipótesis de la destrucción fraccionada», que habían sido aplicadas a la acción de los antisépticos sobre las bacterias, cuantificaron las relaciones entre dosis del fármaco, respuesta tumoral y volumen tumoral. Este trabajo sentó las bases para el éxito de los protocolos aplicados en el tratamiento del cáncer al comienzo de 1960.

En el momento actual se intenta perfeccionar la selección de fármacos antitumorales, prediciendo una sensibilidad selectiva o una resistencia celular de tumores humanos y de formas individualizadas de determinados tipos celulares a un producto específico. Para realizar esta aproximación racional al tratamiento del

cáncer, se han desarrollado métodos basados en el screening de fármacos sobre tumores humanos transplantados a ratones atímicos «nude mice» y sobre cultivos celulares.

El heterotransplante se basa sobre el transplante de tumores humanos en el ratón atímico, privado genéticamente de sistema inmunitario T. Este método es costoso y complejo, no permite obtener resultados para aplicarlos inmediatamente a un determinado paciente y no se pueden transplantar todos los tumores, ni todos tienen la misma capacidad de prendimiento. No obstante, permite combinaciones óptimas con fármacos convencionales para una determinada neoplasia y así mismo facilita la selección de nuevos productos sobre tumores humanos.

Los métodos de cultivos celulares sobre los que se intenta predecir una quimiosensibilidad se basan en el efecto inhibidor que los fármacos pueden ejercer, bien sobre las colonias formadas a expensas de las células tumorales o sobre ciertos procesos metabólicos de estas células (inhibición de la incorporación de precursores del DNA, alteración del pool de nucleótidos o efecto sobre determinado enzima) valorados con métodos autorradiográficos o radiométricos. Estos sistemas, particularmente el cultivo de células con estudios mediante métodos autorradiográficos, permiten la elección de fármacos con acción selectiva sobre un determinado tumor, pero no es factible valorar combinaciones de fármacos, ni existe para todos ellos una metodología disponible.

Desde 1955 a 1970, la idea fundamental en el tratamiento del cáncer radicaba en curar con fármacos la enfermedad metastásica. A partir de 1972, comprendiendo que un número significativo de pacientes recaían, tras un tratamiento con cirugía o radioterapia, de un cáncer aparentemente localizado, se introduce la terapéutica adyuvante dentro de un esquema de tratamiento multimodal de la enfermedad. La enfermedad de Wilms es un ejemplo evidente del éxito de este esquema. Con cirugía, sólo un 20% de los pacientes vivían a los cinco años, la radioterapia incrementaba la supervivencia al 40%, mientras que añadiendo quimioterapia las expectativas de no recurrencia del tumor son del 80%.

Los hechos clínicos que más potencian el desarrollo de una especialidad son aquellos que se expresan por curación de enfermedades que habían sido mortales hasta ese momento.

La primera prueba de que la quimioterapia podía curar una enfermedad metastásica se debe a los trabajos de Li, Herts y Spencer en 1956 sobre la curación del *coriocarcinoma* con Metotrexate. El efecto de esta terapéutica fue valorado mediante la determinación del descenso de la cifra de gonadotropinas, hecho que significaba la introducción y la importancia de los marcadores biológicos en Oncología.

La segunda prueba de curación de una enfermedad metastásica fue la del *linfoma de Burkitt* mediante Ciclofosfamida, demostrado por Denis Burkitt en 1965 y consolidado posteriormente por los estudios de Ziegler.

La curación de la *leucemia aguda* ha sido el objetivo de numerosos investigadores. Burchenal, al comienzo de los años 60, observó que 159 pacientes afectados de leucemia aguda tenían una supervivencia de 5 o más años, sometidos a una terapéutica con un único fármaco o de forma secuencial. Ningún paciente sobrevivió a 5 años sin quimioterapia. Correspondía a niños con leucemia linfoblástica, en los que en aquel momento cinco fármacos producían remisiones completas, pero de corta duración. Con la intención de aumentar el número de remisiones completas y de curaciones en la leucemia aguda, se crea el Leukemia Group B, que desarrolla diversos ensayos clínicos, los cuales culminan en los años 70, junto con

Los realizados por el Leukemia Group A, el Hospital St. Jude en Memphis y el Hospital St. Louis de París, con la confirmación de que es posible la curación de la leucemia aguda linfoblástica de los niños.

A estos resultados han colaborado de forma definitiva el control de las hemorragias mediante transfusiones de plaquetas y el control de las infecciones con transfusión de granulocitos y antibiotioterapia intensiva.

En 1960 se establece, basado en los trabajos de Stanford, la curación de la enfermedad de Hodgkin en sus estadios localizados con radioterapia, y en 1963 Frei, influenciado por los resultados con poliquimioterapia en leucemia aguda linfoblástica, aplica estos criterios a esta enfermedad, que culminan con la introducción por De Vita en 1970 de la combinación MOPP como tratamiento curativo de la enfermedad de Hodgkin en fase avanzada. Los trabajos del grupo de Bonadonna han establecido una mayor actividad del tratamiento MOPP-ABVD como esquema de dos protocolos de aplicación alternante sin resistencia cruzada.

Los nuevos conceptos histopatológicos introducidos por Rappaport, Lukes y Lennert han influido, llamando la atención sobre las diferentes formas histogénicas y pronósticas de los linfomas no-Hodgkin. La introducción por Bagley en 1972 del esquema CVP y por el grupo del M.D. Anderson del CHOP, ha permitido la curación de un grupo importante de estos pacientes.

Los progresos realizados en la curación de los tumores sólidos han sido mucho más lentos e imprecisos. Ello se debe a que este tipo de neoplasias son de lento crecimiento y tienen una fracción pequeña de células en el ciclo celular. En los tumores sólidos que tienen fracciones de crecimiento importantes, como el coriocarcinoma, carcinoma de testículo o el tumor de Wilms, pueden obtenerse respuestas que se expresan en curaciones. En otro capítulo nos ocuparemos de la quimioterapia adyuvante como ejemplo de las posibilidades de curación de la enfermedad no perceptible o de la enfermedad tumoral local con criterios importantes de riesgo de recidiva.

Al lado de la quimioterapia, que representa hoy en día la base fundamental del tratamiento médico del cáncer, se han desarrollado otras dos líneas terapéuticas, la endocrinoterapia y la que actualmente Fefer engloba con la denominación de moduladores de la respuesta biológica (M.R.B.).

La *endocrinoterapia* fue introducida por Beatson (1896) y Huggins (1941) al demostrar respectivamente el efecto de la ovariectomía y orquidectomía como tratamiento paliativo en las neoplasias de mama y próstata en fase avanzada. Esta terapéutica ablativa ha sido completada con la demostración del efecto antitumoral que ciertas hormonas tenían en el tratamiento de algunos tumores. Así, por ejemplo, han demostrado eficacia los estrógenos en el carcinoma de la próstata, el ACTH y la prednisona en leucemias y linfomas, los progestágenos en el cáncer de útero, y los antiestrógenos y progestágenos y aminoglucósidos en el cáncer de mama.

Durante los años 70 se ha producido una progresiva sistematización de las indicaciones del tratamiento endocrinológico del cáncer, tanto aditivo como ablativo, principalmente en aquellos tumores como el carcinoma mamario y prostático, que son los que presentan una mayor respuesta.

La determinación de receptores para estrógenos y progesterona en el citosol de células tumorales de la mama y de receptores para andrógenos y glucocorticoides en tumores prostáticos y en algunas leucemias y linfomas, han abierto nuevas vías para una «terapéutica molecular» y más racional en el tratamiento de estas neoplasias.

Los *moduladores de la respuesta biológica* en el tratamiento del cáncer fueron introducidos por Mathé al demostrar que el BCG era capaz de amplificar la resistencia natural del organismo frente a los tumores, incorporando así el concepto de inmunoterapia activa sistémica. La evolución de la inmunoterapia del cáncer ha seguido los avances aportados por el conocimiento de los sistemas modulares de la inmunidad, el descubrimiento de antígenos tumorales específicos de trasplante y la incorporación de fármacos que eran capaces de modificar *ex vivo* estos fenómenos. Los ensayos clínicos no han sido demasiado brillantes y sólo en algunos tumores como el melanoma, leucemia aguda mieloblástica y algunos linfomas, la inmunoterapia ha demostrado un efecto discreto.

La introducción del trasplante de médula ósea alogénica en el tratamiento de las aplasias medulares y de las leucemias agudas plantea un reto a la inmunología, tanto en la selección de donantes como fundamentalmente en el control de la enfermedad del injerto contra el huésped (G.V.H.).

Al lado de la inmunoterapia, otros agentes introducidos en los últimos años expresan ese intento de modular la respuesta biológica huésped-tumor. Así, han sido aisladas y ensayadas ciertas hormonas o factores tímicos (timosina) que aumentan la función de las células T. El interferón u otras linfocinas o citocinas que se producen en ciertas células como respuesta a virus, bacterias o sustancias de alto peso molecular. Los anticuerpos monoclonales específicos contra diversos tipos de antígenos en ciertas neoplasias. Los reinoídes que podían interferir con el proceso de la carcinogénesis o incluso otros, aún no disponibles, que inducirían una diferenciación de la neoplasia.

Todos ellos, junto a la síntesis de fármacos con nuevas estructuras o de análogos de los ya existentes, representan no sólo nuevas posibilidades terapéuticas, sino nuevas ideas y nuevos retos en el tratamiento y en la investigación del cáncer.

Como otra etapa, íntimamente ligada al desarrollo del control de los tumores, hay que destacar la introducción de criterios y métodos que han permitido conocer mejor la *extensión del cáncer*. Tanto la clasificación T.N.M. introducida por Denoix (UICC), como otras clasificaciones, tales como la de la American Joint Committee for Cancer Staging, pretenden reproducir la historia natural de la evolución de la enfermedad tumoral, precisar las características y extensión del proceso y permitir estudios comparativos. Las posibilidades de estas clasificaciones han aumentado con el desarrollo de nuevas técnicas instrumentales y con la aportación que los marcadores tumorales puedan realizar en un futuro próximo.

No quisiera dejar de mencionar en esta breve historia conceptual de la Oncología Médica, como expresión de homenaje científico, a aquellas Instituciones que han tenido un gran impacto en la oncología actual, impulsando esta especialidad. Las grandes Instituciones que han sido pioneras en el tratamiento e investigación del Cáncer son en Estados Unidos el National Cancer Institute, M.D. Anderson and Tumor Institute, Memorial Sloan-Kettering and Cancer Institute, y en Europa, el Instituto Gustave Roussy y el Instituto de Cancerología e Inmunogénica en París y el Instituto Nacional de los Tumores en Milán. En ellos se han desarrollado los más importantes avances de los últimos años en el control del cáncer, y representan un ejemplo de integración multidisciplinaria en el desarrollo de una asistencia total modernamente concebida, así como en la enseñanza de la Oncología, tanto a nivel clínico como en lo que hace referencia a investigadores y a la formación del personal paramédico.

III. ENSEÑANZA Y CONTENIDO DE LA ONCOLOGIA MEDICA

En 1957, el American College of Physicians llamó la atención sobre la falta de internistas cualificados que se dedicasen al estudio del diagnóstico y tratamiento del cáncer. Para estudiar este problema e intentar solucionarlo, se formó un Comité (Comité on Cancer) que consideró la necesidad de formar médicos oncólogos, unos, dedicados a la solución de los problemas prácticos de la población, y otros, orientados a la enseñanza de la Oncología y a programas de investigación en las Facultades de Medicina.

El reconocimiento de la Oncología Médica como especialidad, después de un desarrollo de más de 20 años, se produce cuando el American Board of Medical Specialties la aprueba en 1972 como una nueva subespecialidad de la Medicina Interna. La Oncología Médica se ocupa del diagnóstico y extensión de las neoplasias, de la integración y coordinación de las terapéuticas, del tratamiento médico del cáncer y de la asistencia integral del paciente neoplásico. Colabora, asimismo, en los programas de prevención y diagnóstico precoz del cáncer y participa en la investigación cancerológica.

En 1978 es reconocida en España esta especialidad con la denominación confusa de Oncología, debido posiblemente a presiones que derivan de sectores de la Medicina Interna, de la Radioterapia y de ciertos cirujanos con formación oncológica que pretenden ante la imprecisión del término la unificación de la radioterapia y la oncología médica y la creación de la cirugía oncológica. Para su desarrollo, se crea una Comisión en la que participan médicos oncólogos, radioterapeutas y cirujanos, que, sin embargo, deciden «ocuparse en el marco general de la formación de especialistas médicos de la Especialidad de Oncología Médica».

Esta Comisión define la Oncología Médica como «una especialidad médica integrada en el campo de la Oncología, dedicada a los aspectos diagnósticos, cuidados clínicos y terapéuticos propios del enfermo oncológico, con una formación primordialmente encaminada a la realización y control del tratamiento médico del cáncer, así como a los conocimientos básicos de los tratamientos alternativos y/o asociados. La Oncología Médica participa también de los programas de prevención y detección o diagnóstico precoz del cáncer y en los programas de investigación cancerológica».

La gran diferencia de la concepción de la Oncología Médica en nuestro país con la que existe en los Estados Unidos radica en no haberla considerado explícitamente como una subespecialidad de la Medicina Interna e integrarla por otra parte en el campo de la Oncología como una especialidad médica.

Este hecho tiene una profunda trascendencia, tanto conceptual como formativa, y requiere un análisis de esta cuestión.

Para aspirar en Estados Unidos a realizar dos años de formación en Oncología Médica, se requieren tres años previos de formación en Medicina Interna, y para optar al examen de la especialidad, el candidato debe tener un Diploma del American Board of Internal Medicine, que le reconozca cualificado para acceder a una prueba de la Especialidad de Oncología Médica.

Estos requisitos ponen de manifiesto que la base formativa para el médico que va a iniciar la especialidad de Oncología Médica es la Medicina Interna. La actividad clínica del oncólogo médico se desarrolla siempre como internista. Es la Medicina Interna ejercida en el cuidado del paciente oncológico, pero con la inquietud, el interés y la competencia puestas, no sólo en el diagnóstico, sino también en la extensión de la enfermedad, en los factores pronósticos, en el

tratamiento médico y su investigación, en el diagnóstico precoz y en la prevención, en la integración y coordinación de las diversas terapéuticas del cáncer, y por supuesto, en el estudio de las bases científicas las que sustentan todas estas actitudes y actuaciones.

De aquí se desprende con facilidad que el internista que practica la Medicina Interna en su conjunto no puede ser un internista oncólogo competente. Pero tampoco lo es aquél que no se ha formado clínicamente como internista o el que aplica protocolos sin conocer sus bases, sus efectos, su toxicidad y, además, sin interesarse por intentar introducirse en la investigación clínica del cáncer.

Dice Rozman que los dos grandes obstáculos para un entendimiento entre Medicina Interna y otras especialidades médicas radica en que el internista no ha desarrollado una línea de investigación en un área determinada de la Medicina y los especialistas tienen una escasa formación en Medicina Interna. Ello es cierto, pero creo que sólo es el iceberg de esta situación, a la que habría que añadir otros aspectos importantes. La estructura, dirección y planificación de nuestros Hospitales, sin objetivos institucionales definidos, no permite una correcta programación del trabajo. El tiempo dedicado a la actividad hospitalaria es escaso y en la mayoría de las ocasiones, incumplido. La formación de los residentes es en la mayoría de las ocasiones puramente asistencial, y ello genera la figura posterior del staff-residente que dificulta en los Hospitales, teóricamente más cualificados, programas científico-creativos, tanto en áreas asistenciales como docentes y de investigación. Algunos médicos utilizan la dedicación a un área de la Medicina como «especialidad-refugio» donde esconden sus limitaciones y desde donde limitan aún más su actividad. Por último, considero que la responsabilidad de esta situación está ligada a la función que Instituciones y personas deben desarrollar y su solución pasa por la corrección de estos defectos desde una plataforma de objetivos en la disciplina formativa y organizativa, así como en el control del rendimiento realizado.

En nuestro país se ha limitado el período de formación en Medicina Interna del oncólogo médico. Durante dos años tiene que recorrer diversos Servicios, fundamentalmente los de Medicina Interna, en donde realiza guardias, pero también Cirugía, Radioterapia, Ginecología, O.R.L., Cuidados Intensivos y Anatomía Patológica. Este período nos parece escaso, pero la legislación española y la economía del país no permite formaciones especializadas más prolongadas y completas.

Durante la formación en Oncología Médica, el residente debe tener una responsabilidad directa sobre los pacientes, llevando entre 10-15 camas, con una supervisión como mínimo de una hora y media al día, así como de pacientes nuevos o seguimiento de aquellos que son visitados en las consultas externas. Es imprescindible que adquiera el hábito de cuantificar, medir y definir el crecimiento de un tumor, así como la toxicidad de la terapéutica y, en esencia, de hacer una Medicina basada sobre datos objetivos. Debe saber valorar un mielograma y realizar toracocentesis, paracentesis, punciones lumbares, retoscopias, exploración larínscópica y procedimientos similares. Así mismo, debe saber preparar e interpretar estos estudios y conocer sus indicaciones.

Además, el residente en Oncología Médica debe introducirse en la realización de nuevos protocolos, participar en la dinámica de los grupos cooperativos, conocer las bases estadísticas, instruirse en farmacología básica y aprender la metodología del diagnóstico precoz del cáncer, así como del tratamiento y atención psicológica de estos pacientes.

La *formación específica en Oncología Médica* dura dos años en casi todos los países y las líneas directrices son las siguientes:

ETIOLOGIA

Factores predisponentes y causales que conducen a la neoplasia, incluyendo carcinógenos químicos, virales, profesionales y ambientales, así como enfermedades congénitas y adquiridas, que predisponen a las neoplasias.

BIOLOGIA TUMORAL

Cinética Celular: características de crecimiento de las células normales y neoplásicas, incluyendo los componentes del ciclo celular y los mecanismos de división celular, conceptos de fracción de crecimiento celular y pérdida celular, factores reguladores del crecimiento, incluyendo agentes físicos y hormonales, concepto de célula germinal, maduración y reparación de células normales y neoplásicas y principios de citocronología.

Citogenética: alteraciones del cariotipo en las enfermedades neoplásicas, métodos y análisis de los estudios cromosómicos, efecto del tratamiento con fármacos y radiaciones sobre la estructura cromosómica y factores genéticos en el desarrollo de la neoplasia.

Biogénica: conceptos básicos de biología molecular y metabolismo celular, vías metabólicas específicamente afectadas por los fármacos y utilización de marcadores bioquímicos o inmunológicos y de otras determinaciones como indicadores de células tumorales y en la evolución y extensión de la enfermedad.

Inmunología: Inmunología tumoral, características preexistentes, coexistentes y resultados de las reacciones del huésped en pacientes con neoplasias, incluyendo factores celulares y humorales, pruebas inmunológicas que se utilizan en el diagnóstico habitual de los tumores malignos y estado actual de la inmunoterapia del cáncer y de otros factores implicados en la modulación de la respuesta biológica huésped-tumor.

Historia Natural del Cáncer: características del crecimiento y extensión de los tumores específicos del hombre y antecedentes asociados, utilización de las clasificaciones de extensión, expectancia de la duración de la supervivencia del paciente no tratado y variabilidad del proceso natural de crecimiento.

EPIDEMIOLOGIA

Incidencia y prevalencia del cáncer respecto a la raza, sexo, edad, profesión, hábitos y geografía, papel de la salud pública en los esfuerzos de la comunidad para controlar el cáncer. Factores socioeconómicos en la epidemiología del cáncer.

DETECCION Y DIAGNOSTICO

Detección precoz del cáncer, valoración del tipo y extensión del cáncer e identificación de los efectos de la enfermedad sobre el huésped.

Historia Clínica y Exploración: recogida cuidadosa de la historia clínica, valoración objetiva de los signos y detalle de los síntomas, determinación del estado clínico general según indicadores de Karnofsky o Zubrod.

Histopatología: métodos de obtención de tejidos para el estudio morfológico. Práctica de autopsias de enfermos oncológicos, valoración integradora del material de biopsias con el estudio clínico dentro de las clasificaciones morfológicas actuales. Valoración de los tumores benignos.

Hematopatología: estudio de la sangre y médula ósea e histopatología de ganglio linfático (especialmente los linfomas) para el diagnóstico o reconocimiento de los casos problema. Confrontación citohistopatológica con el hematólogo y anatomopatólogo.

Biogénica Clínica: estudios bioquímicos en sangre y orina u otros líquidos para valorar la extensión de la enfermedad y las alteraciones bioquímicas durante la evolución de la enfermedad y durante la terapéutica. Determinación cuantitativa de productos de células tumorales y efectos del tumor sobre el huésped para evaluación de la respuesta y del estado de la enfermedad.

Radiología y Medicina Nuclear: métodos diagnósticos, incluyendo medios de contraste, ecografía, tomografía axial computarizada, diagnóstico con isótopos radioactivos. Lectura de las radiografías con el radiólogo para mejor control del problema clínico.

TRATAMIENTO

Tratamiento del paciente con cáncer desde el diagnóstico y durante el curso evolutivo con conocimiento de las terapéuticas disponibles. Coordinación e integración de las técnicas diagnósticas y terapéuticas con actitud interdisciplinaria. Valoración de una actitud multimodal en el tratamiento del cáncer.

Cirugía: indicaciones de las técnicas quirúrgicas de los tipos fundamentales de tumores, papel de las técnicas ablativas y resultados del tratamiento quirúrgico. Problemas durante y después de la cirugía, así como sus limitaciones.

Radioterapia: principios de radiobiología, tipos de aparatos e indicaciones de su uso, resultados y limitaciones del tratamiento radioterápico, así como sus efectos secundarios.

Farmacología y Quimioterapia: fármacos disponibles para el tratamiento de las enfermedades neoplásicas e indicaciones en cada tumor, dosis, esquemas y métodos de administración, duración y resultados de la terapéutica, efectos tóxicos y combinación con la radioterapia y cirugía. Ensayos clínicos con nuevos fármacos. Mecanismo de acción de los fármacos antineoplásicos, distribución, metabolismo y citocinética. Interacción de fármacos y dosificación.

Rehabilitación: se ocupa de aquellos aspectos que facilitan la recuperación de los pacientes y su integración en las actividades habituales. Cuidados de la colostomía, métodos de terapia física, terapéutica psiquiátrica de soporte, de recuperación de la voz tras laringectomía y otros métodos de soporte para la recuperación del paciente.

Terapéutica de soporte: Tranquilizantes, antidepresivos, control del dolor y utilización de hemoderivados.

EFFECTOS SOBRE EL HUESPED

Condiciones coexistentes: amplio espectro de problemas médicos, así como complicaciones que aparecen o coexisten en el paciente con cáncer. El conocimiento de estas complicaciones es prerrequisito para el aprendizaje y formación en Oncología Médica y derivan de la etapa formativa en Medicina Interna y en otras subespecialidades.

Hematología: mecanismo de la anemia en el cáncer, factores de coagulación, diagnóstico de la causa de las manifestaciones infecciosas e indicaciones terapéuticas, alteraciones inmunológicas en las enfermedades y las originadas por fármacos, metabolismo, función y destino de los leucocitos y plaquetas. Tratamiento con productos derivados de la sangre, incluyendo transfusión de leucocitos, plaquetas y hematies. Una de las etapas más importantes en la formación de un oncólogo médico es su paso por un Servicio de Hematología o por un Servicio de Hematología y Oncología Médica, en donde aprenda el manejo del paciente afecto con leucemia aguda y con linfoma, que a nuestro juicio representan las bases clínicas para el aprendizaje de la oncología moderna.

Endocrinología y Metabolismo: manifestaciones endocrinas de ciertos tumores, génesis de hormonas ectópicas, receptores de hormonas, indicaciones de la terapéutica hormonal y tratamiento del paciente tras endocrinoterapia ablativa.

Microbiología: epidemiología, diagnóstico, prevención y tratamiento de las infecciones que originan mayor morbilidad y mortalidad en pacientes con leucemia y cáncer, terapéutica antibiótica profiláctica y utilización de ambientes libres de gérmenes.

INVESTIGACION

Contribución a los programas de investigación en el tratamiento del cáncer. Diseño e interpretación de estudios, evaluación de métodos de investigación e interpretación de resultados; competencia en la indicación de nuevos tratamientos y variaciones atribuidas a la enfermedad, errores, criterios de respuesta tumoral, utilización de controles, factores en la selección de pacientes en estudios clínicos. Métodos bioestadísticos.

GERONTOLOGIA

Problemas específicos de los pacientes de edad avanzada con cáncer.

La formación en Oncología Médica es extensa y compleja, requiriendo durante esta etapa adquirir unos conocimientos sólidos para desarrollar con rigor esta especialidad.

¿Qué debería ser capaz de realizar cualquier médico que se forma en una especialidad? Intentaría sintetizarlo en cuatro capacidades:

- Capacidad para desarrollar con competencia la actividad clínica de la especialidad.
- Capacidad para investigar en un área.
- Capacidad para captar lo que se desconoce y para seguir adquiriendo conocimientos.
- Capacidad para enseñar.

Es importante señalar el gran impulso y desarrollo que la Oncología Médica ha adquirido en nuestro País en los últimos años. Ello se debe y coincide con diversos hechos:

- reconocimiento de la Especialidad y desarrollo de un programa de formación de residentes
- creación de Servicios o Unidades de Oncología Médica en los Hospitales Generales
- creación de la Sociedad de Oncología Médica
- reconocimiento de la Oncología Médica como disciplina en la Universidad y creación de Cátedras
- existencia de médicos dedicados exclusivamente al cultivo de la especialidad
- desarrollo de grupos para elaborar programas de diagnóstico y tratamiento médico del cáncer
- progresiva preocupación por la investigación oncológica y desarrollo de laboratorios de investigación acoplados a los Servicios de Oncología Médica

Estos hechos están incidiendo sobre aspectos profesionales, educativos, asistenciales y de investigación que permitirán un desarrollo científico de la especialidad.

IV. ESTRUCTURA ASISTENCIAL ONCOLOGICA

El cáncer representa en todo el mundo occidental la segunda causa de muerte detrás de las enfermedades cardiovasculares. En Estados Unidos se diagnostican aproximadamente un millón de nuevos casos al año, y en España, alrededor de 100.000. La mortalidad en el momento actual puede ser entre un 60-65% de los pacientes, cuando en los años 30 era del 80% y en los 50 del 75%. Ello indica que hoy se curan entre un 35-40% de los pacientes, siendo en Estados Unidos la supervivencia relativa del 41%.

Los pacientes con cáncer se pueden dividir en dos grandes grupos, respecto al impacto del tratamiento con quimioterapia: aquellos con enfermedad localizada y otros en los que la enfermedad se encuentra diseminada.

Según las estadísticas americanas, el 30% (300.000 pacientes) tienen una neoplasia de piel o un carcinoma de cérvix in situ, fácilmente curable. Estos pacientes son generalmente excluidos de las estadísticas de supervivencia. De los otros 700.000 pacientes restantes, el 40% (280.000 pacientes) curan con cirugía y/o radioterapia o ambas más quimioterapia (Fig. 2).

El número de pacientes con enfermedad localizada es de 450.000, de los cuales curan 280.000 y recurren tras tratamiento local 170.000 pacientes. La diferencia entre 700.000 pacientes y 450.000 con enfermedad localizada, es decir, 250.000 casos, se presentan con metástasis o son inoperables. Por lo tanto, la suma de este grupo más los 170.000 que recidivan con enfermedad aparentemente localizada, es decir, 420.000 (el 60%), son potencialmente candidatos al tratamiento con quimioterapia.

Estos datos dan una idea de la importancia cuantitativa que representa la asistencia oncológica de un país. Junto a ello, hay que considerar la complejidad diagnóstica y terapéutica, la necesidad en estos pacientes de realizar ensayos clínicos controlados, que implican una mayor atención en la valoración de los resultados, la constante y compleja vigilancia de los efectos tóxicos implicados en

1977 AMERICAN CANCER SOCIETY DATE

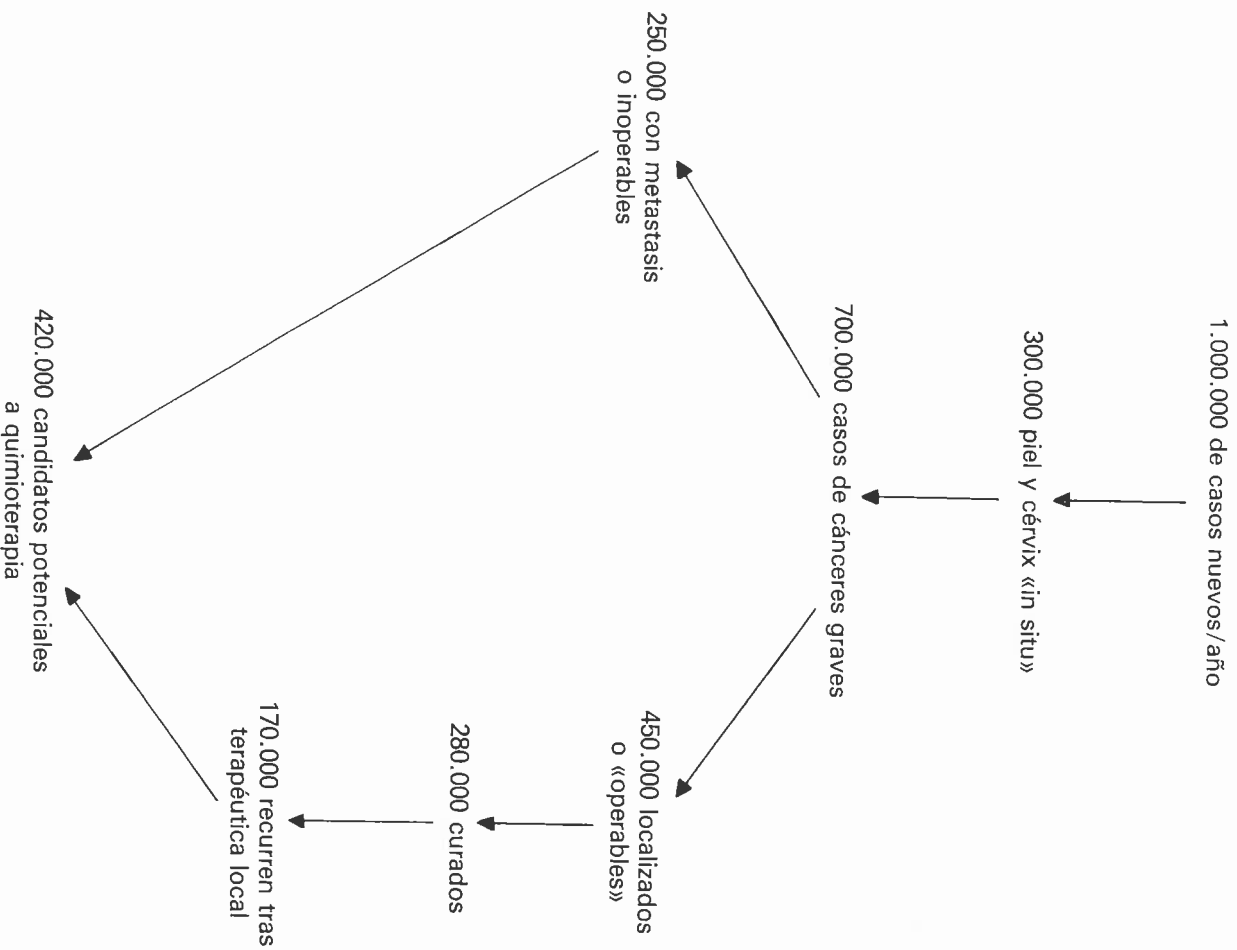


Fig. 2.—Distribución de formas de presentación y evolución neoplásica.

la terapéutica. Ciertos métodos, como los ambientes libres de gérmenes o nuevas líneas terapéuticas como el trasplante de médula ósea, necesitan una sofisticada y costosa estructura asistencial.

Por estos aspectos, así como por la importancia que adquiere el diagnóstico precoz en Oncología, es necesario desarrollar una estructura asistencial que puede asumir con eficacia esta gran responsabilidad que representa la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Las bases de la asistencia oncológica podían sustentarse en las siguientes estructuras:

1. *Institutos Oncológicos con carácter científico:*

Deben ser muy limitados y suprarregionales. Se caracterizan por integrar estructuras de investigación básica y clínica de las que las características asistenciales representan una consecuencia necesaria. A ellos deben acudir pacientes que constituyen material de investigación clínica de interés prominente y de carácter nacional o internacional. Su modelo es el National Cancer Institute en Estados Unidos.

2. *Hospitales Oncológicos Especializados:*

Pueden ser regionales o interregionales y en número superior a los Institutos. No deberían tener estructura para investigación básica, mientras que dispondrían de un nivel muy elevado en lo que respecta a la clínica, tanto en asistencia como en investigación. También a estos Hospitales pueden acudir casos que necesiten un tratamiento multidisciplinario y altamente especializado.

3. *Centros de Oncología Clínica:*

Deberían ser disponibles para una población de 1 a 2 millones de habitantes, que corresponde a un número de 1.500 a 3.500 casos nuevos de tumores anuales.

Estos centros deberían caracterizarse por una estructura dotada de espacio propio específicamente dedicado a la asistencia (para asegurar un estándar clínico elevado), a la investigación y a la enseñanza de la Oncología. Este centro se encontraría situado en un área dentro del ámbito de un Hospital General. Constaría de una unidad de Oncología Quirúrgica, Unidad de Radioterapia, Unidad de Oncología Médica (con posible integración de la Hematología) y Anatomía Patológica, así como un espacio destinado a Policlínicas para el conjunto de unidades.

Las funciones del Centro de Oncología serían las siguientes:

- Aportación de datos y conexión con el registro regional.
- Coordinación y selección de estudios realizados en la zona comprendida y educación sanitaria.
- Realización de todas las técnicas diagnósticas y puesta a punto de nuevos procedimientos para el estudio de las neoplasias.
- Elaboración de protocolos terapéuticos y control de su correcta aplicación en los Hospitales comprendidos en la zona donde se inserta el Centro.
- Experimentación clínica controlada. Verificación crítica de los resultados.
- Formación y actualización permanente del personal médico y paramédico del Centro, así como de Hospitales asociados y del personal sanitario de la zona que pueda colaborar en el sector oncológico. Enseñanza de la Oncología a los estudiantes de Medicina.

El Ambulatorio de Oncología y el Hospital de Día son dos piezas básicas de la asistencia oncológica. Hay que tener presente e intentar que la mayoría de estos pacientes sean atendidos en régimen ambulatorio, tanto para fines diagnósticos como terapéuticos, así como para los controles periódicos. En lo que respecta a la quimioterapia, 75% de los enfermos deben ser seguidos en régimen ambulatorio y sólo aquellos pacientes sometidos a tratamientos complejos deben ser ingresados. El ambulatorio de Oncología debe servir a los siguientes objetivos:

- Orientación diagnóstica inicial de los casos nuevos.
- Servicios para consulta de los Hospitales vecinos.
- Control periódico de los pacientes fuera de tratamiento.
- Realización de la radioterapia ambulatoria.
- Quimioterapia ambulatoria.
- Función de Hospital de Día.

Las unidades que realizan la función de *Hospital de Día* suponen un gran ahorro económico, sobre todo en lo relativo al personal de enfermería y paramédico. Además facilita el tratamiento, eliminando el componente de gravedad y separación familiar que supone una hospitalización. Se calcula que 10 camas pueden servir para 1.800-2.500 ingresos al año. Los objetivos del Hospital de Día son los siguientes:

- Reunir en un solo día diversas exploraciones programadas previamente.
- Mantener al paciente en su ambiente y, por lo menos parcialmente, en su actividad, evitando la hospitalización.
- Reservar camas de hospitalización a pacientes agudos, graves o en situaciones complejas, desde el punto de vista asistencial.

El ambulatorio y el Hospital de Día deben estar íntimamente conectados con el Laboratorio Central del Hospital o poseer uno propio que agilice su función.

El desarrollo de la *Oncología Pediátrica* debe ser analizado con objetividad, dentro de un marco de posibilidades, por parte de los Departamentos de Pediatría. Es una patología 100-150 veces menos frecuente que la del adulto y de considerable complejidad psicológica y asistencial. Por ello es difícil que un Servicio General de Pediatría aborde con facilidad esta especialidad, siendo aconsejable que estos niños sean tratados en un Centro especializado para problemas oncológicos infantiles, que abarcaría a una población de 4-5 millones de habitantes con aproximadamente 1 millón de niños, teniendo 25 camas y 10 de Hospital de Día. De esta forma sería posible:

- Adiestrar médicos y personal paramédico sobre una casuística suficiente.
- Ofrecer un ambiente adecuado a las exigencias de los niños y de las madres.
- No desperdiciar datos de una patología rara sobre la que faltan estudios basados en casuísticas importantes.

La Coordinación Oncológica: la necesidad de una actitud multidisciplinaria impone que la actividad diagnóstica y terapéutica para pacientes neoplásicos esté debidamente integrada y coordinada, con la finalidad de garantizar la uniformidad y racionalidad del tratamiento. El órgano que asegura esta función en un Hospital General es el *Comité de Tumores*. Este Comité está formado por el oncólogo

médico, cirujano, radioterapeuta y anatomopatólogo, a los que se añade el especialista de cada tipo de neoplasia (digestólogo, neurólogo, etc.). Sus funciones deben ser tanto de tipo cultural como operativo, adaptándose a las necesidades de la realidad local. Las actividades serían las siguientes:

- Actualización cultural en Oncología.
- Definición de los procedimientos diagnósticos para cada tipo de neoplasia, estableciendo el diagnóstico histopatológico y de extensión tumoral.
- Definición y actualización de los tratamientos según pautas y protocolos elaborados.
- Coordinación de las actitudes diagnósticas y terapéuticas que son competencia de diversos especialistas.
- Facilitar en un registro el seguimiento y los datos clínicos relativos a pacientes ingresados en el Hospital.
- Coordinar la actividad didáctica del Hospital.

El desarrollo de una adecuada estructuración de la asistencia oncológica permitirá progresar en tres aspectos fundamentales:

1. Elevar y organizar el nivel de la asistencia para paciente neoplásico o que potencialmente lo pueda ser.
2. Reducir el gasto invertido en la asistencia oncológica.
3. Mejorar la formación profesional del personal médico y no médico que trabaja en el sector de la Oncología Clínica.

Para conseguir estas aspiraciones será necesario: que se especifiquen las figuras profesionales del oncólogo médico, quirúrgico y radioterapeuta y que se estructure en espacios físicos adecuados en los Hospitales Generales un Área de Oncología Clínica.

El desarrollo de la asistencia Oncológica en los Hospitales Generales debe ser la base fundamental que impulse y extienda la asistencia oncológica en nuestro país. A ello debe contribuir de forma decisiva la creación de Servicios de Oncología Médica y de Cátedras de Oncología Médica en los Hospitales Universitarios que de forma armónica e identificada realicen una asistencia del más alto nivel, programen una investigación clínica de relieve e impartan docencia.

Este esfuerzo, que será posiblemente el de nuestra generación, debe orientarse en dos sentidos:

- Hacer desaparecer las incongruencias de los organigramas de los Hospitales en los sectores oncológicos más importantes como son los Departamentos de Radioterapia, que aun minimizan en su seno a oncólogos médicos y los de Medicina Interna, que impiden el desarrollo de las especialidades, invocando ideas románticas sobre la unidad indivisible de la Medicina. Es así mismo necesario identificar en Medicina los Servicios o Unidades asistenciales hospitalarios con estructuras académicas, que como las Cátedras, siguen teniendo denominaciones de asignaturas del período de la Licenciatura, expresando con ello no sólo una parcialidad en sus objetivos, sino también una ignorancia de la evolución de la enseñanza de la Medicina, ajustada a las necesidades de la Sanidad.

— La segunda actitud debe ser de identificación y de creación. Desarrollar Servicios de Oncología Médica con médicos y personal de enfermería y paramédico identificados en esta labor. Impulsar la investigación oncológica clínica. Impartir la enseñanza de la Oncología en los distintos niveles de la formación médica y difundir una cultura oncológica a la población.

Son, sin duda, objetivos llenos de contenido, no sólo profesional, sino también humano.

CAPITULO II

EL ENSAYO CLINICO COMO BASE METODOLOGICA DEL TRATAMIENTO DEL CANCER

El ensayo clínico representa un programa de investigación clínica con orientación terapéutica, diseñado sobre la base de una información actualizada y científica, con un desarrollo preciso, destinado a intentar dar una respuesta correcta, desde el punto de vista metodológico, a los objetivos formulados.

Esta forma rigurosa de abordar el tratamiento de los tumores responde a diversos factores. Los avances terapéuticos en Oncología se realizan lentamente y con un coste tóxico importante, que obliga a tener una cierta seguridad de lo que representa progreso y de lo que significa estabilidad o retroceso. El tratamiento del cáncer, por lo menos en las dos terceras partes de los casos, se realiza bajo la integración de diversas armas terapéuticas, con técnicas diferentes y con diferentes posibilidades en la secuencia de su aplicación, lo que requiere intentar aproximarse a la estrategia más eficaz. Cuando en un paciente se aborda el tratamiento de su tumor, diagnosticado con la máxima precisión histopatológica, una serie de factores relacionados con la extensión del cáncer, el estado clínico del enfermo y los criterios de valoración de la respuesta tumoral, requieren que sigan unas normas de homogeneización para que los resultados de los diversos Centros puedan tener los niveles adecuados de comparación. Por último, es importante que los resultados de una pauta terapéutica se consigan en el menor tiempo posible, bien mediante ensayos multicéntricos que siguen una normativa similar, o ensayos en un solo Centro, que por su capacidad puede, con un número suficiente de casos, dar respuesta a la formulación de un programa que se atiene a normas internacionalmente admitidas.

Los ensayos clínicos recogen y se basan en los resultados de la experimentación animal e intentan situar a un fármaco dentro de un programa de poliquimioterapia con una eficacia claramente definida. Este proceso es desgraciadamente largo, entre 10 y 12 años, y no siempre finaliza con el éxito deseado, que es el de encontrar un fármaco eficaz, y si es posible, poco tóxico para el tratamiento de uno o varios tumores.

I. DE LA SINTESIS DE UN FARMACO AL ESTUDIO CLINICO

Las fases por las que pasa un fármaco hasta ser considerado potencialmente útil para ensayos clínicos en tumores, son desarrolladas por la Division of Cancer

Treatment (DCT), Drug Development Program del Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos. Este programa funciona desde el año 1955 y tiene como misión abordar las diversas etapas en el desarrollo de un fármaco, desde su síntesis hasta la introducción en la práctica clínica.

La selección y adquisición de fármacos que deben ser utilizados para investigar su acción antitumoral en animales se realiza en el denominado *Linear Array Convergence Plan* (Fig. 3) en el que entran sustancias que son sometidas para estudio voluntariamente o por solicitudes de la industria farmacéutica, Universidades, Institutos de Investigación, Agencias Gubernamentales o por los propios Laboratorios del NCI. Este plan se desarrolla a través de diversas etapas, siendo la primera la dedicada a la selección y adquisición de agentes para screening anti tumoral. Para realizar una preselección de productos, se debe tener un conocimiento de su mecanismo bioquímico, actividad citotóxica, transporte y biodisponibilidad, debido esto a la necesidad de que el fármaco llegue al lugar donde realiza su acción en cantidad suficiente. Es necesario conocer que el producto no se biotransforma en un material inactivo antes de llegar a su punto de actividad y la posibilidad de uniones covalentes fuertes o uniones débiles de hidrógeno al RNA o DNA. La toxicidad del fármaco y sus metabolitos deben ser mínimos y, así mismo, debe precisarse la estabilidad y solubilidad del producto.

A partir de estos datos, se pueden desarrollar análogos y eliminar los agentes duplicados, clasificándolos según criterios químicos y biológicos. Finalmente se le asigna un número del *Nationale Service Center (NSC)* del que, por ejemplo, la Adriamicina es el NSC-123127. Se precisa la cantidad existente y se almacena. En este momento se está en condiciones de pasar a una segunda etapa, que es la de selección y valoración de la actividad antitumoral de estos productos mediante ensayos experimentales en roedores, lo que se denomina etapa de screening (Fig. 4).

Desde la creación en 1955 del Drug Development Program (DDP) en el NCI, se han desarrollado dos tipos de actitudes en los programas de screening de fármacos. Desde 1955 a 1975, la valoración se realizaba en la leucemia L1210 del ratón y los productos que eran activos se estudiaban a continuación en otros tumores de roedores para datos de registro y dosificación, pero su introducción en clínica dependía del efecto antitumoral en la leucemia L1210. Los compuestos estudiados anualmente eran aproximadamente 40.000. A partir de 1975, la DDP cambió su orientación en los programas de screening, utilizando una mayor variedad de modelos de tumores en roedores, entre los cuales había tumores transplantados, tumores humanos desarrollados en ratones atímicos inmunodeficientes y otros tumores que representaban para los ensayos preclínicos un material de tumores transplantables representativo de la mayoría de los tipos histopatológicos de cáncer existentes en Estados Unidos. Estos comprendían tumores de colon, mama y pulmón del ratón, tumores humanos de estos tipos transplantables a animales y la leucemia L1210 y el melanoma B16 del ratón. Los fármacos que se sometieron a screening descendieron de 40.000 a 15.000 compuestos sintéticos y 400 productos purificados naturales por año, y de ellos pasan 400 a 1.000 para ser estudiados en el panel de tumores tras un pre-screening. De cada 4.000 fármacos estudiados en roedores, uno pasa a ensayo Fase I, y de cada 40.000, uno es útil en clínica (Fig. 5).

Con estos fármacos se realiza un pre-screening con la leucemia P388 del ratón, y si el producto demuestra efecto antitumoral se pasa al panel más amplio de tumores anteriormente descritos, y cuando en uno de éstos se produce un efecto

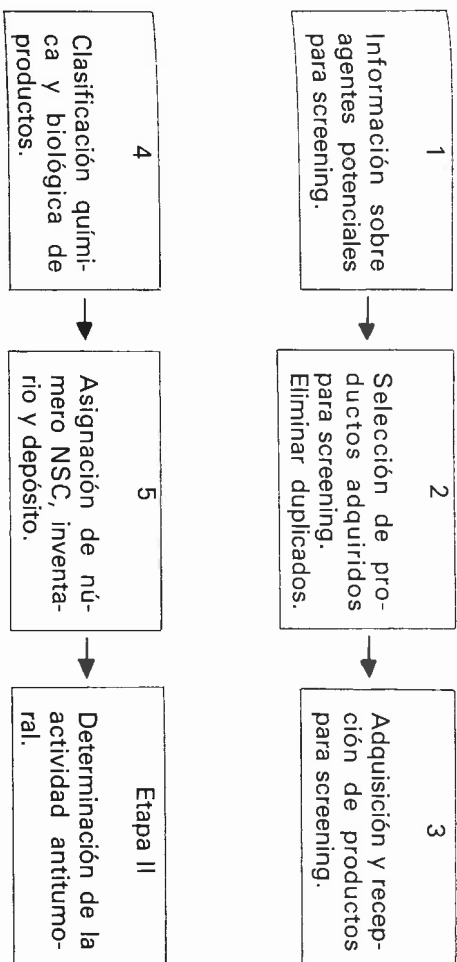


Fig. 3.—Linear Array Convergence Plan: Etapa I, selección y adquisición de agentes para screening.

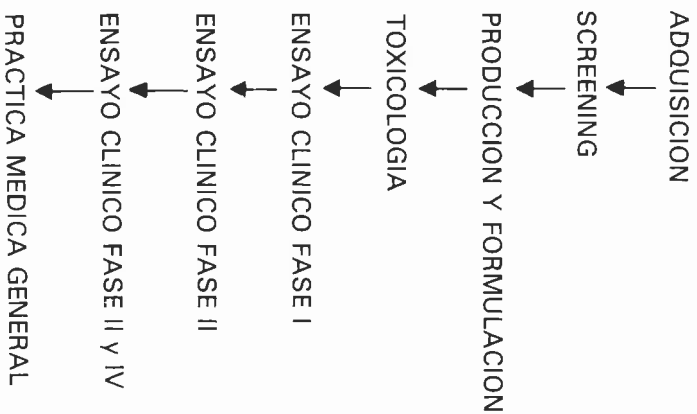


Fig. 4.—Etapas en el desarrollo de un fármaco antineoplásico.

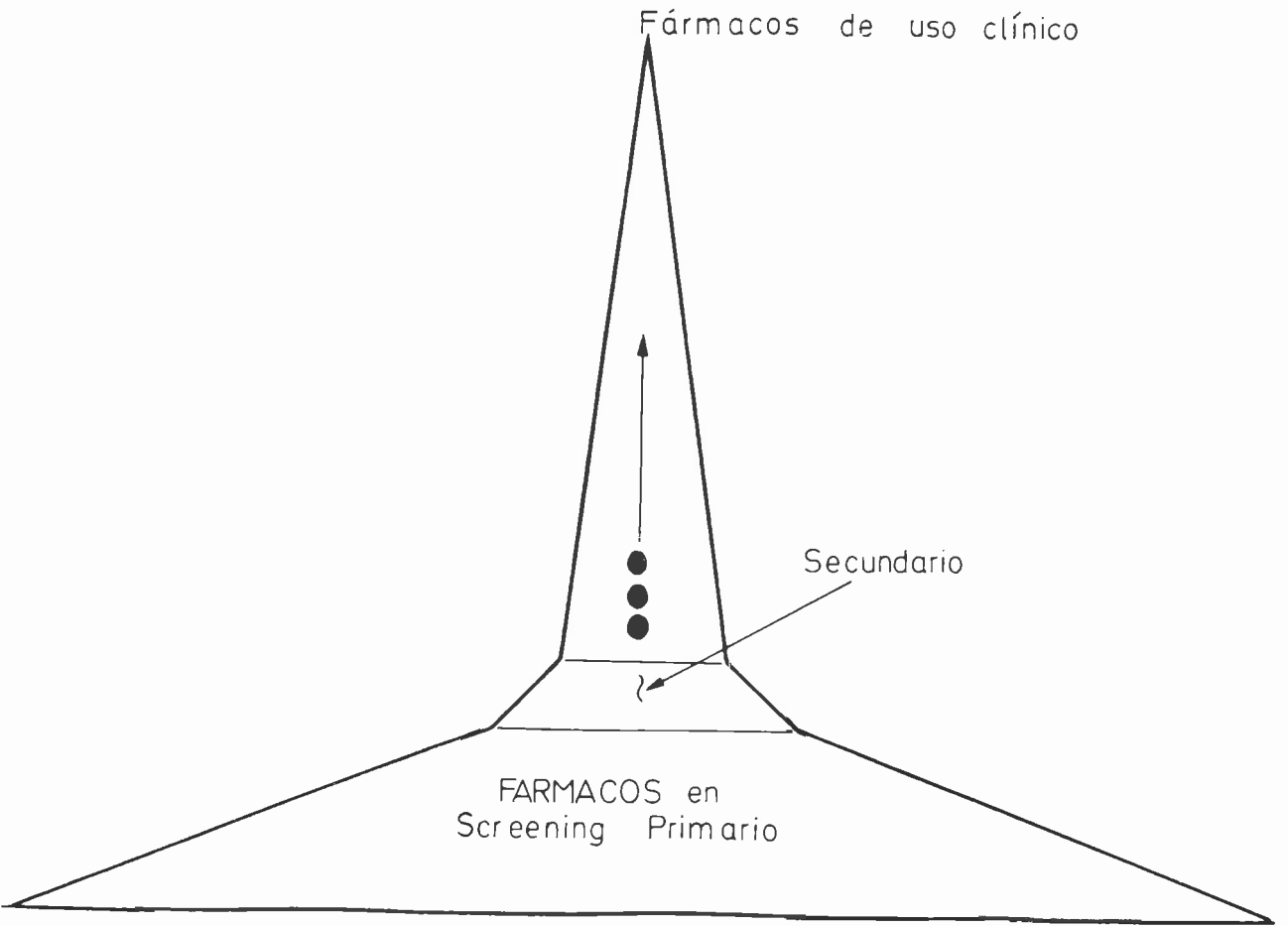


Fig. 5.—Relación entre el número de fármacos estudiados y aquéllos que alcanzan utilidad en clínica.

antitumoral pasa al ensayo clínico. Se puede cortocircuitar el ensayo en la leucemia P388 cuando este es negativo para pasar al panel de tumores si el fármaco demuestra actividad en otros sistemas biológicos o bioquímicos (Fig. 6).

Otros modelos intentan predecir de forma más específica la acción de un fármaco sobre un tipo particular de tumor, como los tumores cerebrales, en los que se intenta precisar el efecto de un producto que atravesaría la barrera hematoencefálica o la respuesta a la terapéutica hormonal, o bien tumores de órganos particulares en los que el fármaco ha mostrado una toxicidad específica por este órgano.

Los estudios preclínicos, pese a la complejidad de los ensayos realizados, distan mucho de estar firmemente establecidos. Se desconoce si la actividad de un fármaco en un modelo de lento crecimiento es eficaz frente a las fracciones celulares de lento crecimiento comunes a los tumores viscerales humanos. Es difícil precisar los niveles de comparación que puedan existir entre actividad antitumoral en animales inmuno-deprimidos utilizados en el screening y su aplicación a tumores humanos. Por otra parte, desde que los tumores humanos crecen en agar, se inicia una nueva etapa en la que va a ser necesario llegar a conocer el alcance que pueda tener la aplicación in vivo de la quimiosensibilidad demostrada en los modelos in vitro.

Finalizada la fase de screening, que ha tenido como misión fundamental encontrar productos que puedan desarrollar actividad antitumoral en la clínica, se pasa a la *Formulación y Producción* de estos fármacos, pasando a continuación a los ensayos toxicológicos y clínicos. Hay productos, generalmente extraídos de plantas, que presentan dificultades de tipo químico para su aplicación en clínica, teniendo una gran actividad en roedores y no pudiendo utilizarse por no encontrar la adecuada preparación para su uso en humanos.

Los estudios *Toxicológicos* representan la tercera etapa de la Linear Array Convergence Plan. Ellos se desarrollan mediante estudios en diversos tipos de animales, roedores, perros, monos, con particular atención en la determinación de la toxicidad hematológica, gastrointestinal, renal y hepática, que puede extrapolarse a los ensayos clínicos. Sin embargo, en las especies animales grandes más frecuentemente utilizadas, como el perro y el mono, hay una tendencia a una mayor previsión de la toxicidad, sobre todo de tipo renal y hepático. La toxicidad cutánea, neurológica y cardíaca es difícil de prever. La anemia es el efecto tóxico predominante en el sistema hematopoyético, mientras la leucopenia predomina en humanos.

Freireich ha demostrado que la correlación entre las dosis tóxicas en el hombre y animales es mayor cuando éstas se expresan por superficie corporal (mg/m^2) que por peso corporal (mg/kg).

Uno de los aspectos más importantes de los estudios toxicológicos radica en definir la dosis inicial que debe utilizarse en un ensayo clínico relacionada con la dosis tóxica en animales.

El Drug Development Program, tras estudios realizados en sus Laboratorios de Toxicología, definió cuatro niveles de toxicidad en animales grandes:

Dosis Superior no Tóxica (HNNTD): es la mayor dosis con la cual no aparecen alteraciones hematológicas, químicas, clínicas o histopatológicas. Duplicando esta dosis se producen las alteraciones anteriores.

Dosis Tóxica Inferior (TDI): dosis más baja con la cual se producen alteraciones hematológicas, químicas, clínicas o histopatológicas. Al duplicar esta dosis no se produce mortalidad.

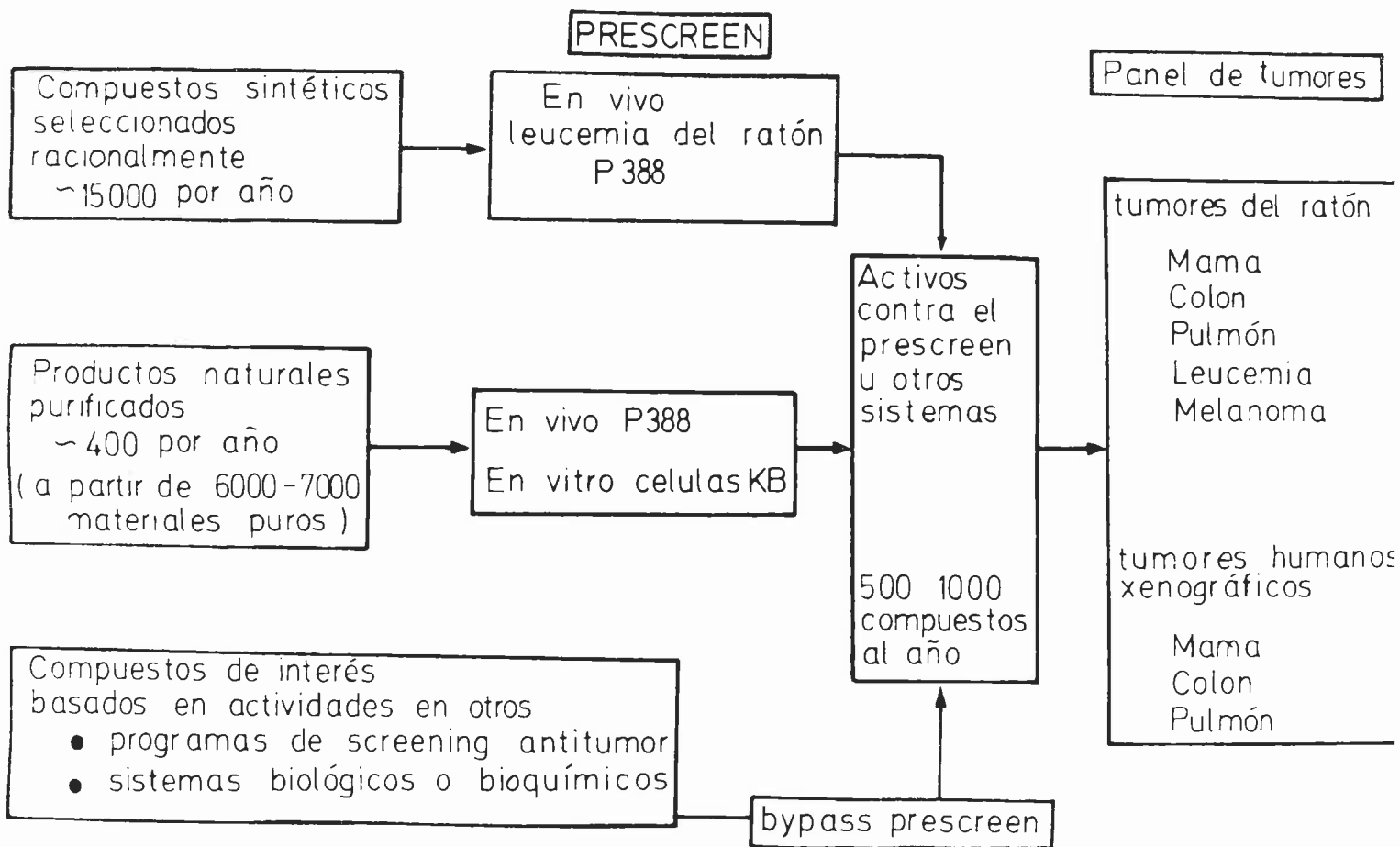


Fig. 6.—Planificación de un screening en el N.C.I.

Dosis Tóxica Superior (TDH): dosis más baja que produce alteraciones hematológicas, químicas o histopatológicas. Al duplicar la dosis se produce mortalidad.

Dosis Letal (LD): la dosis más baja que produce mortalidad en cualquier tipo de animales durante el tratamiento o período de observación. Esta determinación puede cuantificarse en función de que la mortalidad afecte al 10% (LD_{10}), 50% (LD_{50}) o 90% (LD_{90}) de los animales.

La D.C.T. emplea como dosis para iniciar los estudios fase I, un tercio de la dosis tóxica inferior (TDI) en mg/m². Goldsmith ha demostrado que esta dosificación no es la apropiada para todos los fármacos, siendo más aconsejable 1/3 de la LD_{10} en ratones. La dosificación recomendada por Freireich es 1/3 de MTD, es decir, la dosis que produce una toxicidad mínima reversible y que ya HOLMAN estimó que producía un 6% de efectos tóxicos en el hombre. La utilización de 1/3 de la TDL produjo toxicidad en 5 de 30 ensayos (17%) y la aplicación de 1/3 de la DL_{10} del ratón excedió la llamada «dosis comúnmente utilizada en humanos» en dos de diecinueve ensayos (11%). Recientemente De VITA, con la finalidad de extremar los cuidados, respecto a la administración en humanos de productos cuya acción tóxica no se conoce exactamente, utiliza para iniciar los ensayos clínicos el 10% de la LD_{10} en roedores.

Todo este período de estudios, *fase preliminar*, que abre las puertas de la investigación clínica sólo a un grupo de fármacos elegidos, representa un costo extraordinario que puede cifrarse para cada fármaco en lo que son sus etapas de adquisición, screening, formulación y toxicología, como sigue:

Productos de Síntesis	215.000 \$
Productos de Fermentación	465.000 \$
Productos derivados de Plantas	390.000 \$

Cuando el fármaco, tanto sea sintético o natural, es inactivo en los ensayos preliminares, el costo por compuesto es de 125 \$ y el costo de un producto activo con el panel completo de tumores es aproximadamente de 5.300 \$. La inversión adicional de un fármaco que pasa a ensayos clínicos es de 1.000.000 \$ hasta ensayos en fase II, y 1.500.000 \$ su desarrollo a partir de este ensayo.

Al finalizar el estudio toxicológico la Food and Drug Administration aprueba un programa de Investigación de Nuevo Fármaco (IND) que permite el estudio clínico.

II. LOS ENSAYOS CLÍNICOS: ETAPAS EN LA VALORACION CLINICA DE LOS FARMACOS

La finalidad de los estudios clínicos en Oncología consiste en diseñar experimentos éticamente correctos que intentan contestar a las cuestiones específicas que constituyen su planteamiento.

Los fármacos deben recorrer cuatro fases de ensayos clínicos hasta que pueden ser introducidos en la práctica médica general o descartados por no reunir la adecuada eficacia antitumoral, o por ser excesivamente tóxicos.

Estos ensayos buscan siempre un efecto antitumoral, pero, según sean ensayos fase I, II, III o IV, sus objetivos son, respectivamente, la valoración farmacológica y toxicológica del producto, su acción antitumoral sobre una masa medible, la

eficacia del fármaco respecto a otras terapéuticas, así como sobre la supervivencia de los pacientes y, por último, su introducción definitiva en la práctica clínica.

Así pues, el objetivo de la investigación clínica en Oncología es mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente con cáncer. La metodología de esta investigación es el ensayo clínico.

La base de un ensayo clínico debe partir de una idea, que merezca ser valorado y que contenga una hipótesis que intente mejorar la terapéutica, estudiando un nuevo programa o un nuevo fármaco. El punto fundamental que define el éxito de un experimento y lo distingue de un proyecto que fracasa es que la información que deriva de él sea interpretada. Para ello, es necesario considerar una serie de factores: objetivos precisos, criterios de admisión y exclusión de pacientes, randomización, estratificación o valoración referida a controles históricos, número de pacientes requeridos, desarrollo de un programa prospectivo, criterios definidos de valoración de la respuesta, toxicología, estructuración y redacción de un protocolo. Todo ello conduce al éxito del ensayo que radica en alcanzar una conclusión correcta y no necesariamente un resultado positivo.

Ensayos Fase I

Es un ensayo con intención terapéutica, pero básicamente de farmacología clínica, para establecer la dosis máxima tolerada de un nuevo fármaco, según un esquema de administración y vía determinada. Se identifican los patrones de toxicidad y en qué medida ésta es predecible, tolerable y reversible.

Los pacientes que entran en el ensayo son resistentes a las terapéuticas establecidas y se requiere que la función de sus órganos fundamentales, hígado y riñón, sea relativamente normal, con la finalidad de no dificultar los estudios toxicológicos, por lo que, así mismo, la expectativa de vida del paciente debe ser por lo menos de dos meses. No es necesario que la enfermedad tumoral sea medible, a diferencia de los ensayos fase II.

Antes de iniciar un ensayo fase I debe disponerse de la siguiente información:

1. Un método para medir el compuesto en la sangre u otros líquidos.
2. Niveles del compuesto en sangre tras administración única, múltiple o perfusión en diversas especies animales.
3. Niveles en sangre, en relación con sus efectos tóxicos.
4. Farmacología del compuesto en animales y métodos de administración y estudio de la farmacología en humanos.

La dosis inicial en un ensayo fase I es o bien un tercio de la mínima dosis tóxica en animales grandes, en mg/m² o el 10% de la LD₅₀. Esta dosis se administra inicialmente a tres pacientes y se deja transcurrir al menos 2 a 6 semanas, en función del tipo de toxicidad esperado, antes de que entren en el ensayo otros tres pacientes. La dosis inicial se mantiene hasta la 6ª semana, o menos si aparece toxicidad. Si la dosis inicial no produce toxicidad, se escalan dosis, rápidamente al principio y con pequeños incrementos cuando se llega al nivel de toxicidad. El método que se utiliza para escalar dosis es una modificación del de Fibonacci (Tabla I) en el que el aumento decrece geométricamente, o bien se utiliza un criterio aritmético, incrementando inicialmente la dosis en un 50% y luego un 25% hasta alcanzar la toxicidad, momento en que se reduce un 25%.

Las dosis no se aumentan en los mismos pacientes y en cada nivel de no-toxicidad se utilizan 3 pacientes y 6 en niveles de subtoxicidad. La dosis tolerada se define entre 5 y 8 tandas, por lo que se requieren de 10 a 30 pacientes.

Así mismo, es deseable explorar varios esquemas de administración, por ejemplo: dosis diaria o dosis ampliamente espaciadas. La ampliación a más de un esquema terapéutico requiere 9 a 20 pacientes más por grupo.

TABLA I

ESCALADA DE DOSIS MEDIANTE MODIFICACION DE LA ESCALA DE FIBONACCI

Dosis fármaco (mg/m ²)	Porcentaje de incremento en % sobre la dosis precedente
nª	Dosis inicial
2 n	100
3.3 n	67
5 n	50
7 n	40
9 n	30-35
12 n	30-35
16 n	30-35

La toxicidad se relaciona siempre con un esquema de dosificación, nivel determinado de la dosis y tiempo preciso de duración. La terminología y significado de toxicidad en los ensayos I es la siguiente:

Dosis Subtóxica: dosis que produce cambios evidentes y no bruscos de los parámetros hematológicos o bioquímicos que predicen toxicidad con la dosis siguiente más alta o con administración prolongada del fármaco.

Dosis Tóxica Mínima: es la dosis más pequeña con la que uno o más de los tres pacientes muestran efectos tóxicos evidentes y fácilmente reversibles.

Dosis recomendada para ensayos clínicos: es importante para iniciar el ensayo fase II. Es la dosis que produce una toxicidad moderada y reversible en la mayoría de los pacientes.

Dosis Máxima Tolerada: es la dosis más alta que puede ser tolerada sin originar lesiones.

Ensayos Fase II

Son ensayos en los cuales, partiendo de la dosis y esquema recomendados para un determinado fármaco en los ensayos fase I, se intenta valorar la eficacia antitumoral en un espectro definido de neoplasias.

En este tipo de ensayos es tan importante definir en qué tumores el fármaco es activo, en cuyo caso pasará a utilizarse en ensayos fase III, como precisar su carencia de efectos antineoplásicos para no pasar a otros estudios. Ello requiere que se

introduzcan en el ensayo el número adecuado de pacientes, que viene determinado por las Tablas de Gehan, en función de los niveles de efectividad terapéutica y del error de exclusión (Tabla 2). Otro factor importante estriba en valorar diversas formas de administración del fármaco antes de pronunciarse sobre la ineficacia del mismo. Las formas más habituales de administración en los ensayos del NCI son el esquema intermitente de cinco días y el de dosis única. Es importante no llegar con facilidad a la conclusión de que un fármaco no es eficaz y no requiere más estudios, y para ello es necesario que se tomen en consideración en estos pacientes su estado clínico (performance status), tratamientos previos, localización del tumor o sus metastasis y el tipo histopatológico.

TABLA II

NUMERO DE PACIENTES NECESARIOS EN ENSAYOS FASE II PARA DETERMINADOS NIVELES DE EFICACIA TERAPEUTICA Y ERROR DE EXCLUSION

Respuestas	Número de pacientes necesarios con error de exclusión de	
	50%	100%
5	59	45
10	29	22
15	19	15
20	14	11
25	11	9
30	9	7
35	7	6
40	6	5
45	6	4
50	5	4

Al finalizar un ensayo Fase II debe haberse llegado a la definición de eficacia de un fármaco, en un tipo de tumores y con un determinado esquema terapéutico. Es por ello necesario delimitar los criterios de valoración de la respuesta y los tumores en los que debe realizarse el ensayo.

Los criterios que se utilizan para valorar la actividad del tratamiento en ensayos sobre enfermedad metastásica son los siguientes:

Remisión completa: es la desaparición completa de todos los signos y síntomas, tanto clínicos como radiológicos o bioquímicos, relacionados con el tumor durante un plazo mínimo de cuatro semanas.

Remisión parcial: viene determinada por una reducción superior al 50% en la suma de las áreas tumorales, las cuales han sido determinadas multiplicando los dos diámetros perpendiculares superiores de todas las lesiones medibles. Además, no debe aparecer ninguna lesión nueva ni aumentar de tamaño ninguna de las

existentes. Cuando las lesiones son difíciles de definir debe exigirse una reducción superior al 75%. La duración de las remisiones completas y parciales se valora desde el momento en que son observadas, hasta la recaída, muerte o salida del estudio.

Mejoría objetiva: reducción de un 25% como mínimo de la suma del producto de los diámetros de todas las lesiones medibles. La Remisión Parcial de una lesión sin respuesta de otras lesiones se considera también mejoría objetiva.

Enfermedad Estable: cualquier disminución de la masa tumoral inferior a la remisión parcial, sin evidencia de progresión de la enfermedad. La duración de enfermedad estable parte desde el comienzo de la terapéutica hasta que existe evidencia de progresión.

Enfermedad Progresiva: aumento del tumor superior al 50%, medido de igual forma que cualquier nueva lesión.

Recaída: cuando es a partir de una R.C., se considera la aparición de nuevas masas o la primera reaparición de alguna de las existentes. Cuando la recaída es a partir de una R.P. se considera así mismo la aparición de nuevas lesiones o el aumento del tamaño de las lesiones que han respondido en más de un 50% a partir del tamaño más pequeño que alcanzaron durante la terapéutica.

Estos criterios deben tener en cuenta otros aspectos relacionados con el tipo y localización de la lesión. Las masas tumorales esféricas visibles radiológicamente son más fáciles de valorar que las metastasis hepáticas u óseas y, así mismo, las lesiones inferiores a 3 cm. plantean más dificultades, al repetir las medidas, que las de mayor tamaño.

Respecto al tipo de tumores en los que se efectúan los ensayos Fase II, la Division of Cancer Treatment (DCT) ha decidido utilizar para screening los siguientes 10 tipos:

- Adenocarcinoma de mama
- Adenocarcinoma de colon
- Carcinoma broncogénico
- Adenocarcinoma de páncreas
- Cáncer de ovario
- Melanoma
- Leucemia aguda mieloblástica
- Leucemia aguda linfoblástica
- Linfomas
- Gliomas malignos

Los linfomas y leucemias representan en este estudio los tumores de rápido crecimiento, en los que la sensibilidad a la terapéutica es mayor y es más fácil de medir el efecto antitumoral de un fármaco. Los tumores de S.N.C. intentan poner de manifiesto si el fármaco estudiado es eficaz al necesitar atravesar la barrera hemato-encefálica. El resto de los tumores son de lento crecimiento y en ellos es excepcional encontrar remisiones completas y las respuestas parciales con los fármacos más activos no superan el 20-30%.

La selección de pacientes y su estratificación para entrar en este tipo de ensayos debe atenerse a una normativa que comprende:

- Diagnóstico histopatológico del tumor
- Estadio de la enfermedad
- Lesiones medibles

- Evidencia objetiva de progresión de la enfermedad
- Delimitación de la terapéutica anterior e intervalo de dos meses desde su aplicación
- Estadío clínico con un performance superior al 50% y una expectativa de vida superior a dos meses
- Funciones orgánicas adecuadas: hematológicas, renales y hepáticas.

Por ello, la mayor dificultad de estos ensayos es la valoración de estos fármacos de manera uniforme y en una población homogénea de pacientes. Cuando un fármaco no tiene efecto antitumoral en 14 pacientes con el mismo tipo de tumor, tiene más del 95% de posibilidades de ser ineficaz frente a un tumor y puede abandonarse su estudio en esa neoplasia. Cuando se producen 1 ó 2 respuestas, el ensayo debe extenderse a 30 pacientes para no abandonar un fármaco que se encuentra en un nivel de respuesta del 20%. La utilidad de un fármaco viene determinada cuando el número de remisiones parciales supera el 20%, considerándose que tiene utilidad clínica potencial. Si las respuestas son inferiores al 20%, pero su calidad es buena, debe tomarse en consideración, y si las respuestas están entre el 5 y el 10%, pueden responder a variaciones del observador. Si se observan remisiones completas, aunque sean escasas, deben realizarse nuevos estudios en el mismo proceso. Es muy importante antes de eliminar un fármaco por ineficaz, tener en cuenta el material sobre el que se ha desarrollado el estudio, incluso dentro de un mismo tumor. En el cáncer de mama, la coincidencia de formas metastásicas viscerales, más resistentes a la terapéutica, pueden aportar con un mismo fármaco y esquema terapéutico resultados diferentes a los que se obtendrían en el mismo tumor con afectación de partes blandas, que son lesiones más sensibles. Cuando el ensayo Fase II comprende una combinación de quimioterapia y radioterapia, es posible que aparezcan efectos tóxicos, consecuencia de la potenciación de ambas terapéuticas. Así mismo, un ensayo Fase II puede programarse en régimen de poliquimioterapia.

En estos ensayos se continúa la valoración toxicológica del producto y el paso a un ensayo Fase III depende no sólo de la eficacia del producto, sino también de la tolerabilidad de los efectos tóxicos. Cada grupo de estudios Fase II reúne a 30 pacientes que tienen características clínicas uniformes y la totalidad de un ensayo Fase II requiere 600 pacientes como mínimo.

Ensayo Fase III

Tiene como objetivo determinar la utilidad de un determinado fármaco en la práctica oncológica, así como seleccionar el mejor tratamiento que para un determinado tumor puede ofrecerse a otros pacientes. Clásicamente, un ensayo Fase III comparaba el efecto de un nuevo fármaco frente al tratamiento standar. Actualmente se tiende a que el fármaco objeto de estudio se asocie con la terapéutica habitualmente reconocida como útil.

Este ensayo intenta contestar a tres preguntas:

- ¿Se confirma la eficacia demostrada en los ensayos Fase II?
- ¿Se observan nuevos efectos, tanto en lo que respecta a la eficacia como a la toxicología del producto?
- ¿Cuál es la eficacia del fármaco en relación con otros tratamientos potencialmente activos en el tumor?

Para contestar a estas preguntas se requiere un número importante de pacientes que vienen determinados en base a reglas matemáticas y estadísticas (Schneiderman 1964), así como una estratificación de criterios pronósticos que asegure la homogeneidad de los pacientes que entran en el ensayo. Tiene una gran importancia la definición de los pacientes que entran en el estudio y aquellos que son objeto de valoración después del seguimiento adecuado; por ello, es necesario definir los siguientes tipos:

Pacientes elegibles: son los pacientes registrados en el estudio, excepto aquellos que han entrado erróneamente según los criterios de elegibilidad.

Pacientes evaluables: representan los pacientes elegibles, menos aquellos que tienen una información insuficiente o han fallecido precozmente.

Pacientes no evaluables: pacientes que disponen de datos escasos respecto al efecto antitumoral o la toxicidad.

Muerte precoz: pacientes que fallecen en un período breve (definición variable) después de entrar en el estudio. Estos pacientes no se consideran respecto a la respuesta antitumoral, valorándose en ocasiones la toxicidad, pero deben ser incluidos en la valoración de la supervivencia.

Otro factor básico de estos estudios radica en la comparación con los *grupos controles*, de los que existen dos tipos:

- a) Pacientes control, tratados al mismo tiempo mediante randomización.
- b) Referencia a grupos de pacientes tratados no simultáneamente y denominados «controles históricos».

Estos tipos de comparación responden a una distinta filosofía de entender el ensayo clínico, y según las características del estudio puede ser más importante uno u otro tipo de control que posteriormente analizaremos con más detalle.

La valoración de un ensayo Fase III requiere un riguroso análisis estadístico, tanto para determinar la respuesta del tumor como los factores de evolución, lo cual requiere un metódico seguimiento de los pacientes. Los resultados se expresan en términos de supervivencia, tiempo libre de enfermedad y calidad de vida. El *proyecto* de este tipo de ensayos puede responder a diversos modelos:

- a) **Randomización simple:** el término randomización deriva de la palabra inglesa random, que significa *por caso*. En este tipo de ensayos, los pacientes se randomizan entre 2 o más tratamientos sin ser agrupados previamente por características. Se utiliza este método si no hay factores pronósticos valorables, o cuando se estudia una única categoría de pacientes. A cada paciente se le asigna un tratamiento según el esquema de randomización. Hay que tener presentes datos como la edad o el sexo, que pueden hacer, si predominan en un grupo, que los resultados del ensayo no sean comparativos. Para la distribución, se admite en general que cuando un cierto número de pacientes ha sido admitido al ensayo, haya un número igual en cada grupo de tratamiento. Con la randomización se pretende eliminar criterios del investigador en los que su elección se debe a preferencias o a experiencias personales anteriores.

- b) **Randomización y Estratificación:** se utiliza cuando los pacientes admitidos a un ensayo pueden ser subdivisibles en subgrupos que tienen características pronósticas diferentes, las cuales podrían tener una influencia sobre los resultados del estudio (ej. variedad histológica, situación clínica, receptores estrogénos, etc.). A cada grupo con características comparables se le aplica una randomización al

mismo tiempo que el tratamiento puede depender de las características de los pacientes. Los subgrupos deben tener un significado importante, ya que un estudio con gran cantidad de estratos requiere un gran número de pacientes, y por otra parte, alguno de los subgrupos puede no tener el número necesario de enfermos para poder ser valorado. Así mismo, un estudio que esté bien diseñado respecto a factores importantes podía, al ser analizado tras tratamiento, reagrupar a los pacientes en subgrupos de menor importancia o extraer sugerencias a confirmar en nuevos ensayos.

c) *Estudio tipo cross-over (entrecruzamiento):* en este tipo de estudio, cada paciente se utiliza como su propio control. El método más comúnmente usado es suministrar al 50% de los pacientes un tratamiento A seguido de un tratamiento B, y al otro 50%, un tratamiento B seguido de un tratamiento A. Cada tratamiento se aplica cuando la enfermedad se encuentra en un estadio comparable. Así, por ejemplo, en el cáncer de mama avanzado, el 50% de las pacientes empiezan con el tratamiento A hasta la progresión o recaida de la enfermedad, momento en que se inicia el tratamiento B. El otro 50% de las pacientes recibirá la secuencia inversa. Los pacientes se eligen mediante randomización u otra técnica. Con este tipo de estudio se pueden realizar 3 tipos de comparaciones entre tratamientos A y B: en diferentes enfermos en primera y segunda fase del estudio y en el mismo paciente. Pueden plantearse algunas dificultades que derivan, bien de pacientes cuya limitada supervivencia no les permite recibir un segundo tratamiento, en contraste con otros que, ante una excelente respuesta al primer tratamiento, no se realiza segundo tratamiento o éste sólo se efectuará tras un largo periodo. El segundo tratamiento puede ser influenciado por el primero y será difícil valorar el efecto, sobre la supervivencia de cada tratamiento por separado.

d) *Diseño factorial:* en este tipo de estudio se toman en consideración dos o más tratamientos y dos o más factores. Un ejemplo de este ensayo es el estudio del Veterans Administration Cooperative Urological Research Group, en pacientes con cáncer de próstata estadio III y IV con dos tratamientos, los estrógenos y la orquidectomía. Mediante randomización se podía asignar un paciente a: orquidectomía, orquidectomía + estrógenos, estrógenos o ningún tratamiento. De esta forma, se pudo valorar no sólo el tratamiento más eficaz, sino las diferencias entre estrógenos con y sin orquidectomía, y si la orquidectomía era influenciada por el tratamiento con estrógenos.

Un diseño de dos factores (diseño factorial 2×2) necesita 4 combinaciones, y un diseño de 3 factores requiere 9 combinaciones, con lo que se necesita mayor número de pacientes, y por lo tanto, el ensayo adquiere una mayor complejidad.

e) *Otros diseños:* recientemente, algunos investigadores clínicos han propuesto un método que trata de administrar el mismo tratamiento inicialmente a todos los pacientes consecutivamente introducidos en el ensayo, hasta encontrar el primer fracaso, y en este momento los siguientes reciben el 2º tratamiento, momento en el que se vuelve al primer tratamiento, y así sucesivamente. Ello tiene como finalidad identificar rápidamente la terapéutica más eficaz para no introducir demasiados pacientes en la rama menos útil. Este ensayo es factible en enfermedades en fase aguda, en donde la respuesta aparece en pocos días, pero si el ritmo de introducción de pacientes en el ensayo es más rápido que el necesario para valorar la respuesta, como sucede habitualmente en Oncología, este diseño pierde considerable valor.

Un estudio clínico controlado es, en definitiva un experimento, generalmente terapéutico, diseñado de forma precisa y ética, con la finalidad de responder de

manera correcta y convincente a uno o más de los objetivos formulados. El ensayo Fase III es el más complejo de estos estudios y su reto consiste no sólo en confirmar y ampliar los resultados obtenidos en ensayos Fase I y II, sino fundamentalmente en intentar que el fármaco se identifique con la terapéutica (Tabla 3). Otro tipo de estudios son los denominados Ensayos de *tratamientos combinados* (Combined modality trials), de los que nos ocuparemos en el capítulo de Terapéutica Adyuvante y los cuales representan nuevas formas estratégicas, de tratamiento, basadas en el conocimiento de la historia natural de las neoplasias y de forma particular en la selección de grupos con factores de alto riesgo.

TABLA III
TIPOS DE ENSAYO Y OBJETIVOS

Tipo de ensayo	Objetivo
Fase I	Determinar la dosis que con toxicidad moderada y reversible permite iniciar el ensayo Fase II. ↓
Fase II	Valorar si un esquema terapéutico es lo suficiente activo (efecto antitumoral) para merecer un estudio ulterior. ↓
Fase III y IV	Determinar si el nuevo fármaco solo o en combinación es superior al tratamiento convencional. ↓
Tratamiento combinado	Determinar si el tratamiento médico considerado como superior puede ser potenciado por otro tratamiento (quirúrgico o radioterápico) o si un tratamiento quirúrgico o radioterápico puede ser potenciado al adicionar un tratamiento médico.

III. EL PROTOCOLO TERAPEUTICO

Es un documento escrito que contiene los objetivos, su fundamento y logística y la forma en que debe desarrollarse el ensayo clínico. El éxito o fracaso del ensayo depende en gran medida de la corrección con que haya sido realizado el protocolo y cuando éste tiene un diseño escaso, ambiguo o incompleto, el estudio no suele ser capaz de responder a las preguntas planteadas. Es, por lo tanto, una parte esencial del ensayo clínico.

El protocolo debe estar basado en un planteamiento o cuestión que sea lo suficientemente importante como para justificar el tiempo y dinero que se le dedica y debe ser lo suficientemente atractivo y concreto para suscitar el interés de los investigadores y asegurar su permanente colaboración a lo largo del estudio.

Además, el ensayo debe ser factible de realizar. Lo mejor es lo más sencillo, siempre que sea técnicamente correcto, y la experiencia demuestra que un protocolo con dos brazos es más fácil de concluir que uno con más brazos, aunque éste último intente contestar a más preguntas. Cuando se necesita mucho tiempo para la recogida de pacientes, más de 2 ó 3 años, los investigadores pierden interés por el ensayo, debido a la aparición de nuevos tratamientos, y los resultados, incluso cuando se llegan a reunir, dejan de tener interés.

Antes de redactar el protocolo, todo estudio controlado pasa por una fase que Valagussa define como *interlocutoria*, en la que se discute la planificación del ensayo por los diversos participantes en el estudio: oncólogos médicos, cirujanos, radiólogos, radioterapeutas, anatomopatólogos, especialistas, inmunólogos y bioes-tadísticos, que forman el Comité de Tumores (Fig. 7).

Esta fase es sumamente importante y delicada. Debe estar presidida por el rigor científico en el enfoque y análisis de los problemas, es necesario que se disponga de una información actual, completa y competente para evitar la repetición de ensayos con resultados claramente negativos o mal planteados. Es imprescindible que desde el primer momento esté definido y sea concreto el objetivo del estudio; por último, es obligatorio que los distintos investigadores que participan en el ensayo busquen una estrategia terapéutica racional y orientada al objetivo del ensayo, aunque ésta no sea la táctica que protagoniza su especialidad.

De esta forma, todos los que participan en el ensayo deben tener presentes 5 puntos:

1. ¿Cuál es la población de pacientes que entran en el estudio (aquellos con una neoplasia determinada, los que se encuentran en un determinado estadio de la enfermedad o con una determinada variedad histopatológica, etc.)?
 2. ¿Cuáles son los objetivos generales?: aumento del tiempo libre de enfermedad, aumento del porcentaje de respuestas, aumento de la duración de la remisión, aumento de la supervivencia.
 3. ¿Qué terapéutica se desea valorar?: determinada poliquimioterapia, un tipo de radioterapia, asociación de dos tratamientos.
 4. ¿Cuál es la pregunta específica a la que se quiere responder?: por ejemplo, la quimioterapia + la radioterapia da un mayor tiempo libre de enfermedad que la quimioterapia sola.
 5. ¿Cuál debe ser la posible duración del estudio?: Duración del tratamiento, número necesario de pacientes que podrían entrar anualmente en el estudio, duración de la fase de seguimiento.
- En esta fase es imprescindible una adecuada valoración estadística para evitar estudios que no puedan ser realizados con las debidas garantías.
- Cuando se ha llegado a un acuerdo sobre los objetivos y la forma de desarrollo del ensayo, se pasa a la redacción del protocolo, que, según los criterios más comúnmente admitidos de Gehan y Schneiderman modificados, constará de los siguientes apartados:
1. Introducción y fundamentos científicos.
 2. Objetivos del ensayo.
 3. Criterios para la selección de pacientes (criterios de elegibilidad).
 4. Diseño del ensayo.
 5. Programa terapéutico.
 6. Actitudes en caso de respuesta, fracaso, progresión y toxicidad.

DIRECCION Y COMPETENCIAS EN UN PROTOCOLO

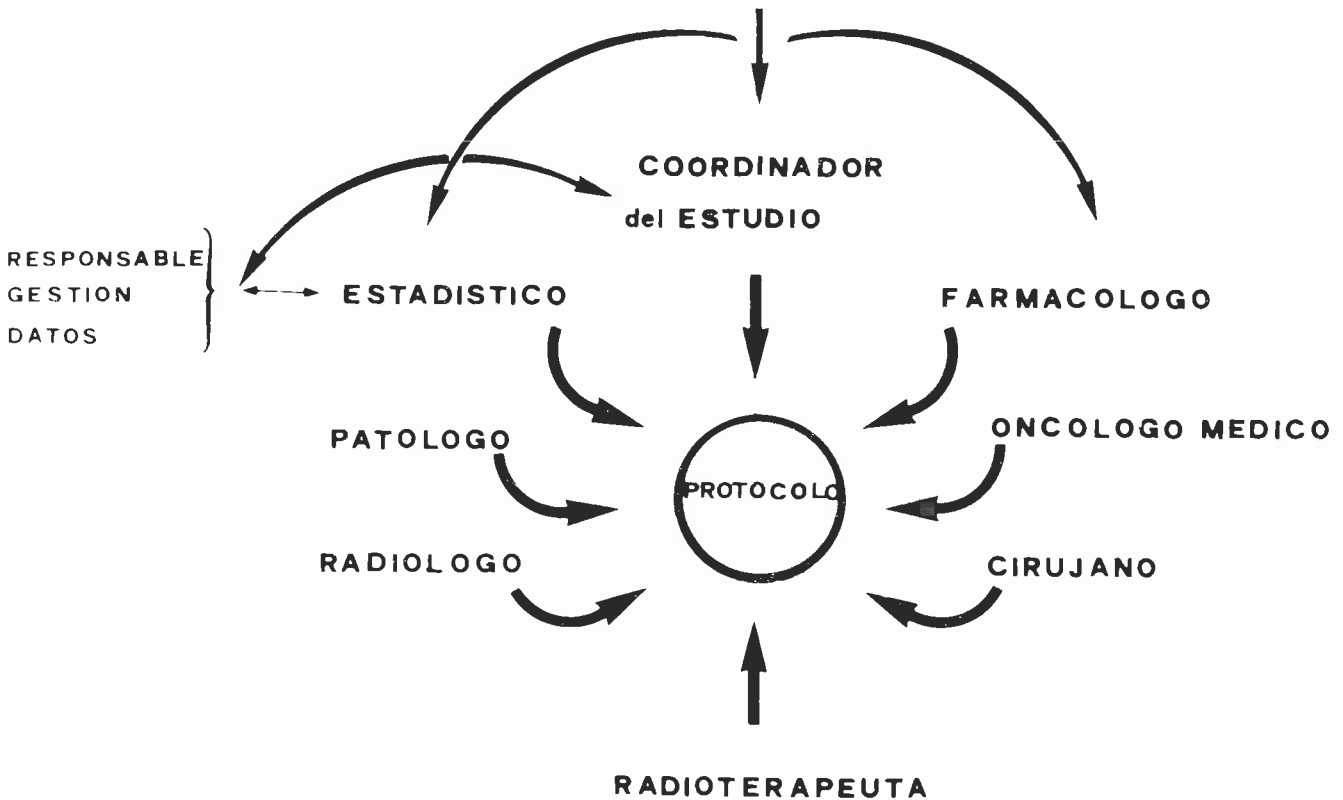


Fig. 7.—Dirección y competencias en un protocolo.

7. Exploraciones clínicas, radiológicas y de laboratorio realizadas antes, durante y después del tratamiento.
8. Criterios de valoración del tratamiento.
9. Registro y randomización de los pacientes.
10. Formatos y procedimiento de la recogida de datos.
11. Consideraciones estadísticas.
12. Responsabilidad administrativa del ensayo.
13. Información y consentimiento escrito del paciente.
14. Bibliografía.
15. Apéndices que suelen recoger:
 - Clasificación por estadíos: TNM o AJC.
 - Performance status: Karnofsky o ECOG/Zubrod.
 - Normograma o tabla con la superficie corporal.

1. *Introducción y fundamentos científicos.* Comprende los motivos científicos que indican la realización del ensayo, intentando que sean lo suficientemente convincentes para programar el estudio. Debe incluirse la historia natural de la enfermedad, los factores pronósticos más importantes que afectan la respuesta del paciente o la supervivencia y los resultados de estudios previos que tengan interés, acompañados de discusión y bibliografía, esta al final del protocolo.

Con esta revisión se pretende resumir los datos de la literatura con ensayos sobre el mismo tema, para evitar repeticiones, así como para resaltar los problemas que no tienen respuesta. No sólo hay que especificar lo que se quiere obtener, si no también el porqué.

2. *Objetivos del Ensayo:* Lo fundamental del ensayo radica en que el objetivo sea importante para evitar que un estudio bien desarrollado sea insignificante.

Debe ser preciso y sin un número excesivo de preguntas, para que las contestaciones intenten ser concluyentes y para que el ensayo no sea difícil de realizar. A los objetivos debe acompañar una breve descripción del material y métodos que se utilizarán para abordarlos, ej.: fase del ensayo, tipo de pacientes (sexo, edad, estado menopáusico, terapéutica previa), tipo de enfermedad (primitiva, loco-regional, avanzada), randomización, control histórico, etc.

3. *Selección de pacientes:* Consiste en definir con claridad las características del grupo de pacientes que van a ser admitidos al estudio (elegibilidad), considerando criterios de inclusión y exclusión. Los datos que deben ser considerados son los siguientes:

- a) Localización del tumor, estadio, TNM u otra clasificación, tipo histopatológico.
- b) Presencia de enfermedad evaluable, medible o no medible.
- c) Edad, sexo y estado clínico del paciente.
- d) Tipo y cantidad de los tratamientos previamente recibidos.
- e) Situación hematológica del paciente y pruebas de función renal y hepática.
- f) Presencia de otras enfermedades, tratamientos concomitantes, segundo tumor o contraindicaciones para los tratamientos objeto del estudio.

Los criterios subjetivos deben ser evitados, sobre todo en estudios multicéntricos. Para generalizar los datos obtenidos, la población de pacientes debe estar bien definida y ser homogénea. Si los pacientes excluidos son muy numerosos, la

muestra seleccionada puede no ser representativa y los criterios de selección, al ser demasiado severos, tendrían que ser modificados.

4. *Diseño del Ensayo:* Comprende un resumen del mismo, que incluye:

- a) Momento en que los pacientes son registrados o randomizados y, en su caso, estratificados. Las variables de estratificación deben ser 1 ó 2, ya que si son más numerosas pueden crear más alteración que la no estratificación.
- b) Definición de brazos y duración del tratamiento.
- c) Especificar la duración mínima del tratamiento, el momento de la valoración y el esquema terapéutico a seguir en función de la respuesta: continuidad del tratamiento, cross-over, indicación de ensayo Fase II o dejar a decisión del investigador.
- d) En los ensayos combinados debe definirse el máximo tiempo permitido entre cirugía, radioterapia, quimioterapia o inmunoterapia.
- e) Frecuencia del seguimiento.
- f) Puntos finales del estudio: supervivencia, intervalo libre de enfermedad, reducción tumoral, duración de la respuesta, marcadores, etc.

5. *Programa Terapéutico:* Debe definirse la técnica quirúrgica, el tipo de radioterapia, indicando localización, campos, dosis y fraccionamiento, la terapéutica médica con dosis, vías, esquemas, ciclos, duración del tratamiento y la modificación de la dosis si hay toxicidad o la escalación de la dosis si el protocolo lo prevé. Se indicarán las medicaciones contraindicadas y la terapéutica de soporte que pudiese ser necesaria. Así mismo, figurarán datos respecto al suministro, almacenamiento y disponibilidad de la medicación.

6. *Actitudes en caso de respuesta, fracaso, progresión y toxicidad:* El protocolo incluye una programación que define la conducta a adoptar en cada una de estas situaciones, ya que dejadas a elección de cada investigador, puede introducir errores en el análisis de los resultados.

Debe figurar la toxicidad más frecuente que produce cada medicamento con el esquema de monitorización. Por si el fármaco produce una toxicidad excesiva, se indican las modificaciones de las dosis, disminuyéndolas o retrasándolas hasta la recuperación total o parcial. Estos criterios representan recomendaciones y no normas rígidas que impidan al médico actuar en función de su propia experiencia. Cuando un fármaco tiene una toxicidad acumulativa, las dosis presuntibles deben indicarse en el esquema terapéutico para adoptar las medidas previstas al alcanzar esta dosis.

7. *Exploraciones clínicas, radiológicas y de laboratorio realizadas antes, durante y después del tratamiento:* Figuran en este apartado los estudios necesarios para determinar el estadio y extensión de la enfermedad, exámenes que se efectuarán en todos los pacientes antes de su admisión en el estudio, junto a las exploraciones hematológicas necesarias para valorar los efectos secundarios del tratamiento. Estas pruebas se repiten a intervalos de tiempo iguales en todos los pacientes.

El momento en el que deben ser evaluados los enfermos con un proceso avanzado debe quedar indicado junto a las exploraciones requeridas para valorar la respuesta. Los intervalos estarán en relación con la situación del proceso y el dato objeto de valoración (tiempo libre de enfermedad en una terapéutica adyuvan-

te o remisión o progresión en la enfermedad avanzada). Así mismo, en los ensayos multicéntricos se estandarizarán los valores con los que se expresan las pruebas de laboratorio.

8. *Criterios de valoración del tratamiento:* En cada protocolo se debe definir cómo va a ser valorada la eficacia del tratamiento, y estos criterios serán diferentes según el tipo de ensayo. Por lo tanto, es necesario que los términos finales en que va a ser expresado el estudio figuren con claridad:

- Remisión completa.
- Remisión parcial.
- Mejoría objetiva.
- Enfermedad estable.
- Enfermedad progresiva.
- Recaida.
- Tiempo libre de enfermedad.
- Supervivencia.

La calidad de vida y la reinserción de nuevo del paciente a su actividad social y profesional es un factor importante. Sin embargo, en este punto juegan un papel decisivo las condiciones psicológicas no sólo del paciente, sino de familiares, y estos datos son de difícil cuantificación y pueden conducir a apreciaciones erróneas.

El protocolo especificará también los pacientes que fallecen de muerte precoz o tóxica, los que se han extraviado a lo largo del seguimiento, los que reciben un tratamiento insuficiente o aquellos en los que se alteró el protocolo.

9. *Registro y Randomización de los pacientes:* Comprende de forma clara y precisa cuándo y con quién se debe contactar por parte del clínico, para registrar o randomizar un paciente y la información que del paciente se debe aportar en ese momento.

En los ensayos multicéntricos es fundamental que la randomización se encuentre centralizada y se realice por teléfono o télex, por las siguientes razones:

- a) Para asegurar que la randomización se hace correctamente, ya que el sistema con sobres puede conducir con facilidad a alteraciones.
- b) Conocer en cualquier momento cuántos pacientes han entrado en el ensayo.
- c) Poder requerir los datos atrasados de todos los pacientes que entraron en el estudio.

10. *Formatos y procedimiento de recogida de datos:* En esta sección se incluyen copias de los formatos e información de cómo y cuándo deben llenarse y enviarse estas hojas. Es esencial que estos formatos sean sencillos y precisos para poder concentrar los datos más relevantes.

11. *Consideraciones Estadísticas:* En el protocolo debe indicarse el número mínimo de pacientes necesarios para valorar la eficacia del tratamiento, que depende fundamentalmente de los objetivos finales del ensayo. Así mismo, hay que incluir el tiempo durante el cual los pacientes pueden entrar al ensayo y la duración de éste.

Hay respecto a este punto tres tipos de ensayos. En uno se requiere un número fijo de pacientes para cada tratamiento. En otro, de tipo secuencial, la decisión de introducir nuevos pacientes se basa en los resultados obtenidos en un determinado

momento, y por último, aquel en el que no se adopta una regla fija. En este último, si la técnica no es secuencial y el estudio se continúa hasta que los resultados alcanzan significatividad estadística, la posibilidad de encontrar una diferencia entre los tratamientos en estudio, cuando en realidad esta diferencia no existe, aumenta al repetirse los tests estadísticos.

12. *Responsabilidad administrativa del ensayo:* Cada estudio debe tener un coordinador responsable del ensayo. En el protocolo figurará su nombre, dirección y número de teléfono, así como el del director de cada subcomité (Comité Central de Anatomía Patológica) y los del procesamiento de datos y centro de estadística.

13. *Información y consentimiento escrito del paciente:* Es un tema lleno de controversia que tiene fronteras éticas y humanas. En Estados Unidos, el paciente firma un certificado de aceptación tras haber sido informado por escrito de los objetivos del ensayo, y de sus eventuales efectos beneficiosos y tóxicos, así como del diagnóstico de su enfermedad. En nuestro país se ha realizado recientemente (agosto 1982) una regulación de los ensayos clínicos, que exige el consentimiento escrito del paciente, aunque la comunicación del diagnóstico es objeto de controversia.

14. *Bibliografía:* Comprende una lista actualizada de citas bibliográficas referentes a los ensayos realizados sobre el tema y otros datos informativos básicos sobre la historia natural de la enfermedad y sus métodos de diagnóstico y extensión.

15. *Apéndices:* Suelen incluir tres aspectos de gran utilidad para la realización del ensayo:

- a) Clasificación TNM u otro de los sistemas de extensión tumoral utilizados.
- b) Escalas de situación clínica de los pacientes: Performance status según Karnofsky o ECOG/Zubrod.
- c) Tabla de superficie corporal en función del peso y tabla para el ajuste de la dosificación.

IV. DIFICULTADES Y CONTROVERSIAS DE LOS ENSAYOS CLINICOS

En los últimos 25 a 30 años, se han realizado grandes progresos en el tratamiento del cáncer que han permitido la curación del 41% de los enfermos. El método utilizado para lograr este progreso ha sido el ensayo clínico. Sin embargo, se observa con cierta frecuencia, la cual evidentemente difiere de unos países a otros, que no existe un número importante de trabajos serios, críticos y analíticos en relación con los ensayos que se registran. Por otra parte, el ensayo clínico no es un entretenimiento intelectual, sino que debe estar siempre orientado a tener un significado en la práctica clínica. Su complejidad hace que dentro de un ensayo correctamente formulado existan matices importantes respecto a criterios metodológicos, como pueden ser la utilización de randomización o controles históricos, la realización de ensayos multicéntricos o unicéntricos, o la consideración del número de enfermos que deben entrar según muestra fija o secuencial. Otros factores son de tipo ético. Existen, por último, diferentes criterios de valoración y elegibilidad de pacientes que imposibilitan en ocasiones la comparación de dos estudios, que en una visión superficial parecerían iguales al tratarse de un mismo tipo de enfermedad e idéntico esquema terapéutico.

El aumento de estudios clínicos controlados en los últimos diez años ha sido espectacular. En Italia, los de tipo randomizado publicados en cinco revistas médicas importantes han pasado de 15 a 88, y los no randomizados, de 33 a 123 (Tabla 4).

TABLA IV
ESTUDIOS CLÍNICOS CONTROLADOS EN ITALIA

	Randomizados		No Randomizados	
	1965-66	1975-76	1965-66	1975-76
Brit. J. Cancer	1	14	7	4
Cáncer	8	62	20	92
Cáncer Research	6	2	2	9
Europ. J. Cáncer	—	7	4	7
Int. J. Cáncer	—	2	—	1
J. Natl. Cáncer Inst.	—	1	—	10
TOTAL	15	88	33	123

No obstante los estudios publicados, el número de éstos es claramente inferior a los registrados que se encuentran en curso de realización. En 1978, la UICC tenía registrados un millar de estudios randomizados y en el International Cancer Research Data Bank de Washington había registrados en 1979 1.500 ensayos, de los cuales 1.100 eran randomizados, por lo tanto, el 70%. Dos tercios de los ensayos son multicéntricos y un tercio se realiza en una sola Institución, siendo pocas, estas últimas, las que han registrado más de 10 ensayos en 1979. Las Instituciones más activas en Europa son: el Instituto Gustave Roussy en Francia y el Instituto de Tumores de Milán, y en Estados Unidos: la Mayo Clinic, el M.D. Anderson, el Memorial Sloan Kettering, el Sidney Farber, St. Jude, Wisconsin y UCLA. Al lado de ellas, dominan los ensayos multicéntricos dentro de grupos cooperativos, siendo los más activos en Europa la EORTC, y en Estados Unidos los CLG, CLB, COG, EST, GOG, etc.

La mitad de los ensayos comparan dos tipos de quimioterapia y dos tercios son unimodales, es decir, estudian dos terapéuticas con técnicas y dosis diferentes. Los tumores en los que inciden un mayor número de estudios son: mama, leucemia, gastroentéricos y pulmón, y dentro de cada órgano no hay un predominio de estudios randomizados sobre no randomizados.

De los ensayos registrados, un 25% se abandonan durante el curso del estudio, bien por insuficiente número de pacientes o falta de subvención. El 30% se interrumpe porque existe evidencia precoz de la superioridad de uno de los dos tratamientos, por toxicidad no tolerable o porque el tema está superado. El 20% no se publican porque los resultados no son interesantes, y por fin un 25%, es decir, 1 de cada 4, se publican porque los resultados son interesantes.

Por otra parte, es extremadamente diversa la proporción que en cada país existe de pacientes oncológicos introducidos en ensayos clínicos. Un ejemplo demostrativo es el de Inglaterra, en donde en una encuesta publicada en la Revista Lancet, aparecían 211 ensayos clínicos en curso en 1979, y se podía ver cómo entre

los pacientes neoplásicos entraban en ensayos un 20% de enfermedad de Hodgkin y leucemias, un 10% de melanomas, mama y policitemia, y un 5% de neoplasias de estómago, colon-recto y útero. Estas cifras tan bajas pueden deberse a dos causas:

- Tendencia a fragmentar la investigación clínica por motivos de organización, con lo cual numerosos ensayos no son controlados y, por lo tanto, los resultados son más difíciles de valorar.
- Ausencia, al menos en algunas neoplasias, de objetivos lo suficientemente importantes y claros como para realizar un ensayo controlado, particularmente tipo multicéntrico.

Al lado de la experiencia inglesa, existe otra bien diferente: la americana, en la que el Eastern Cooperative Oncology Group ha integrado en los ensayos clínicos a más de 100 Hospitales comunitarios y 16% de los enfermos tratados en clínicas privadas están así mismo incorporados, y un 35% de éstos son tratados de acuerdo con un protocolo.

Veronesi señala que para que los ensayos clínicos tengan un significado en la práctica médica diaria, deben ser convincentes, transferibles y aceptables. La comunidad médica y científica no se convence de un resultado cuando éste está basado en un número insuficiente de enfermos, cuando el diseño experimental es criticable, cuando la valoración estadística es inadecuada o se introducen criterios de subjetividad. En ocasiones los resultados no son *transferibles* debido a que la terapéutica propuesta es muy compleja, aunque factible, de forma que no puede realizarse en Hospitales Generales, y por ello queda en la órbita experimental alejada de la aplicación práctica y, por tanto, del reconocimiento de la comunidad médica. Además, los resultados deben ser *aceptables* y en ocasiones no lo son por motivos psicológicos, económicos o sociológicos, cuando los nuevos tratamientos que se proponen contrastan con los métodos que han sido utilizados durante mucho tiempo. El conformismo intelectual, que tan arraigado se encuentra en algunos sectores de la clase médica, y que en gran medida traduce una falta de inquietud por el progreso científico, hace que sea difícil la permeabilización a nuevas estrategias en el tratamiento de un proceso tan necesitado de evolución como es el cáncer.

La aceptación de la terapéutica adyuvante no sólo ha dependido de la objetividad de los resultados que ha obtenido, sino también de otros dos factores: la difusión que de ella han hecho las Sociedades de Oncología Médica y el objetivo que persigue y que en términos de *prevención*, en una enfermedad popularmente considerada como fatal, le otorga un importante impacto psicológico.

Dentro del extenso campo de ensayos realizados en cáncer de mama, se ha podido demostrar que el criterio mantenido hace 20 años de que la cirugía ampliada respecto al Halsted suponía un 10-15% más de supervivencia, no ha podido confirmarse en un estudio randomizado multicéntrico. Por otra parte, la hipótesis de George Crile, enunciada hace 25 años, en la que sostenía, tras un estudio no randomizado con controles históricos, que la resección parcial de la mama podía sustituir a la mastectomía radical en casos particulares del tumor con pequeñas dimensiones, ha necesitado un ensayo randomizado como el realizado por Veronesi en el Instituto de Tumores de Milán para confirmar y hacer aceptable esta hipótesis.

Ensayos Randomizados o con Controles Históricos

El problema de aplicar criterios de randomización a los ensayos clínicos o comparar los resultados con controles históricos, ha sido ampliamente debatido y defendido, respectivamente, por Byar y Gehan. Se establece sobre distintas actitudes filosóficas en la concepción de este tipo de estudios, aunque ambos reconocen que ni una ni otra metodología debe ser universalmente aplicada en todos los ensayos.

Un hecho básico en cualquier ensayo clínico es utilizar *controles* para determinar cuál de los dos tratamientos es más eficaz. Los métodos que no utilizan randomización necesitan para comparar sus resultados que los grupos control y con un tratamiento determinado sean idénticos respecto a los factores pronósticos más importantes, lo cual representa una dificultad para realizar estudios estadísticos que son tanto más necesarios a nivel comparativo, cuanto las diferencias de respuesta no son espectaculares.

Las ventajas que según Sylvester aportan los *ensayos randomizados* son las siguientes:

1. Eliminan criterios de parcialidad que el clínico puede introducir al asignar un paciente a uno u otro grupo, seleccionando de forma consciente o inconsciente enfermos con un determinado tratamiento.
2. La randomización hace equitativa la distribución de todos los factores pronósticos importantes, conocidos o no, con la finalidad de que el ensayo clínico sea auténticamente comparable.
3. Hace posible calcular la probabilidad de distribución de diferencias de tratamientos en grupos de pacientes que reciben tratamientos igualmente efectivos. Ello hace posible determinar el nivel de significatividad de las diferencias observadas en un estudio y garantiza la validez de los tests estadísticos que han sido utilizados.
4. Los esquemas utilizados en un momento determinado respecto a métodos diagnósticos, población de pacientes, detalles del tratamiento, terapéutica de soporte y valoración de la respuesta no representan mayor problema si afectan a ambos grupos en el mismo sentido.
5. Los datos ausentes suelen ser pocos, representan un problema menor al seguir ambos grupos el mismo protocolo prospectivo con el mismo tipo de formato para la recogida de información.
6. No se requieren modelos matemáticos complejos para ajustar la comparación de tratamientos ante un número grande de factores pronósticos.
7. Los resultados de los ensayos randomizados tienden a ser más convincentes que los que emplean controles históricos.
8. Pueden ser más éticos, ya que necesitarían menos pacientes para obtener un resultado correcto y convincente, no requiriendo ulteriores comprobaciones. La realización de estudios randomizados ha aportado importantes resultados en Oncología. Ensayos de este tipo son el estudio clásico de Stanford sobre radioterapia en enfermedad de Hodgkin, la aplicación de CMF como terapéutica adyuvante en el cáncer de mama, la ineficacia de la ovariectomía profiláctica en cáncer de mama, el tratamiento multimodal del tumor de Wilms, la demostración del efecto tóxico del dietilstilbestrol a dosis altas en pacientes con carcinoma de próstata o la demostración de que la gran variabilidad de respuesta del cáncer de mama al 5-Fluorouracilo dependía de la aplicación de diversos tipos de protocolos. Sin embargo, hay estudios randomizados que han tenido muy escasa repercusión, como son los referentes a una cirugía menos agresiva en cáncer de mama, aporta-

cos por el grupo NSAPB de Fisher o los del Grupo Melanoma de la Organización Mundial de la Salud, demostrando la inutilidad e incluso riesgo de la disección ganglionar profiláctica en este tumor.

Estos datos serían, a primera vista, lo suficientemente concluyentes como para inclinarse por una randomización en la totalidad de los ensayos, y ello en general suele ser importante cuando no hay en la literatura grupos similares de control, bien porque difieren en su forma de estadiaje o han sido realizados en condiciones diferentes o con un intervalo considerable de tiempo. Asimismo, cuando se prevén resultados con escasas diferencias, puede ser útil un ensayo randomizado, y particularmente en terapéutica adyuvante.

Al lado de estos criterios y resultados, hay que considerar los obtenidos en ensayos que tienen como referencia *controles históricos*. Una serie de aportaciones fundamentales, posiblemente las más importantes de los últimos 25 años, han sido obtenidas en este tipo de estudios:

- Eficacia del Metotrexate en la leucemia aguda (Farber).
- Acción de ciertas pautas en la leucemia aguda (VAMP).
- Utilidad del Ara-C en la leucemia mieloblástica.
- Eficacia del MOPP en la Enfermedad de Hodgkin.
- Acción del CHOP en los linfomas difusos histiocitos.
- Acción de la Ciclofosfamida en el linfoma de Burkitt.
- Los ensayos sobre la leucemia aguda linfoblástica realizados en el Hospital St. Jude.
- Las combinaciones terapéuticas en el carcinoma microcítico de pulmón.
- Los estudios de Gottlieb mostrando la eficacia de la Adriamicina en sarcoma de partes blandas.
- Las experiencias de Djerasi, Jaffe y Rosen sobre la eficacia del Metotrexate a altas dosis como adyuvante de la cirugía en el osteosarcoma o los trabajos de Sutow con el protocolo Compadri.
- Los estudios de Samuels y Einhorn con Vinblastina, Bleomicina y Platino en el cáncer de testículo.
- La eficacia del protocolo Cooper con CMF-VP con un 50% de respuestas en cáncer de mama y aumento de la supervivencia.
- Los programas de Buzdar con FAC como tratamiento adyuvante del cáncer de mama.

¿Cuáles son, ante estos resultados espectaculares, los criterios fundamentales que, según Gehan, apoyan los estudios con controles históricos?

1. Requieren menor número de pacientes que los ensayos randomizados.
2. Se obtienen resultados con mayor rapidez.
3. Hay más pacientes disponibles, ya que es más fácil que un paciente acceda a ser tratado con un nuevo fármaco o esquema terapéutico que ser randomizado.
4. No plantea problemas éticos, ya que al paciente siempre se le aplica el tratamiento que se considera mejor.
5. La confirmación de los resultados por otros investigadores aporta conclusiones convincentes sobre el ensayo.
6. Modelos de regresión pueden ser útiles para comparar ensayos no randomizados.

En definitiva, el objetivo de un ensayo es valorar la eficacia de un nuevo tratamiento. Chalmers ilustra este criterio con la siguiente historia.

Dos bioestadísticos se interrogaban; uno decía: ¿cómo está su esposa? El otro contestaba: ¿comparada con quién?

El humor de esta historia pone de manifiesto dos actitudes distintas, la valoración de un criterio propio y la comparación con otras esposas. Hay situaciones en que lo importante no es la efectividad de un tratamiento, sino si es más o menos eficaz que otra forma de tratamiento. Sin embargo, la primera cuestión suele ser más importante que la segunda, tanto en terapéutica como en esposas.

Ensayos Multicéntricos a través de Grupos Cooperativos o Ensayos Unicéntricos en una sola Institución

Los grupos cooperativos para realizar estudios multicéntricos en Oncología se han desarrollado considerablemente desde que en 1955 el National Cancer Institute creó el primero, extendiéndose luego a otras especialidades médicas.

Es evidente que ciertos estudios, por el número de casos que requirieren, necesitan la participación de varios Hospitales para poderlos reunir en un tiempo adecuado y breve. Así mismo, la realización de un ensayo en varios Centros permite demostrar que el tratamiento que se propone es factible de aplicar en diversas Instituciones. Sin embargo, en la Investigación Cancerológica, diversos Centros aisladamente han sido capaces de desarrollar nuevas ideas y de formular hipótesis, iniciando su valoración, que posteriormente ha sido confirmada por estudios cooperativos.

¿Cuáles son las ventajas e inconvenientes de los ensayos multicéntricos y unicéntricos?

Ensayos Unicéntricos

A. Ventajas

1. Fácil preparación del protocolo.
2. Mayor posibilidad de estudios innovados.
3. Mayor rapidez en la iniciación del estudio.
4. Facilidad para modificar el ensayo.
5. Homogeneidad del tratamiento.
6. Realización de estudios complejos: vías de administración inhabituales, etc.
7. Posibilidad de estudios complementarios: determinaciones farmacológicas, etc.
8. Comité para una rápida revisión y fácil identificación de las alteraciones del protocolo.

B. Inconvenientes

1. Diseño del ensayo sin beneficiarse de una participación internacional o de mayor amplitud.
2. Lentitud en la entrada de pacientes.
3. No disponer de ciertas facilidades aportadas por la Organización de los Ensayos Multicéntricos.
4. Inadecuada revisión de datos.
5. Menor impacto.

Ensayos multicéntricos

A. Ventajas

1. Mayor número de expertos participando en el estudio.
2. Rápida entrada de pacientes en el estudio y mayor número.
3. Breve duración del estudio.
4. Objetividad de la revisión.
5. Control centralizado de datos.
6. Mayor número de facilidades disponibles.
7. Recogida de datos sobre la importancia de complicaciones poco frecuentes.
8. Participación de instituciones pequeñas e incluso clínicas privadas.
9. Gran impacto.

B. Inconvenientes

1. Dificultad para obtener un consenso respecto al protocolo.
2. Compleja organización y dificultad en su realización.
3. El tratamiento puede no ser homogéneo.
4. Dificultades inherentes a la distancia y al idioma.
5. Lento control de datos.

Todas estas características, ventajas e inconvenientes permiten extraer una consecuencia fundamental y útil. Los grupos cooperativos y los ensayos realizados en Instituciones aisladas son claramente complementarios.

V. LA ÉTICA EN EL ENSAYO CLÍNICO

Representa la cuestión más difícil de codificar, variable de unos países a otros y también compleja en su generalización. Todo ello deriva de ser una actitud a la que es difícil aplicar exclusivamente postulados científicos. Voy a intentar, desde mi perspectiva, suscitar la inquietud y reflexión sobre algunos problemas.

1. *La confección de un ensayo clínico* representa casi siempre un intento innovador, y por lo tanto, una posibilidad de cambio del tratamiento clásico, a veces desarrollado durante mucho tiempo. No es extraño que se presenten actitudes sumamente encontradas entre las personas, grupos o asociaciones que van a desarrollar un ensayo, y que en ocasiones no están sustentadas sobre motivaciones científicas, sino económicas o de prestigio. Estas situaciones se exageran en aquellos programas sobre tumores que tienen una alta incidencia y son menores en los casos en que el número es poco relevante o en situaciones de mayor complejidad. También se pueden implicar intereses de la industria, que ante una nueva orientación terapéutica prevé un aumento o disminución de sus ganancias.

¿Cómo abordar esta cuestión? Lo más fácil sería simplificar el problema limitándose a realizar estudios exclusivamente con grupos o personas cualificados, tanto por su competencia científica como moral. En nuestro país «las reglas del juego» y el control están mal definidos y se requieren actitudes estratégicas particulares. Creo que es fundamental que los objetivos a estudiar sean muy claros, sencillos y fundamentados científicamente. Es imprescindible sustentar las discusiones y los planteamientos sobre criterios de objetividad científica y no sobre

impresiones, respetando y tomando en consideración los resultados más concluyentes aportados por los grupos de prestigio internacional.

2. *La Ética de los Ensayos Randomizados o con controles históricos y la Ética de los tratamientos no controlados.*

Cualquier acto experimental en medicina clínica contrasta incluso en la clase médica, y de forma particular en Oncología, con las normas de seguridad que debe presidir toda actuación terapéutica. Sin embargo, es importante que actitudes de «seguridad» poco crítica no escondan posiciones de conformismo, temores basados en referencias de casos que pueden ser o no similares, miedo a introducirse en una situación que asusta por su desconocimiento o incompreensión ante el progreso científico.

Todo ello plantea contrastes entre una ética colectiva y una ética de tipo individual. En la individual, el médico se identifica con el mejor tratamiento para un determinado caso, mientras que en la colectiva se intenta lograr una evidencia científica que sirva a la colectividad y, por lo tanto, obtenida sobre grupos de pacientes. Por otra parte, una experimentación controlada es formulada con intención de progreso y está sometida a una normativa que prevé cualquier eventualidad en el desarrollo del ensayo, aportando criterios objetivos de seguridad. Los tratamientos fuera de ensayos controlados carecen de un análisis riguroso y están sujetos a actitudes de improvisación y de menor eficacia.

Los detractores de los ensayos clínicos han dicho: «Clinical trials don't produce truth automatically», lo cual demuestra un desconocimiento de la metodología científica, porque pensar que, como dice Saracci, exista un instrumento que produzca «verdad automáticamente» es una gran ingenuidad.

El médico se identifica con facilidad con la obligación ética de aplicar el mejor tratamiento, aunque no exista uno óptimo, pero teniendo presente que por encima de un cierto nivel pueden existir diversas posibilidades y que, así mismo, no debe olvidarse que la investigación científica también genera obligaciones morales. Por todo ello, la investigación en Oncología debe intentar que se aproximen y no se contrapongan los criterios de la ética individual y la ética colectiva, cuyo resultado es tratar lo mejor posible al paciente y mejorar el tratamiento para todos los pacientes.

El segundo aspecto plantea problemas entre la ética de los estudios randomizados y la de los controles históricos. Siempre es mejor aceptado, en el caso de que el paciente sea consultado, ser introducido en un ensayo que se considera el más adecuado, que ser randomizado entre dos o más posibilidades, algunas de las cuales puede ser la de no someterse a tratamiento.

El ensayo con controles históricos no plantea aparentemente controversias, ya que al paciente se le ofrece el mejor tratamiento que se considera posible y si se sospecha que es peor que el estándar, se puede valorar estadísticamente y terminar el estudio. En un estudio randomizado, el médico se encuentra ante el dilema de informar al paciente sobre el mejor tratamiento o aceptar la randomización. Las bases éticas de la randomización radican, por lo tanto, en no saber que opción es mejor y en proporcionar al paciente la opción entre un tratamiento estándar y uno nuevo. Sin embargo, la evidencia demuestra que en muchos ensayos esta situación de partida se modifica antes de concluir el estudio.

Hill propone una serie de 6 preguntas a las que habría que contestar antes de comprometerse con un ensayo clínico. Atkins reduce este número a una «si yo permitiese a un miembro de mi familia entrar en el ensayo, éste sería ético; si no,

no lo sería». Esto parece una directriz razonable para que un investigador decida sobre la ética de un ensayo.

3. *La Ética de la Información.*

El consentimiento por parte del enfermo para poder realizar un ensayo clínico es un punto crucial en la ética de la investigación clínica y sobre todo en la relación médico-enfermo. Se ha dicho que el informe de consentimiento transforma un estudio terapéutico sobre el hombre en un estudio con el hombre.

El paciente debe ser informado de los objetivos del ensayo, de los posibles resultados, de los efectos tóxicos, del tipo de ensayo y, en su caso, si es randomizado y, por lo tanto, del diagnóstico del tumor.

En Estados Unidos esta información se da por escrito y el paciente firma su aceptación. Hay que preguntarse cuál es la razón de esta gran diferencia entre el pueblo americano y el europeo. Para mí, hay sólo una fundamental y positiva. El pueblo americano cree más que el europeo en las posibilidades de la ciencia y ello genera la necesaria esperanza para enfocar de manera diferente estas cuestiones sociales y legales que exigen y han hecho habitual estas formas de actuación. Los hospitales americanos más importantes se denominan M.D. Anderson and Tumor Institute, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Sidney Farber Cancer Institute, Mount Sinai Cancer Center o National Cancer Institute, lo cual hace sólo necesario que se explique la localización del tumor y su pronóstico. A disposición de los pacientes se ponen folletos informativos sobre cada tipo de tumor, en donde se especifican los avances logrados, la forma precoz de detección y orientaciones sobre la rehabilitación del enfermo.

En nuestro país las cosas ocurren de manera distinta. El nivel cultural es inferior, los pacientes no tienen la suficiente preparación psicológica para enfrentarse con ciertas realidades. Las familias intentan asumir un protagonismo ante la enfermedad superior a la del propio paciente y el médico no ha meditado lo necesario entre lo que él cree que debe decir a un paciente y lo que cada paciente necesita que le digan en cada momento.

Ante esta situación, surge un dilema: ¿es mejor que el paciente permanezca alejado de la realidad de un diagnóstico, de la gravedad del mismo y de la experimentación terapéutica, o se le debe informar del diagnóstico o de una parte de él y de la posible eficacia de nuevos tratamientos?

En nuestro país no existen leyes que regulen de forma precisa la relación del médico y el enfermo con cáncer y ello deja libertad y responsabilidad de actuación. Es difícil dar una norma general aplicable a todos los casos, pero creo que se pueden dar ciertas orientaciones y se pueden establecer criterios para ayudar al paciente y para establecer con él una relación seria y humana, tanto si se cura como durante el tiempo que viva, que en ocasiones es prolongado.

El médico tiene que desarrollar sobre este punto dos actitudes iniciales:

- saber escuchar al paciente y dedicarle el tiempo necesario, no sólo en la primera entrevista, sino en las sucesivas.
- hacerse cargo de la estrategia psicológica que hay que desarrollar con cada paciente, con absoluta individualización, la cual debe valorar los diversos factores que concurren en cada enfermo y en el ambiente profesional, social o familiar que le rodea.

El médico suele disponer de poco tiempo para escuchar a los pacientes, pero lo peor es que a veces no sabe escuchar, que es algo diferente a oír. Hay que intentar

saber lo que el paciente quiere y necesita conocer de su enfermedad, hasta donde puede asumir la realidad de un diagnóstico en cada momento, cuáles son sus niveles respecto a la racionalización de todo proceso terapéutico que se va a seguir y cuál es la forma más adecuada que el médico debe utilizar para expresarse. Hay que huir por parte del médico de decisiones precipitadas, pero hay que tener planificada una cierta estrategia. Puede no ser necesario decir la «verdad completa», pero hay que alejarse de las mentiras grotescas, como de pensar que la verdad sólo se configura de una sola forma.

El médico se encuentra enfrentado a la petición de un diagnóstico, a una situación que progresivamente empeora, a la amputación de un miembro, a una terapéutica que produce náuseas, vómitos, alopecia, y que como la radioterapia y la quimioterapia casi todo el mundo sabe que se utilizan en el tratamiento del cáncer. Así mismo se enfrenta ante la angustia de un paciente que se debate entre conocer o ignorar lo que casi todos los pacientes suponen en ciertas situaciones. A la necesidad de expresar las características de una enfermedad y su pronóstico y la forma en que necesitan que se lo transmitan, así como la manera de abrirse nuevos cauces para seguir viviendo con esperanza, es decir, con posibilidades.

Es necesario enfrentarse con todos estos problemas que son hechos de todos los días y ante los que el médico no puede estar huido, pero ante los que tampoco aconsejaría un análisis, salvo excepciones, demasiado profundo y prolongado a corto plazo. Sin embargo, es imprescindible desarrollar una estrategia coherente ajustada al nivel cultural, social y familiar de cada persona y a la evolución del proceso. Cada actitud nueva requiere una explicación razonable, congruente con el contexto en que se desarrolla el proceso. La familia debe colaborar dentro de este esquema sin protagonismos, sin actitudes de protección ante el enfermo, pero tampoco se debe fatigar y abandonar a mitad o al final de un trayecto que tiene un recorrido difícil y variado.

Yo creo que hay formas de expresar un diagnóstico y una inquietud pronóstica sin mencionar la palabra cáncer y sin cerrar las puertas de la esperanza de curación. Hay formas de entenderse con los enfermos sin estar permanentemente situado en los niveles del engaño o de la cruda realidad. Las mentiras se agotan y son cada vez más incongruentes y el enfermo necesita hasta el final niveles de cierta coherencia, de lógica y de comprensión.

Por otra parte, hay formas para convencer a un paciente que con el tratamiento que se le ofrece se intenta mejorar el habitual, que, por otra parte, no es el óptimo y que para ello trabajan en un mismo programa un grupo de Hospitales nacionales o de rango internacional y es fundamental advertir al enfermo de los efectos secundarios de la medicación para que estas situaciones sean aceptadas y la sorpresa no cree desconfianza e inseguridad.

Todos los factores que hemos intentado analizar son necesarios para el desarrollo de un ensayo clínico. El comienzo siempre suele ser bastante brillante y lleno de entusiasmo, pero su realización es el período más largo, más difícil y más importante. Todos los elementos que forman parte de su planificación representan los anillos de una larga cadena de la que también forman parte el investigador y el paciente, que son los más importantes, pero también los más frágiles, y los investigadores, como seres humanos, están así mismo sometidos a conflictos psicológicos (Valagussa).

CAPITULO III

NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DEL CANCER: LA TERAPEUTICA INTEGRADA Y EL TRANSPLANTE DE MEDULA OSEA

Los avances realizados en el tratamiento del cáncer se han basado durante varios años en la eficacia individual de la cirugía y de la radioterapia sobre la enfermedad neoplásica local, y de la quimioterapia sobre la enfermedad sistémica.

El cáncer no es una enfermedad estable. Se extiende, actúa de forma diferente según su tipo histopatológico y la fase en la que se encuentra, es agresivo y sinuoso, difícil de detectar incluso cuando lleva varios años de evolución y al extirpar el tumor local no se puede, en la mayoría de las ocasiones, prever una recidiva. Como en las grandes batallas, no basta con disponer de técnicas eficaces. Es necesario aplicar estrategias hábiles e inteligentes que intenten neutralizar y erradicar el tumor.

La terapéutica integrada y el trasplante de médula ósea representan un conjunto de actitudes que, bajo el soporte de una tecnología actualizada y científica, estructuran estrategias para intentar la erradicación del cáncer.

El diseño de la actuación a desarrollar está basado en criterios científicos y racionales. Nada hay de intuitivo ni de empirismo. Van a ser el profundo conocimiento de la historia natural de la enfermedad y su extensión, los factores pronósticos, la sensibilidad del tumor a la quimioterapia y a la radioterapia, el huésped y su entorno biológico y el injerto con su capacidad a la vez creadora y destructiva, los factores que intervengan en la planificación terapéutica. Todo ello será rigurosamente valorado y controlado para determinar el momento y el lugar en que debe iniciarse la acción con una estrategia en la que todas sus fases son importantes, necesarias y coordinadas y en las que aparecen con precisión los objetivos que en cada etapa es necesario lograr. La integración progresiva entre historia natural del cáncer y los avances terapéuticos, junto a la comprensión del fenómeno biológico como base aplicativa de un tratamiento más científico, representan los criterios en los que se debe apoyar el progreso de la Oncología Clínica.

1. TERAPEUTICA INTEGRADA Y TRATAMIENTO ADYUVANTE

Durante las décadas de los años 50 y 60, el tratamiento médico del cáncer se realizaba en una fase tardía, cuando ya existía una evidencia clínica del fracaso de

la cirugía y de la radioterapia. El objetivo de la quimioterapia era simplemente prolongar algunas semanas o meses la vida del paciente. En aquel tiempo, un escaso número de los fármacos existentes producían regresiones tumorales y tanto el mecanismo de acción de estos productos como los conocimientos sobre crecimiento y destrucción celular tumoral se encontraban en una fase embrionaria.

A partir de 1970, una serie de hechos y de ideas han permitido cambiar la orientación terapéutica del cáncer. En primer lugar, la introducción de nuevos fármacos y de combinaciones de éstos, capaces de producir una desaparición completa y duradera de las masas tumorales en un número importante de pacientes y en ciertos tipos de cánceres, originando curaciones en algunos de ellos. En segundo lugar, las investigaciones de Skipper y Schabel permitieron comprender la cinética del crecimiento tumoral junto a hipótesis racionales sobre las posibilidades de destrucción celular. Por último, es un hecho clínico evidente que la extirpación completa de un tumor, aparentemente localizado o teóricamente «limitado» por la barrera ganglionar más próxima, puede reaparecer al cabo de un tiempo más o menos breve como una enfermedad sistémica. Es posible que más de un 50% de los tumores se encuentren diseminados desde el momento del diagnóstico y que el volumen celular, exceptuando el del tumor primitivo, no pueda ser reconocible por las técnicas de diagnóstico habitual.

Este conjunto de aportaciones, farmacológicas, de cinética celular y clínicas, hicieron que los esquemas del tratamiento del cáncer que marcaban unas secuencias rígidas entre las fases de la enfermedad y la técnica terapéutica utilizada, se transformasen en una estrategia en donde cada arma terapéutica buscaba su lugar de máxima eficacia, integrándose con las otras según tres criterios básicos: intervenir en la progresiva historia natural del tumor, facilitar o completar en el momento y en el lugar adecuado la acción de otras terapéuticas y por último, una irresistible vocación de erradicar el cáncer.

De esta forma, podríamos decir que nace y crece lo que se ha denominado terapéutica multimodal, quimioterapia adyuvante o lo que posiblemente representa mejor la realidad de su estrategia, la terapéutica integrada del cáncer.

Tratamiento multimodal, expresa simplemente la aplicación conjunta o secuencial de diferentes técnicas terapéuticas. El concepto de quimioterapia adyuvante sería sólo una parte de las funciones de la quimioterapia, y así mismo, el término adyuvante relega su acción a una actividad no esencial, cuando la curación de un cáncer puede depender básicamente del control del proceso micro-metastásico. Por último, atribuye a la quimioterapia la exclusividad de ser complementaria en el tratamiento del cáncer, cuando en ocasiones precede y es necesaria para la subsiguiente actuación de la cirugía o la radioterapia. No obstante, aplicamos comúnmente el término de quimioterapia adyuvante al tratamiento farmacológico en pacientes de alto riesgo en remisión completa tumoral (Freireich). El término de *terapéutica integrada* concibe de manera más exacta la forma de participación de varias técnicas terapéuticas en el tratamiento del cáncer, interrelacionadas y aplicadas según una secuencia que dependerá de la forma de diseminación y extensión tumoral, de los factores pronósticos, de la sensibilidad del tumor a la quimioterapia, de la capacidad de facilitación de los objetivos de otras técnicas, así como de la valoración de la respuesta y de la resistencia.

Algunos ejemplos pueden servir para ilustrar estos criterios. En el cáncer de mama reseccable, con ganglios positivos, la quimioterapia debe seguir inmediatamente a la cirugía, mientras que ésta debe preceder a la radioterapia, cirugía o ambas cuando el tumor es localmente avanzado o se presenta bajo la forma

inflamatoria. En los sarcomas de partes blandas, es adecuada una secuencia cirugía-radioterapia-quimioterapia. La radioterapia es adyuvante de la quimioterapia en la profilaxis de la meningitis leucémica, en la leucemia linfoblástica de los niños, en la enfermedad de Hodgkin y en los linfomas no-Hodgkin en estadios avanzados. En los tumores de cabeza y cuello en estadios III, la quimioterapia inicial facilita las posibilidades de resección tumoral y los objetivos funcionales de la cirugía y deja a la radioterapia una acción complementaria. Una técnica puede ser adyuvante de sí misma cuando en los estadios localizados de la enfermedad de Hodgkin se irradian a título profiláctico las áreas subdiafragmáticas después de haber dado dosis elevadas de radiación en las áreas afectadas por el tumor. La radiación total corporal se ensaya actualmente en la enfermedad de Ewing, como adyuvante de la propia radioterapia utilizada inicialmente como tratamiento local, seguida de quimioterapia, también con finalidad adyuvante.

La cirugía puede situarse al comienzo y al final de la erradicación de un tumor de testículo metastásico, en donde tras la orquidectomía se extirpa el residuo neoplásico que ha dejado una quimioterapia espectacularmente eficaz. Por último, dentro de esta lista de situaciones, que casi sería interminable, la cirugía puede ser complementaria en un tumor microcítico de pulmón, del que sólo quedan estigmas tras la quimioterapia.

Eficacia de la Quimioterapia

En Estados Unidos hay actualmente 420.000 nuevos pacientes que requieren quimioterapia (Fig. 8). De ellos, 250.000 padecen una enfermedad metastásica y es el grupo que recibe nuevos tipos de asociaciones de fármacos. La quimioterapia es eficaz en 129.000 de entre ellos, expresándose por una prolongación de la supervivencia en el grupo que responde y un porcentaje de respuestas parciales que como mínimo debe ser del 20%. En esta fracción de pacientes que se benefician de un tratamiento con quimioterapia, hay que distinguir dos grupos: uno, compuesto por 32.000 enfermos con un proceso avanzado que pueden ser potencialmente curados, curándose aproximadamente 11.000, y otro, integrado por 97.200 pacientes con respuesta a la quimioterapia y de los cuales se prolonga la supervivencia en 47.500 enfermos (De Vita).

Los doce tumores en los que una fracción de pacientes, que es aproximadamente un 25% de ellos (11.000 de 44.500 casos), pueden curar exclusivamente con quimioterapia son los siguientes:

- Coriocarcinoma.
- Leucemia linfoblástica aguda del niño.
- Enfermedad de Hodgkin.
- Linfoma histiocítico difuso.
- Linfoma mixto nodular.
- Carcinoma de testículo.
- Carcinoma de ovario.
- Leucemia mieloblástica aguda.
- Tumor de Wilms.
- Linfoma de Burkitt.
- Rabdomiosarcoma embrionario.
- Sarcoma de Ewing.

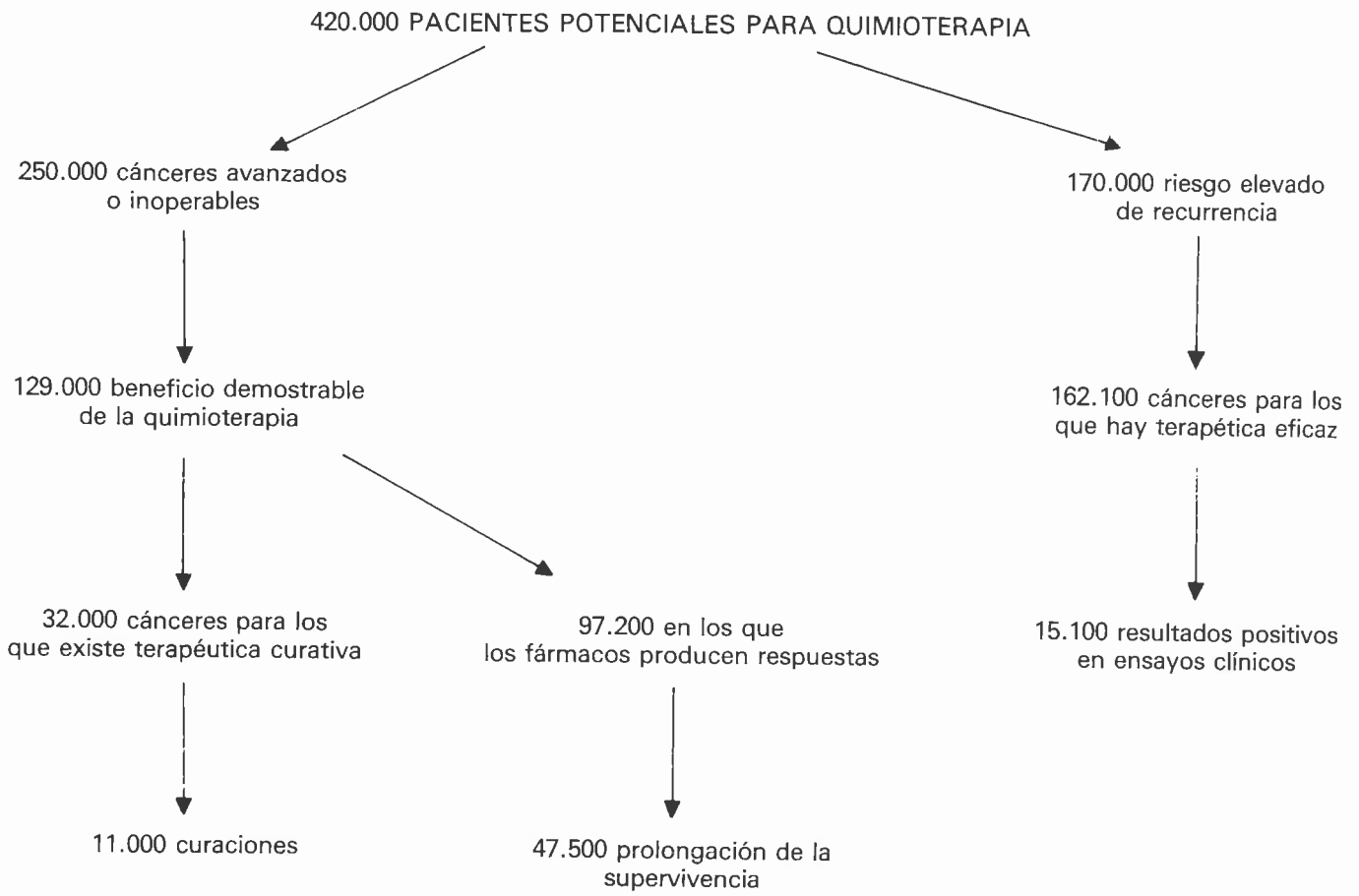


Fig. 8.—Características y resultados de los pacientes que requieren quimioterapia.

Estos tumores representan menos del 10% de los cánceres por año y menos del 10% de todas las muertes por cáncer anuales, lo que significa que la mayor eficacia de la quimioterapia se produce en tumores de escasa incidencia.

De los 44.500 casos de estos 12 tipos de tumores, 12.500 se presentan como enfermedad localizada y curan con terapéuticas combinadas.

Otro grupo de tumores, en estadio avanzado, responden eficazmente a la quimioterapia, de forma que puede demostrarse un aumento de la supervivencia en el 49% de los tumores que responden (47.500 de 97.200 pacientes). Las remisiones completas varían desde un 20 a un 68% (20% en el cáncer de mama, 68% en linfoma linfocítico nodular pobremente diferenciado, 50% en carcinoma microcítico de pulmón). Forman parte de este grupo las siguientes neoplasias:

- Cáncer de mama.
- Leucemia mieloide crónica.
- Leucemia linfocítica crónica.
- Linfoma linfocítico nodular pobremente diferenciado.
- Mieloma múltiple.
- Carcinoma microcítico de pulmón.
- Sarcomas de partes blandas.
- Carcinoma gástrico.
- Insulinoma maligno.
- Carcinoma de endometrio.
- Carcinoma suprarrenal.
- Meduloblastoma.
- Neuroblastoma.
- Policitemia vera.
- Carcinoma prostático.
- Glioblastoma.

Estos tumores son frecuentes y representan aproximadamente un 40% de todos los cánceres nuevos anuales y un 30% de las muertes por cáncer.

Otro grupo de 121.000 pacientes con neoplasias lo componen aquellos en los que pueden verificarse respuestas al tratamiento quimioterápico sin que se prolongue la supervivencia. Lo integran un tercio de todos los cánceres y representa un 30% de las muertes por cáncer. Si bien en ellos el beneficio terapéutico no se expresa en una prolongación de la vida, las respuestas parciales con quimioterapia suponen una base para su utilización como terapéutica adyuvante. Los tumores que integran este grupo son los siguientes:

- Adenocarcinoma de pulmón.
- Cáncer de vejiga.
- Cáncer de cervix.
- Cáncer de colon.
- Cáncer de cabeza y cuello.
- Hipernefroma.
- Tumores carcinoides malignos.
- Melanoma.
- Carcinoma anaplásico de tiroides.
- Cáncer de recto.
- Hepatoma.
- Cáncer de pene.

Al lado de los pacientes que se presentan con enfermedad diseminada, un grupo de 170.000 enfermos anuales desarrollan una *recurrencia del tumor primitivo*, que teóricamente había sido erradicado con una terapéutica local, generalmente quirúrgica. De ellos, 162.100 son candidatos a un tratamiento con quimioterapia post-operatoria, beneficiándose de ella unos 15.100 pacientes (Tabla Y).

La valoración de estos resultados es sumamente alentadora y los efectos beneficiosos de la quimioterapia son evidentes en los 11.000 pacientes con enfermedad avanzada que curan exclusivamente con quimioterapia, los 12.500 pacientes con enfermedad localizada tratados con combinaciones de cirugía, radioterapia y quimioterapia y 15.100 pacientes que se benefician de la quimioterapia adyuvante.

La orientación futura en el tratamiento de los diferentes grupos de tumores que presentan respuestas variables va a diferir en su metodología. Por una parte, pueden derivarse mejores resultados de estrategias que consigan una mayor eficacia en la combinación de las armas terapéuticas fundamentales. Con respecto al empleo de la quimioterapia, los tumores curables deben buscar «nuevos o viejos» fármacos que potencien la eficacia de las combinaciones existentes y aumenten los índices de curabilidad. Aquellos tumores en donde la supervivencia está prolongada deberán intentar aumentar la tasa y duración de las remisiones completas, primer paso y fundamento para iniciar la curación de un tumor. Los cánceres más resistentes serán la base para el ensayo de nuevos fármacos. Cada producto eficaz representa una nueva posibilidad para aumentar el porcentaje de respuestas en la enfermedad diseminada e incidir de esta forma en prolongar la supervivencia, proporcionando nuevos esquemas para una terapéutica adyuvante más eficaz.

Crecimiento Tumoral y Destrucción de las Células Neoplásicas.

Para comprender por que un cáncer localizado que ha sido extirpado totalmente puede recaer de forma sistémica es necesario entender cómo crece un tumor y en qué fase de su desarrollo se diagnostica clínicamente. Es evidente la recurrencia de una serie de neoplasias tras el tratamiento del tumor primario, la cual se relaciona con el tamaño, profundidad invasiva en el momento del diagnóstico y la vía elegida por cada tumor para diseminarse. Los índices de recaída de algunos de los principales tumores son los siguientes (Tabla VI).

Cuando un cáncer puede detectarse objetivamente por palpación, tiene una masa de 1 cm³ y ha alcanzado en este momento las dos terceras partes de su crecimiento, lo que equivale a 30 duplicaciones y más de un millón de células. Es muy probable que en esta situación, a la que se puede haber llegado después de varios años, algunas células hayan migrado a los ganglios linfáticos o a la sangre periférica, ya que el desprendimiento de las células tumorales aumenta con la edad y el tamaño de la neoplasia. Si las metástasis crecen y el tumor no es diagnosticado antes de cinco nuevas duplicaciones, la masa tumoral alcanza 30 cm³ y en otras cinco duplicaciones el tumor es capaz de matar al huésped (Fig. 9).

Por este motivo, se puede decir que el cáncer se encuentra en fase avanzada en el momento del diagnóstico clínico y que en el 50% de los tumores existen micrometástasis que se ponen de manifiesto en tiempos diferentes, según la velocidad de proliferación de la neoplasia.

La erradicación de un tumor, incluso en una fase aparentemente inicial, depende tanto del tratamiento loco-regional como de la destrucción de la micrometástasis.

Las bases farmacológicas que permitieron comprender los principios de destrucción celular se deben a los trabajos de Skipper y Schabel. Estos autores comprobaron, en experiencias realizadas en ratones, que la destrucción por fármacos

TABLE V
PACIENTES POTENCIALMENTE BENEFICIADOS DE TERAPEUTICA ADYUVANTE (DE VITA)

	Pacientes con enfermedad local	Pacientes beneficiados
Cáncer de mama	35.600	7.120
Cáncer de recto	14.600	2.920
Cáncer de colon	29.400	2.940
Cáncer gástrico	4.400	880
Melanoma	6.800	680
Sarcoma de partes blandas	1.400	560
Cáncer de pulmón	17.600	—
Cáncer de testículo	2.000	—
Cáncer de ovario	4.800	—
Cáncer de vejiga	24.200	—
Cáncer de cérvix	9.800	—
Cáncer de cabeza y cuello	11.500	—

TABLE VI
INDICE DE RECAIDAS EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA, OSTEOSARCOMA, CANCER DE COLON Y MELANOMA

	Recaídas a los 5 años de la resección del tumor primitivo %
<i>Cáncer de mama</i>	
Ganglios axilares negativos	21
Ganglios axilares positivos	66
1-3 ganglios positivos	49
4 ó más ganglios positivos	81
<i>Osteosarcoma</i>	83
<i>Cáncer de colon</i>	
Dukes A	37
Dukes B	58
Dukes C	80
<i>Melanoma (*)</i>	0
Nivel I Clark	15
Nivel II Clark	35
Nivel III Clark	50
Nivel IV Clark	85

cos de células leucémicas en la leucemia L1210 según una cinética de primer orden, es decir, que una dosis de un agente citotóxico destruye el mismo porcentaje y no el mismo número de células. Si un fármaco destruye el 99,9% de las células cancerosas en una metástasis que contiene 100 células, hay una elevada probabilidad estadística de que todas las células se destruyan y el paciente cure. Sin embargo, cuando la metástasis es de 10^{10} células, la misma quimioterapia podría dejar 10^6 células viables que duplicarían y matarían al paciente. Este principio indica que la actividad potencial más eficaz de la quimioterapia para erradicar células es inmediatamente después de la cirugía citorrreductora, momento en el que la micrometástasis es de pequeño tamaño.

Para que la reducción celular mediante fármacos siguiendo una cinética de primer orden se cumpla, es necesario que la células sean metabólicamente homogéneas y el acceso a ellas de la terapéutica sea similar, condiciones que no son directamente aplicables a los tumores sólidos humanos, a partir de la experiencia en tumores murinos. En ellos, algunas células son resistentes a los fármacos, se encuentran en momentos diferentes del ciclo celular o están secuestradas en santuarios, como por ejemplo el cerebro.

Como señala Skipper, los resultados terapéuticos no se pueden trasladar de un animal a otro, ni entre tumores humanos, sin corregir las diferencias de estado, dosis, respuesta y porcentaje de reduplicación celular.

Los trabajos de Lloyd pudieron comprobar en la leucemia murina cómo el éxito o el fracaso del tratamiento con dosis repetidas de Ara-C radicaba en el número de células, produciéndose un elevado número de curaciones cuando las células leucémicas eran inferiores a $10^5 - 10^6$, y el fracaso era seguro por encima de 10^8 . Estos datos permiten diseñar un diagrama que establecería la relación entre número de células neoplásicas y criterios de letalidad, diagnóstico clínico, remisión recaída, curación, eficacia y momento de actuación de la quimioterapia adyuvante y niveles de control del tumor por parte del huésped (Fig. 10).

Las experiencias de Mathe demostraron que hasta 10^5 células inductoras de la leucemia L1210 del ratón, podían ser neuronizadas con la utilización de BCG como inmunoestimulante. Estos resultados coinciden con los trabajos de Schabel en los cuales la administración de corinebacterium parvum mejoraba el índice de supervivencia cuando se asociaba a cirugía en el carcinoma Lewis del ratón, y estos resultados eran superiores si su administración era lo más próxima posible al acto quirúrgico. La aplicación de la inmunoterapia como terapéutica adyuvante no ha dado resultados clínicos claros y reproducibles. Por otra parte, su aplicación en clínica deriva exclusivamente de los resultados experimentales, ya que sus efectos en tumores humanos metastásicos son nulos y corresponden a los principios de su eficacia en tumores animales. La incógnita más importante en la aplicación de la inmunoterapia radica en la íntima complejidad del mecanismo de modulación inmune y en la forma en la que un agente inmunoestimulante actuaría para inducir una acción citolítica tumoral en un organismo en el que el tumor, la radioterapia y la quimioterapia previas pueden haber jugado un papel desestabilizador de la inmunidad.

Al lado de estos principios que implican una relación entre eficacia terapéutica y número y heterogeneidad celular, otros aspectos requieren especial consideración.

La eficacia de la quimioterapia adyuvante en experiencias de laboratorio permite comprobar una mayor actividad en relación con la dosis y una mayor eficacia de la quimioterapia combinada sobre el tratamiento con un solo fármaco. La problemática de una quimioterapia adyuvante radica a nuestro juicio en la admi-

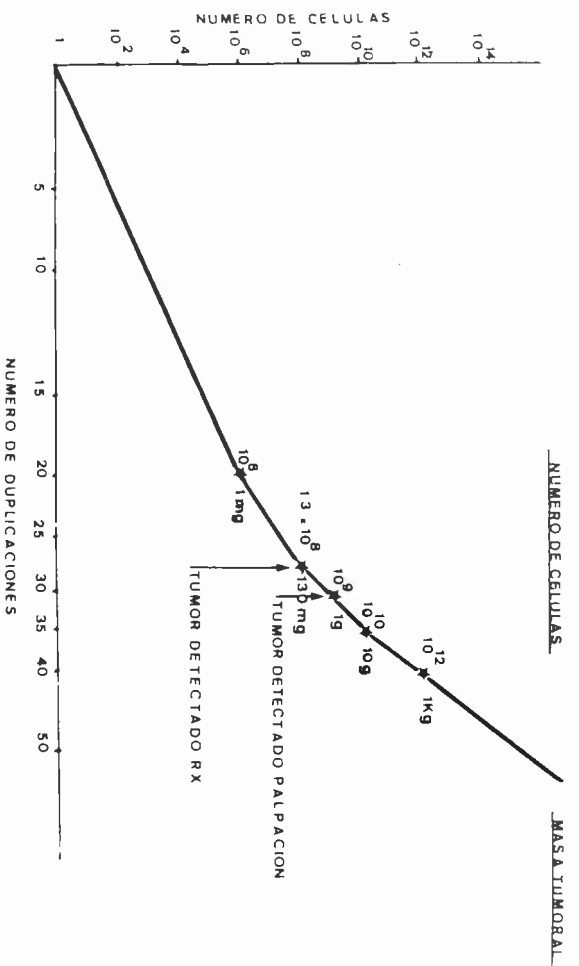


Fig. 9.—Relación entre masa tumoral, duplicaciones y detectabilidad clínica del tumor.

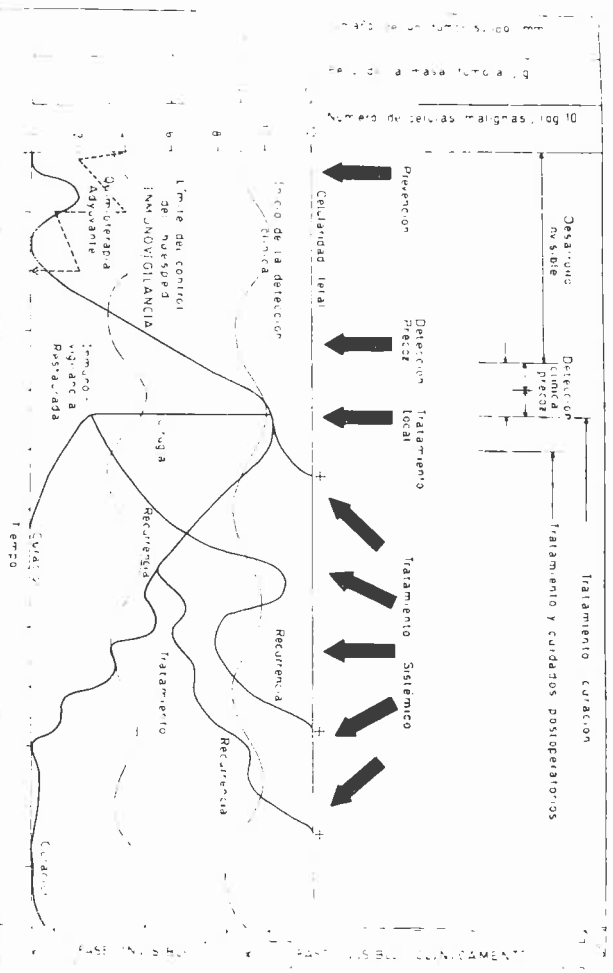


Fig. 10.—Relación entre la población celular tumoral, criterios de remisión y eficacia de diversas formas terapéuticas.

nistración de protocolos con fármacos a dosis eficaces en combinaciones adecuadas, siendo objeto de estudio el tiempo de duración de su administración.

La presencia de tumor primario puede inhibir el *crecimiento de las células metastásicas*, posiblemente por acción de prostaglandinas procedentes del tumor, y su extirpación estimula la cinética celular, que se expresa por un índice de marcaje elevado. Ello hace que estas células sean más sensibles a la quimioterapia y debe procederse a una aplicación de esta terapéutica lo más inmediato posible a la resección tumoral.

La *resistencia de las células neoplásicas* a los fármacos es una causa importante de los fracasos terapéuticos. La quimioterapia tiene un efecto mutágeno y las células hijas que se producen pueden presentar una resistencia genética a estos fármacos.

Los mecanismos por los que se puede desarrollar una resistencia a los fármacos son los siguientes:

- Insuficiente incorporación del fármaco por la célula neoplásica.
- Insuficiente activación del fármaco.
- Aumento de la inactivación.
- Concentración elevada del enzima diana.
- Disminución de las necesidades de un producto metabólico específico.
- Aumento de la utilización de un mecanismo bioquímico alternativo (rescate).
- Reparación rápida de la lesión inducida por un fármaco.

Las experiencias de Schabel en ratones no han demostrado diferencias en tumores transplantables metastásicos cuando la quimioterapia se administra *preoperatoriamente*, comparativamente con su administración inmediatamente después de la extirpación del tumor. Sin embargo, Straus utilizando un modelo de tumor animal no metastatizante, observó que la quimioterapia *reducía el tamaño del tumor* y facilitaba la resección quirúrgica. Experiencias de este tipo pueden extrapolarse a ciertos tumores humanos como el carcinoma inflamatorio de mama, tumores de cabeza y cuello y sarcoma osteogénico.

Todos estos datos, desarrollados a partir de la experimentación animal y realizados básicamente en el Southern Research Institute en Birmingham por el Dr. Skipper y su grupo, son el fundamento de la introducción en clínica de la quimioterapia adyuvante y de la comprensión racional de su aplicación. Estos principios podían resumirse de la siguiente forma:

- La incidencia de metástasis es directamente proporcional a la masa tumoral.
- La fracción de crecimiento de la micrometástasis es superior a la de la masa tumoral primitiva y aumenta al suprimir ésta.
- La eficacia de una quimioterapia adyuvante se reduce con el aumento de la masa tumoral, si se prolonga el intervalo entre su inicio y la terapéutica local y si se reduce la dosis del fármaco.
- La administración de la terapéutica adyuvante debe prolongarse debido al largo período de duplicación de casi todos los tumores sólidos y por la presencia de una fracción de células que temporalmente entra en fase de quiescencia (Go).
- La heterogeneidad cinética y bioquímica de las células es un factor de resistencia y fracaso terapéutico, así como la localización de células en santuarios no accesibles a la quimioterapia.

Diseño y análisis de un programa de terapéutica adyuvante

Los ensayos clínicos de quimioterapia adyuvante revisen una particular complejidad, tanto en su planteamiento como en su valoración.

La forma más sencilla de este tipo de ensayos consiste en conocer si una terapéutica radical local seguida de quimioterapia complementaria es más eficaz que el tratamiento convencional local (ej. cirugía). El objetivo final que debe valorarse es el *tiempo libre de enfermedad*, que es el lapso comprendido entre el tratamiento radical y el momento en el que objetivamente se puede determinar la recaída de la enfermedad. La prolongación del intervalo libre puede aumentar la *supervivencia* y puede llegar a expresarse en índices de curación de la enfermedad que, incluso, tiene en ocasiones carácter predictivo. Se puede hablar de curación en Oncología sólo cuando tras un cierto número de años, que son variables según el tipo de neoplasia, después de finalizar un tratamiento, hay una fracción de pacientes que viven libres de enfermedad y cuya tasa progresiva de mortalidad por cualquier causa es similar a la de la población general con iguales características de edad, sexo, etc. Ello implica que este tipo de estudios requieran un análisis prolongado en el tiempo y una larga duración.

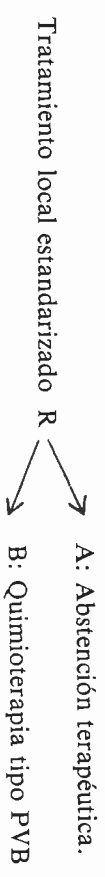
El tratamiento adyuvante en estos ensayos va dirigido contra la *micrometástasis* y, por lo tanto, no pueden definirse criterios de regresión o remisión completa tumoral.

Es necesario que los pacientes estén correctamente *estratificados* respecto a aquellos factores pronósticos que indican peor evolución y que se intentan contrarrestar con la terapéutica adyuvante.

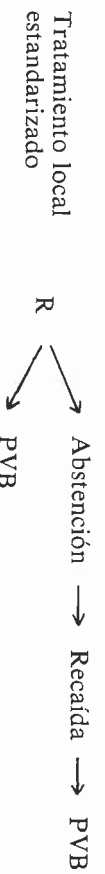
Para poder atribuir el beneficio al tratamiento que se quiere ensayar, puede ser más demostrativo y más aceptado realizar un *estudio randomizado*, que utilizar controles históricos. La programación y la valoración estadística debe ser precisa y requiere generalmente un número importante de pacientes.

Para que la comparación de dos esquemas terapéuticos sea válida, no es suficiente que el tratamiento adyuvante esté perfectamente estandarizado, sino que también lo debe estar el tratamiento loco-regional.

El diseño de un tratamiento adyuvante puede ser de diverso tipo. La forma más elemental compara un tratamiento loco-regional frente a la abstención terapéutica, precedido de un tratamiento loco-regional común. El tratamiento adyuvante intenta reducir las recaídas tumorales que se producen, al cabo de un cierto tiempo de la cirugía erradicativa, en un grupo de pacientes en los que coinciden criterios de mal pronóstico. La eficacia de esta terapéutica se expresa por un alargamiento del tiempo libre de enfermedad y es posible que por un aumento de la supervivencia y de la tasa de curaciones. Los fármacos que se utilizan deben haber producido entre un 20-50% de respuestas en la propia enfermedad metastásica.



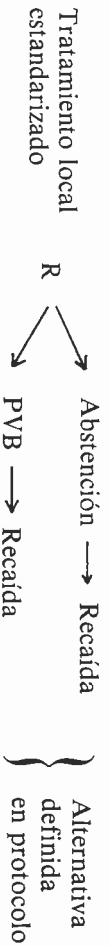
Otro diseño compara tras una terapéutica loco-regional estándar dos grupos, uno de ellos con quimioterapia, y otro sin ninguna terapéutica hasta el momento de la recaída en que se establece la misma quimioterapia que en el primer grupo.



Este ensayo demostrará si el tratamiento con quimioterapia es más eficaz, respecto a la supervivencia, cuando se aplica sobre la enfermedad no perceptible o cuando se trata precozmente la recidiva tumoral. En este planteamiento es posible que una quimioterapia tras el tratamiento local aumente el tiempo libre de enfermedad, pero no aumente la supervivencia comparativamente con su aplicación como rescate tras la recada. La utilización de marcadores tumorales como estímulos biológicos de la existencia de células neoplásicas puede permitir la utilización de quimioterapia en fases en las que hay pequeña masa tumoral y ello facilitaría la reducción de la terapéutica en pacientes que no la necesitan.

Sin embargo, este diseño no se puede aplicar siempre en la práctica clínica, ya que la recada de la enfermedad puede hacerse localmente, y en este caso el tratamiento será de tipo quirúrgico o radioterápico, o bien en lugares que, como el cerebro, requieren fármacos con posibilidades de atravesar la barrera hematoencefálica. Otra dificultad radica en la complejidad de una adecuada valoración de la supervivencia global al no prever el tratamiento del grupo de pacientes que reciben quimioterapia adyuvante.

Un último diseño prevé tratamientos alternativos para diversas situaciones clínicas en el momento de la recada. Este ensayo pretende, por una parte, conocer si el tratamiento adyuvante mejora la supervivencia, y por otra parte, saber cuál de las dos series de procedimientos terapéuticos establecidos respecto a secuencia y modalidad produce así mismo mejor supervivencia.



En conclusión, podemos decir que un ensayo clínico de terapéutica adyuvante es de una notable complejidad. Requiere un gran número de pacientes, que suele implicar a varias instituciones, un adecuado diseño experimental y un análisis estadístico sofisticado. A ello hay que añadir que los resultados iniciales deben ser valorados con gran cautela y el análisis definitivo requiere varios años. Pese a ello, representa una de las vías de investigación clínica más atractiva y posiblemente más eficaz de la Oncología actual.

El Cáncer de Mama: un modelo clínico de terapéutica integrada.

El carcinoma de mama es el tumor más frecuente en la mujer, de tal forma que en 1 de cada 15 existe el riesgo de que se manifieste clínicamente a lo largo de su

vida normal. En la mujer entre 35 y 55 años es la causa más frecuente de muerte, pasando a segundo lugar después de las enfermedades cardiovasculares a partir de este momento. La curva de incidencia muestra dos picos, uno alrededor de los 45 años y otro después de los 70. En Estados Unidos se diagnostican anualmente 69.000 nuevos casos de cáncer de mama; ello supone que cada 7 minutos se diagnostica un nuevo caso y cada 15 minutos muere una mujer de este tipo de neoplasia.

El signo inicial más frecuente es la aparición de un nódulo en la mama, que en el 90% de las ocasiones se detecta la propia paciente. Ese nódulo puede ser pequeño y haber sido inadvertido hasta ese momento, y en otros casos el tamaño suele ser importante. El nódulo puede estar libre, adherido a la piel o al músculo pectoral. En otras ocasiones sobre la mama aparecen signos de edema, induración, ulceración, retracción del pezón o una piel que recuerda por su porosidad a la de una naranja. El crecimiento es generalmente muy lento, pero a veces es alarmantemente rápido, y la mama, que aumenta globalmente de tamaño, adquiere un aspecto que recuerda el de un proceso inflamatorio (carcinoma inflamatorio).

No es frecuente que el cáncer de mama se presente con signos clínicos de metástasis, pero el elevado índice de recaídas sistémicas después de un tratamiento local radical indica que es una enfermedad sistémica desde el momento del diagnóstico. Ello no es difícil de comprender en un tumor de lento crecimiento, de tiempo de duplicación prolongado, que al llegar a ser detectado clínicamente hace posiblemente años que inició la transformación neoplásica.

Nos encontramos ante un tumor de gran atractivo científico y de una notable agresividad clínica. Se presenta clínicamente como un tumor pequeño que puede ser fácilmente extirpado, a veces sin necesidad de realizar una mastectomía. En otras ocasiones se encuentra localmente avanzado o bajo la forma de carcinoma inflamatorio, que impiden la cirugía radical como gesto terapéutico inicial.

Histopatológicamente es heterogéneo, tanto por la variedad de tipos anatómopatológicos como por la diversidad de grados histológicos de malignidad. Esta *heterogeneidad* también se expresa a nivel *molecular*, en donde la existencia y la cuantificación de receptores de estrógenos y progesterona marcan diferencias no sólo biológicas, sino terapéuticas (Fig. 11).

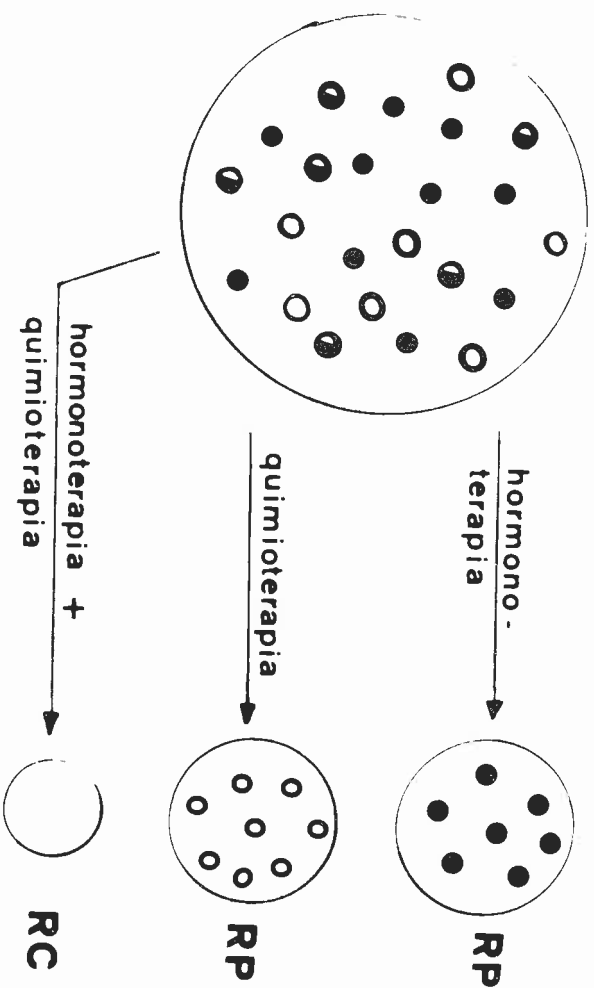
Muchos cánceres de mama, posiblemente más de un 35%, si no prácticamente todos, son *multicéntricos*, expresándose por áreas de carcinoma «in situ» o invasivo con otras de carcinoma invasivo en cuadrantes mamarios diferentes. Fisher señala que «el cáncer de mama es un grupo biológicamente heterogéneo de tumores que residen en un grupo biológicamente heterogéneo de mujeres».

La realidad clínica pone de manifiesto la gran agresividad de este tumor. El 55% de las pacientes operadas tienen en el estudio histopatológico de los ganglios infiltración tumoral y de ellos en el 60% hay afectación de 1 a 3 ganglios, y en el 40% más de 3 ganglios afectados, existiendo una relación directa entre número de ganglios infiltrados por el tumor y el tamaño del tumor primitivo.

Pese a realizar una mastectomía radical, el 76% de las pacientes con ganglios positivos recaen a los 10 años y sólo el 25% sobrevivían. Ello indica que las metástasis en ganglios axilares es el factor más importante de riesgo de recada en relación con el número de ganglios afectados, y que el concepto de micrometástasis, expresivo de enfermedad sistémica, es una realidad en el momento del diagnóstico. No obstante, un 25% de pacientes con ganglios negativos recaen y ello hace suponer que la afectación ganglionar no es el único factor.

BASES PARA UNA TERAPÉUTICA COMBINADA

QUIMIO- ENDOCRINA



- — células sensibles a hormonoterapia
- — células sensibles a quimioterapia
- — células sensibles a hormono-quimioterapia

OSBORNE, C. K.

Junto a esta información clínica, el Dr. Skipper había observado en el adenocarcinoma mamario C_3H trasplantable del ratón que cuando tras cirugía aplicaba quimioterapia, el índice de curaciones era del 50%, mientras que la cirugía sólo obtenía un 10% de curaciones.

¿Cuál ha sido, a la vista de estas experiencias, la actuación terapéutica y los resultados en el cáncer de mama en los últimos años?

Los hechos más importantes que hay que considerar para desarrollar una *estrategia* coherente en ensayos clínicos de terapéutica adyuvante en cáncer de mama son los siguientes:

1. El concepto de que en el momento de realizar una mastectomía radical, potencialmente curativa, existen micrometástasis.
2. La mastectomía radical es eficaz para erradicar el tumor primitivo, pero un número importante de recaídas sistémicas aparecen en aquellos casos con ganglios positivos.
3. La radioterapia postoperatoria no aumenta la supervivencia y no supera a la quimioterapia en cuanto a la incidencia de recaídas locales.
4. Un número importante de fármacos obtienen más de un 20% de regresiones en el cáncer de mama metastásico. Ciertas combinaciones alcanzan un 75% de remisiones, de las cuales entre el 15-20% son completas.
5. La destrucción de las células tumorales por la quimioterapia seguiría una cinética de primer orden y por ello debía administrarse de forma intermitente y prolongada en función del tiempo de duplicación tumoral, entre 6 y 12 meses.
6. Para demostrar de forma objetiva la validez de estos ensayos, es necesario que la selección de pacientes, el seguimiento, la técnica de randomización y el análisis estadístico sea correcto y con posibilidades de establecer comparaciones entre diversos Centros.

Basados en estos criterios, Bernard Fisher en Estados Unidos, como Director del National Surgical Adyuvante Breast Project (NSABP), y Gianni Bonadonna en Milán desarrollaron en 1972 y 1973 los dos primeros ensayos clínicos importantes de terapéutica adyuvante en cáncer de mama. Fue escogido este tumor por ser uno de los más frecuentes entre los tumores sólidos y por responder a una amplia variedad de fármacos. El objetivo era neutralizar la micrometástasis y aumentar el tiempo de supervivencia libre de enfermedad, aplicando una quimioterapia a continuación de la mastectomía radical.

El grupo NSABP utilizó Melfalán y Melfalán más 5-Fluorouracilo, y el estudio del Dr. Bonadonna, el esquema CMF, compuesto por Ciclofosfamida, Metotrexate y 5-Fluorouracilo. A estos ensayos se han añadido otros, con un planteamiento similar, y con variaciones en el protocolo de quimioterapia. Entre ellos, destacar los desarrollados en Arizona por el Dr. Salmon, utilizando Adriamicina y Ciclofosfamida (AC); el del Hospital Anderson en Houston dirigido por el Dr. Buzdar con Adriamicina, Ciclofosfamida y 5-Fluorouracilo (FAC), y el del Southwest Oncology Group (SWOG) comparando Melfalán con el esquema CMFVP, que comporta Ciclofosfamida, Metotrexate, 5-Fluorouracilo, Vincristina y Prednisona. Algunos de estos ensayos han valorado el posible efecto de la asociación de radioterapia, hormonoterapia o inmunoterapia. Los resultados obtenidos hasta este momento pueden resumirse de la siguiente forma:

Fig. 11.—Bases para una terapéutica combinada quimio-endocrina en el cáncer de mama.

1. A los cinco años de la mastectomía se verifica una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad y como consecuencia de la supervivencia global en los pacientes tratados con terapéutica adyuvante respecto a los que sólo fueron tratados con cirugía.
2. La terapéutica en el momento de la recaída tiene un valor clínico limitado. Los resultados son mejores con poliquimioterapia (CMF, FAC, AC, CMFVP) que con monokuimioterapia (Melfalán).
3. La radioterapia postoperatoria no mejora los resultados obtenidos con cirugía más poliquimioterapia.
4. El pronóstico está relacionado con los ganglios axilares invadidos (1-3 versus >3) y no con el estado menopáusico.
5. La eficacia de la quimioterapia y los resultados dependen de la administración de dosis óptimas.
6. La duración óptima del tratamiento farmacológico no está completamente definida. Los resultados del estudio de Milán demuestran que los resultados a los 4 años son iguales con 6 que con 12 ciclos de CMF. Lo que indica que el máximo efecto se obtiene en los primeros ciclos.
7. La hormonoterapia (Tamoxifén) asociada a la quimioterapia parece ofrecer resultados superiores a la quimioterapia en pacientes con receptores de estrógenos positivos (≥ 10 femtomoles). Sin embargo, los resultados son todavía prematuros para formular un juicio definitivo.
8. La inmunoterapia adyuvante no mejora los resultados de la quimioterapia. Es posible que la respuesta de los microfocos metastásicos a la quimioterapia sea diferente.

La historia natural del cáncer de mama tras cirugía en relación con el tamaño del tumor e invasión ganglionar ha sido valorada recogiendo los datos de diversas Instituciones en un programa denominado Surgery Natural History Breast Cancer Data Base (NHDB). Al mismo tiempo, recogiendo la información de los ensayos de terapéutica adyuvante, ha sido posible comparar la eficacia de diversos protocolos. En las siguientes gráficas se expresa el intervalo libre de enfermedad tras cirugía y con diferentes protocolos de quimioterapia adyuvante (Fig. 12 y 13).

Las pacientes con cáncer de mama y sin ganglios invadidos (N⁻) presentan a los cinco años una proporción estimable de recaídas que se aproxima al 25%. La administración de quimioterapia adyuvante en este grupo se encuentra todavía en fase experimental, sin embargo es necesario destacar dos hechos: un mayor riesgo de recaídas en el subgrupo de pacientes con receptores de estrógenos negativos y la prácticamente ausencia de recaídas en aquellas pacientes del ensayo de Salmon, tratadas con Adriamicina y Ciclofosfamida.

Otra aproximación de terapéutica integrada en el cáncer de mama deriva del ensayo del grupo de Veronesi al demostrar la posibilidad y eficacia de una cirugía conservadora. Los resultados de mastectomía tipo Halsted frente a cuadrantectomía más radioterapia con resección ganglionar axilar son similares en los tumores inferiores a 2 cm. (T¹). Este planteamiento ha permitido evitar la mastectomía a muchas mujeres y parece haber influido en la detección de casos precoces como consecuencia de haber disminuido el temor a este tipo particular de intervención mutilante.

Por último, dos formas de presentación clínica del cáncer de mama relegan a la cirugía a un segundo plano de actuación: el cáncer localmente avanzado (T^{3b}-T⁴) y el carcinoma inflamatorio. En ambos la estrategia habitual cambia y la quimio-

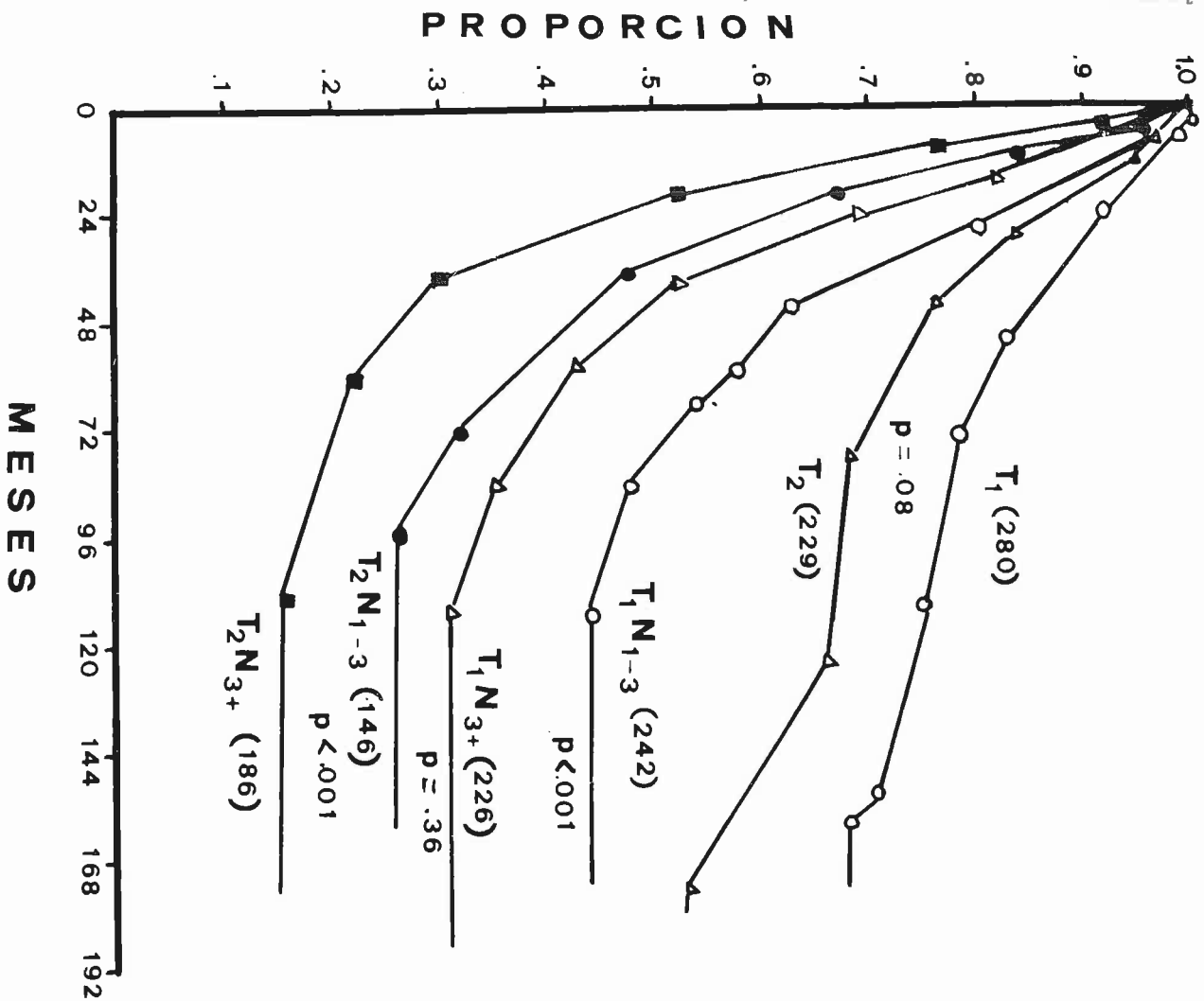


Fig. 12.—Supervivencia libre de enfermedad, según diversos protocolos, de quimioterapia adyuvante.

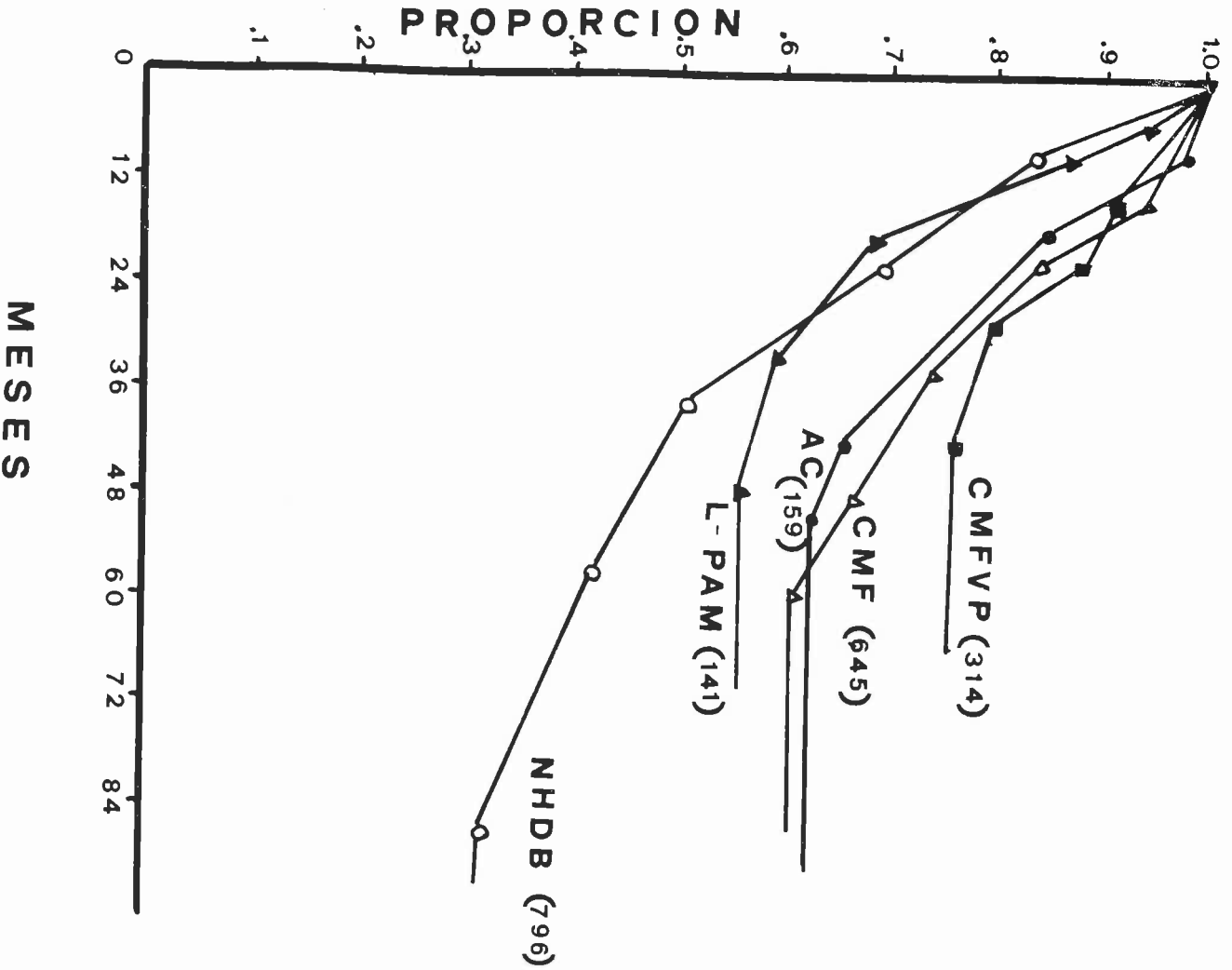


Fig. 13.—Supervivencia libre de enfermedad, según tamaño, y situación ganglionar. Natural History Data (N.H.D.B.).

rapia intenta en el primer caso reducir la masa tumoral para hacerla accesible a la cirugía, y en el segundo, controlar el proceso «localmente difuso» y con gran tendencia a la diseminación linfática para una vez reducido aplicar radioterapia y extirpar la lesión residual. En las dos situaciones es necesario integrar, después de la cirugía, un tratamiento farmacológico para intentar evitar la gran tendencia a la metastatización que tienen ambas formas clínicas.

La terapéutica integrada en el cáncer de mama ha permitido controlar la enfermedad en una parte significativa de estas pacientes en la que en algunos casos es posible utilizar procedimientos menos mutilantes, pero además ha aportado datos sobre la biología e historia natural de este tumor y ha generado ideas de estrategia terapéutica integrada para la aplicación a otros tumores.

II. EL TRANSPLANTE DE LA MEDULA OSEA

El trasplante de la médula ósea es posiblemente la aventura biológica y terapéutica más bella de la medicina actual. En ella se intenta conjugar tres objetivos de extrema complejidad: erradicar un tumor (leucemia, linfoma, tumor sólido), recuperar la función hematopoyética de la médula ósea, arrasada por la terapéutica previa o por la propia enfermedad del paciente (aplasia medular, síndrome de inmunodeficiencia) y conseguir un entendimiento biológico entre el huésped y el injerto.

Un trasplante de médula ósea consiste en la administración por vía venosa de millones de células medulares procedentes de un hermano o del propio paciente. Este hecho tan simple, tan similar a una transfusión de sangre, perfectamente tolerado, casi decepciona a ese paciente profundamente enfermo que no comprende cómo un tratamiento que puede salvar una vida no tiene una gran complejidad técnica. No obstante, a lo largo de los días y meses que siguen va a entender mejor que las situaciones que se suceden deben responder a un fenómeno sin igual.

Planteamiento y Bases Históricas

El trasplante de médula ósea presenta aspectos diferentes con otros tipos de trasplantes. La médula ósea contiene, junto a las células hematopoyéticas, células del sistema linfóide que condicionan no sólo el rechazo, siempre posible en un trasplante, sino también la enfermedad del trasplante contra el huésped (GVH), ligada a la acción de las células linfoides del donante contra antígenos del receptor. Además de ello, la médula ósea como órgano presenta características absolutamente originales con respecto a otros órganos. No es un órgano compacto y local, sino disperso a lo largo del esqueleto, pero conservando su unidad estructural y de función. La función del tejido de sostén de la médula ósea no se conoce con precisión y por ello es difícil saber el papel que desempeña en el trasplante y en su patología. Es un órgano en permanente e intensa proliferación y por ello el trasplante no es sólo la colocación de un órgano en un lugar determinado, sino que las células inyectadas deben buscar en los huesos el lugar que las acocja y les permita diferenciarse, dividirse y madurar para conseguir una función eficaz y un balance adecuado de todas ellas.

La difusión de la médula ósea no permite una extirpación y por ello es necesario basarse en sus propiedades de radio y quimiosensibilidad para destruir las células anormales y los linfocitos, y permitir que el injerto prenda. Ello tiene

Límites y riesgos que dificultan la erradicación del tumor, la supresión linfóide y disminuyen las defensas del paciente, situándose en el límite de la toxicidad ante otros órganos.

Por último, se asiste a un hecho biológico particular: cuando el *quimerismo* está sólidamente establecido, la tolerancia parece definitiva y no es necesario un tratamiento inmunodepresor.

El interés por el trasplante de la médula ósea se inicia hace 30 años con la fabricación de las bombas atómicas y la preocupación creada a nivel humano y científico por las radiaciones. En 1950, Jacobson demostró que preservando el bazo de un ratón de una irradiación letal, el animal sobrevivía al colocarlo de nuevo en el abdomen. Este efecto se conseguía también si se administraban células de la médula ósea de un ratón idéntico. A partir de estas experiencias y de otras realizadas en animales de laboratorio, se iniciaron los trasplantes de médula ósea en pacientes, de los cuales, al lado de un gran número de fracasos, sólo se consiguió éxito en enfermos con leucemia irradiados con dosis supraleetal y trasplantedos con médula ósea de gemelo univitelino.

Estos hechos pusieron de manifiesto la relación entre la eficacia del trasplante y criterios de compatibilidad confirmados por Jean Dausset al descubrir en 1968 los dos primeros antígenos de histocompatibilidad HLA-A y HLA-B y en 1970, 71 y 73 los antígenos HLA-C, HLA-D, HLA-DR (específico de los linfocitos B). La aplicación del sistema mayor de histocompatibilidad a los trasplantes en perros pusieron de manifiesto que el 90% de los animales trasplantados sobrevivían durante largo tiempo cuando eran compatibles.

A partir de 1970, ha habido un gran desarrollo del trasplante de médula ósea con la decisión de intentar curar enfermedades potencialmente letales. Este esfuerzo se ha favorecido por los avances progresivos de la terapéutica de soporte. Las perspectivas han desbordado los resultados clínicos y el trasplante de médula ósea se ha transformado en un modelo biológico de inguatable enseñanza, tanto para el progreso del tratamiento del cáncer, como para las disciplinas básicas con las que se siente implicado, como son: la radiobiología, oncología, hematología, inmunología, biología del trasplante y biología celular.

En función de la compatibilidad, el trasplante es de tres tipos:

- Trasplante *autólogo*: el injerto de médula procede del propio paciente, al que se le ha extraído previamente y al cual se le administra tras tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia.
- Trasplante *singénico*: el injerto es genéticamente idéntico a la médula del receptor, siendo el donante un gemelo univitelino.
- Trasplante *allogénico*: el injerto y el receptor son de la misma especie, pero genéticamente diferentes. Para que el injerto no sea rechazado se necesita identidad dentro del sistema HLA (Histocompatibility Leucocyte Antigens). El trasplante allogénico origina una *quimera*, situación biológica caracterizada por poseer células de origen genético diferente.

El trasplante de médula ósea (allogénico) representa una opción terapéutica racional ante una afectación profunda de la médula ósea, bien por aplasia, leucemia, síndrome de inmunodeficiencia combinada severa u otros procesos como la osteopetrosis infantil, las enfermedades de depósito o las talasemias en las que las indicaciones son menos precisas.

La posibilidad de obtener y conservar la médula ósea del propio paciente (autotrasplante) permite utilizar terapéuticas erradicativas de una gran agresividad

en situaciones con médula ósea normal como linfomas y ciertos tumores sólidos muy quimiosensibles, en los que el trasplante representa un tratamiento sustitutivo de rescate. Nuevas orientaciones, basadas en la utilización ex vivo de anticuerpos monoclonales, pueden permitir neutralizar las células T del injerto que originan el GVH en el trasplante allogénico o destruir células leucémicas residuales en la médula ósea de pacientes en remisión, permitiendo el autotrasplante de una médula teóricamente normal.

Trasplante de Médula Ósea Allogénica

Los trasplantes *singénicos*, aquellos en los que el donante y receptor son gemelos monoigóticos, no plantean problemas de compatibilidad y, por lo tanto, no hay que esperar que se produzcan rechazos ni enfermedad del injerto frente al huésped. Sólo en algunas ocasiones, cuando una aplasia medular tiene un origen autoinmune, se puede observar cómo la médula del gemelo monoigótico es rechazada, pudiendo prevenirse este efecto con la administración al receptor de ciclofosfamida.

La larga historia de un trasplante allogénico se inicia con la búsqueda de un donante que sea compatible y cuando éste se encuentra, una serie de esperanzas y de obstáculos (J. Bernard) van a ir apareciendo durante los meses que siguen a la administración de la médula ósea.

Las *esperanzas* se van a expresar en:

- Esperanza en la sustitución de una hematopoyesis ineficaz por una hematopoyesis normal.
- Esperanza en la destrucción, en el momento del trasplante, de la totalidad o de la gran mayoría de las células leucémicas.
- Esperanza de que ciertas células transplantadas sean capaces de ejercer una acción antileucémica.

Los *obstáculos* aparecen desde el primer momento en que se efectúa la indicación del trasplante:

- Necesidad de recurrir a un donante, generalmente un hermano, compatible dentro del sistema HLA, ya que los ensayos con médula incompatible se acompañan de fracasos en la gran mayoría de los casos.
- Inquietud por el rechazo y temor ante la agresión del injerto frente al huésped.
- El peligro de las infecciones del paciente granulocitopénico y la posibilidad de la neumonía intersticial en la prolongada fase de inmunodepresión.
- El riesgo de una recaída leucémica a un plazo más o menos largo y la aparición de una leucemia, incluso sobre las células transplantadas.

Vamos a intentar analizar los episodios más desgraciados de esta apasionante aventura que gira en torno a un hecho antifisiológico, intentar que dos sistemas genéticamente diferentes y en ocasiones inmunológicamente incompatibles, permitan que la médula ósea inyectada por vía venosa encuentre un lugar que la acójala, que la respete, que la deje proliferar configurando la armonía y compleja función que debe desarrollar, desde el aporte de oxígeno hasta la regulación de la hemostasia y desde la prevención de la trombosis hasta la recuperación del equilibrio y de la modulación inmunológica y la defensa ante las infecciones. Por último, la

médula injertada debe respetar al huésped que la acoge, evitando esa reacción (GVH) a la que J. Bernard denomina «reacción de ingratitude».

La selección del donante

Viene determinada por una identidad dentro del sistema HLA entre donante y receptor, siendo el factor fundamental que impide el rechazo del injerto.

El sistema HLA es una parte de un conjunto genético más importante denominado «complejo mayor de histocompatibilidad» (CMH), situado sobre el brazo corto del cromosoma 6^o y que juega un papel importante en la respuesta inmunológica.

El CMH está formado por varios locus que controlan la expresión de marcadores enzimáticos (fosfoglucomutasa 3 eritrocitaria, pepsinógeno urinario 5, glioxalasa I eritrocitaria, indolfenoloxidasas tetramérica y enzima málico citoplásmico), marcadores de grupos eritrocitarios (sistema P, sistema Chido y Rodgers), componentes del complemento (properdina, fracción C² y C³), receptores de membrana de los linfocitos B (receptores específicos de las fracciones C^{3b} y C^{3d} del complemento) y de los antígenos del sistema HLA.

El sistema HLA está formado por 5 locus, de los cuales cuatro se localizan sobre el brazo corto del cromosoma 6^o, HLA-A, B, C, D, y el 5^o HLA-DR puede ser idéntico o íntimamente relacionado con el HLA-D (DR D related).

Los antígenos de los genes HLA-A, B y C se estudian por métodos serológicos, y los del HLA-D se identifican por el cultivo mixto de linfocitos, produciéndose transformación y proliferación linfocitaria cuando los antígenos son diferentes. Los antígenos del gen HLA-DR se determinan también por métodos serológicos.

El sistema HLA presenta dos características importantes: su gran polimorfismo, conociéndose 92 especificidades, y el equilibrio de este polimorfismo. En él, las frecuencias génicas de los diferentes alelos están próximas unas con otras y, por lo tanto, existe la posibilidad de encontrar a cada locus HLA uno de sus alelos y, como consecuencia, definir la individualidad biológica. Los genes blancos originan especificidades no reconocidas en cada locus, que resulta de un carácter inmuno-geno poco intenso o de carencia del reactivo que permita su identificación.

La disposición del complejo HLA en relación al centrómero es HLA-D, B, C y A. El locus HLA-A tiene 20 especificidades correspondientes a 17 alelos, HLA-B, 42 especificidades correspondientes a 32 alelos, HLA-C, 8 especificidades correspondientes a 8 alelos, HLA-D, 12 especificidades correspondientes a 12 alelos y HLA-DR, 10 especificidades correspondientes a 10 alelos.

Para la comprensión de la transmisión genética y de la compatibilidad dentro del sistema HLA, son necesarios los siguientes conceptos:

— *Fenotipo HLA*: son las especificidades HLA detectadas en un individuo. Considerando los antígenos HLA-A, B y C, el fenotipo sería por ejemplo HLA-A₁, A₃, B₈ B₇, C_{w3} C_{w5}.

— *Genotipo HLA*: es la disposición de los alelos correspondientes a especificidades HLA en los cromosomas paternos. En el ejemplo sería HLA-A₁, B₈ C_{w3}/A₃, B₇, C_{w5}. Únicamente el estudio familiar permite determinar el genotipo HLA de un individuo.

— *Haplotipo HLA*: es la disposición de los alelos sobre uno de los dos cromosomas paternos que corresponden a la mitad del genotipo. Los dos haplotipos del caso anterior serían: HLA-A₁ B₈ C_{w3} y HLA-A₃ B₇, C_{w5}.

Cada individuo posee 6 antígenos HLA-A, B y C, 2 antígenos HLA-D y dos antígenos HLA-DR, representando un total de 10 especificidades HLA. Los genes y los haplotipos HLA se transmiten según un modo mendeliano clásico. Sólo tomando en consideración los alelos conocidos para los locus HLA-A, B y C, existen aproximadamente 1.800 haplotipos posibles, 328.936 fenotipos y más de 1.500.000 genotipos. Si se añade los alelos del sistema HLA-D, los genotipos posibles superan los 300 millones.

Esta complejidad del sistema HLA hace que sea muy pequeña la posibilidad de encontrar una persona que no siendo familiar, sea compatible. Dentro de una familia el problema se simplifica, ya que sólo existen cuatro posibles haplotipos, dos del padre y dos de la madre, y, por lo tanto, cada paciente tiene un 25% de posibilidades de que cada hermano sea idéntico a él dentro del sistema HLA.

Extrapolando estos datos a la población leucémica, sólo un tercio de estos pacientes tienen un hermano compatible y ello indujo, ante los buenos resultados obtenidos con el trasplante de médula ósea, utilizar donantes que no son HLA idénticos con el paciente. Se han intentado trasplantes con médula procedente de familiares que compartirían un haplotipo y al menos un antígeno de otro haplotipo. Otras tentativas se han realizado buscando la compatibilidad del antígeno HLA-D, cuya importancia parece superior a los antígenos HLA-A y B. En todos estos casos, aunque la casuística es escasa, se han observado resultados muy deficientes en aplasias medulares y prometedores en leucemias agudas, hecho que pone de relieve la eficacia de las técnicas de tratamiento inmunosupresor previo al trasplante.

Estos resultados, junto a la eficacia del trasplante y al desarrollo de métodos que intentan controlar los fenómenos inmunológicos del rechazo y de la enfermedad injerto contra el huésped, han hecho pensar en utilizar donantes no-HLA idénticos en el trasplante de médula ósea. Se calcula que los receptores del injerto de médula ósea en Estados Unidos serían del orden de 100 déficits inmunitarios, 1.200 aplasias medulares y 15.000 leucemias. Para ello sería necesario entre 20.000 y 40.000 individuos, lo cual plantea, aparte de problemas teóricos, otros de índole económico, éticos y legales. Por ello, hasta el momento actual, sólo James en el Westminster Hospital en Inglaterra ha formado un panel de 25.000 donantes potenciales.

Pese a realizar el trasplante de médula ósea dentro de una estricta compatibilidad HLA, es necesario aceptar que estos criterios son imperfectos, ya que se observan un número importante de rechazos y de GVH. Ello se debe a diferencias antigénicas debidas a locus «menores» situados en la región HLA, pero aún no identificados, o locus situados fuera de esta región o incluso del cromosoma 6. Así mismo se ha podido observar que la supervivencia es mejor cuando el donante es de sexo masculino y que los rechazos son más elevados si el donante es de sexo femenino, así como el número de GVH es más elevado en mujeres. Ello parece indicar la existencia de un sistema de histocompatibilidad ligado al cromosoma X.

La incompatibilidad ABO no supone un obstáculo para el trasplante de médula ósea en cuanto a una mayor incidencia del rechazo o enfermedad GVH. Sin embargo, cuando el receptor tiene anticuerpos frente a antígenos del donante, la infusión de médula ósea se acompaña de una reacción hemolítica. Para evitarla es necesario, o bien suprimir los hematies transfundidos o eliminar el anticuerpo del plasma del receptor mediante plasmaféresis, que es el método más utilizado. El

título del anticuerpo debe descender por debajo de 1/16 y la eliminación de IgG es más lenta y requiere mayor número de plasmaféresis.

La preparación del receptor

La preparación del paciente que va a recibir un injerto depende de la naturaleza de su enfermedad y de la compatibilidad con el donante.

Los pacientes con déficits inmunológicos severos, los transplantados con médula de gemelos homocigóticos y el autotransplante no requieren una preparación previa para evitar el rechazo o el GVH.

Cuando el transplantado es alogénico, pese a la identidad HLA es necesario realizar un tratamiento inmunodepresor con ciclofosfamida durante cuatro días, que intenta evitar el rechazo y si el paciente está afecto de una leucemia aguda se añaden 1.000 rads en irradiación total corporal con la finalidad de destruir, además, el mayor número de células leucémicas. A estos tratamientos se ha añadido en ocasiones suero anti-linfocitario.

En los pacientes con aplasia medular, es importante evitar las transfusiones previas al transplantado. Los pacientes con leucemia aguda están generalmente aplásicos e inmunodeprimidos debido a la quimioterapia y es más difícil que se sensibilicen a antígenos mayores o menores del sistema de histocompatibilidad al ser expuestos a transfusiones. Por el contrario, en las aplasias medulares, los pacientes son inmunológicamente competentes y por ello es más fácil su sensibilización a antígenos de histocompatibilidad.

El Transplante de Médula Ósea

La técnica del transplantado es un acto muy simple. La extracción de la médula ósea del donante se realiza con anestesia general, aspirando a nivel de las crestas ilíacas anteriores y posteriores y del esternón pequeñas cantidades, de unos 3 ml. para evitar que se contamine con sangre periférica. La médula ósea se transfiere a un recipiente que contenga medio de cultivo y heparina, desde donde después de ser filtrada y hacer un recuento celular, se inyecta al paciente por vía intravenosa.

La cantidad extraída varía según la talla del donante, entre 1.500 y 800 ml., y el número de células mieloides inyectadas será igual o superior a 3×10^8 células/Kg.

El donante soporta perfectamente bien este proceso. Algunas molestias en los lugares de las punciones y una transfusión de su propia sangre, extraída días antes, representan las molestias y precauciones que se deben adoptar. El paciente, por su parte, tolera inicialmente sin ningún problema el injerto y a partir de este momento se comienza la etapa más difícil del transplantado, llena de incertidumbres y riesgos, pero siempre con la esperanza de que un día la médula empezará a regenerarse y más tarde la leucemia quedará erradicada.

La aventura del paciente transplantado

Durante las 2 a 4 semanas como mínimo que la médula utiliza para prender, toda la atención del paciente radica en la terapéutica de soporte para protegerle de las infecciones, anemia y hemorragias, consecuencia de la radioterapia y tratamiento inmunosupresor que ha sido necesario para su condicionamiento.

Durante este tiempo, el paciente está aislado en habitaciones de flujo laminar, toma antibióticos no absorbibles para descontaminar el intestino, se administran concentrados de hematies que permitan mantener el hematocrito en cifras no inferiores al 30% y de plaquetas para que las cifras de éstas no sean inferiores a 20.000/dl. Cuando el paciente se muestra refractario, al sensibilizarse a las plaquetas de múltiples donantes, es necesario recurrir a un familiar con un haplotipo HLA idéntico o a las del propio donante.

Las infecciones por gérmenes Gram negativos son el gran peligro de esta etapa, como en la de todo paciente granulocitopénico. Las transfusiones de granulocitos deben utilizarse de forma preventiva cuando la cifra de estas células es inferior a 200/dl. y es necesario estar preparados para añadir una antibioterapia energética y amplia cuando la infección se presenta, así como administrar trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir la neumonía a *P. carinii*.

Todos los productos sanguíneos administrados deben ser irradiados in vitro con 1.500 rads para inactivar los linfocitos que pueden producir una reacción de injerto contra huésped en el paciente inmunodeprimido. Todo ello debe acompañarse de un riguroso balance de líquidos y electrolitos. Es de gran importancia así mismo, el aporte calórico y nutritivo en un paciente que, debido al tratamiento condicionante, tiene náuseas, vómitos, mucositis e inapetencia.

En esta fase es una pieza básica la terapéutica de soporte y es imprescindible que ésta se encuentre disponible en la cantidad y calidad necesarias. Pasados estos días de zozobra en que el paciente mantiene artificialmente su sistema hematopoyético, se empieza a observar una progresiva elevación de las células sanguíneas.

El prendimiento del transplantado se caracteriza por la constatación en el mielograma, entre el 9 y 11 día, de nidos eritroblásticos y de células precursoras de la serie granulocítica. Hacia la tercera semana aparecen en sangre periférica reticulocitos y polinucleares que van elevándose progresivamente, mientras que el ascenso de plaquetas se realiza hacia el final del primer mes.

La prueba de que la médula ha prendido radica en confirmar que ciertos marcadores genéticos como el cariotipo, fenotipo eritrocitario, grupos de inmunoglobulinas e isoenzimas corresponden al donante. El quimerismo hematopoyético acaba de establecerse.

El *rechazo del injerto* es la primera complicación que puede aparecer. A los pocos días o semanas, las cifras de las células sanguíneas descienden y puede ser debido a varias causas: incompatibilidad en antígenos, aun no detectables, diferentes a los A, B, C, D y DR dentro o fuera del sistema HLA, insuficiente número de células transfundidas o alteraciones en el tejido de sostén, que es el receptor de la médula ósea.

En las aplasias, cuando los pacientes han sido politransfundidos, los rechazos oscilan entre un 30 y 40%. Estas cifras se reducen a un 15% si no ha habido transfusiones previas. Actualmente se realizan ensayos que intentan reducir el fenómeno del rechazo, utilizando radioterapia a dosis bajas (300-800 rads) similar al utilizado en el condicionamiento de leucemias agudas en las que el rechazo es excepcional.

Los éxitos originan nuevas inquietudes y alrededor del día 40, cuando el transplantado ha prendido, puede aparecer la *reacción del injerto contra el huésped*. «Reacción de ingratitud», que es la consecuencia de la agresión de linfocitos T del injerto contra antígenos del huésped que no los reconoce como propios. De esta forma, el médico responsable de un transplantado de médula ósea entabla una batalla sucesivamente en dos frentes, primero contra los linfocitos del receptor, que

intentan rechazar el trasplante extraño, y luego contra los linfocitos del injerto que, intentan destruir el organismo receptor que los acoge.

La *GVH* (Graft versus host disease) puede expresarse de forma aguda o crónica. Es posible que la primera sea consecuencia de la acción de los linfocitos T transfundidos en el momento del injerto, y la segunda, mediada por linfocitos que derivan de las células germinales del donante y que previamente han sido procesadas en el timo de receptor.

Además de diferencias en antígenos menores de histocompatibilidad, el *GVH* podría tener relación con la disregulación que el sistema linfoide experimenta post-trasplante, en donde puede observarse un predominio de células supresoras citolíticas (OKT 8), así como un aumento de células T activadas. Sin embargo, estas alteraciones pueden aparecer sin que exista *GVH*.

La *forma aguda* de *GVH* aparece durante los tres primeros meses después del trasplante y su frecuencia alcanza a un 44% de los pacientes con trasplante alógeno en el grupo de Seattle con un tercio de mortalidad, bien por el proceso en sí o por infecciones.

No se conoce la razón por la que los órganos diana en este proceso son la piel, el hígado y el intestino. El primer signo es un exantema eritematopapuloso, que afecta toda la superficie corporal, incluyendo palmas y plantas con denudación del epitelio. El hígado expresa su lesión con la elevación de la bilirrubina, transaminasa glutámica-oxalacética y fosfatasa alcalina. La atrección del intestino se manifiesta con una diarrea intensa que puede progresar con dolor abdominal e íleo.

La forma de intentar prevenir la *GVH* radica en la administración de Metotrexate aplicado después del trasplante hasta el día 100 del mismo. A esta terapéutica clásica se han añadido globulina antirrombótica y prednisona, obteniendo mejores resultados. Son, asimismo, esperanzadores ciertos ensayos con ciclosporina A o con antisueros heterólogos o xenogénicos, así como con anticuerpos monoclonales que intentan neutralizar las subpoblaciones de linfocitos T causantes de la *GVH*.

La *GVH crónica* afecta a un 30% de los pacientes que sobreviven más de 180 días y puede ser la continuación de una *GVH* aguda o más rara vez aparecer de nuevo.

El curso clínico y la histopatología se parece al de una enfermedad autoinmune; es más frecuente después de los 20 años, aumenta con la edad y aparece en el 100-300 días después del trasplante, persistiendo en ocasiones durante años. Afecta a más órganos que la forma aguda y se caracteriza por induración dérmica, despigmentación, descamación de la piel, esclerodermia y contractura articular. Aparece una queratoconjuntivitis seca, con mucositis y sequedad oral, esofagitis, enteritis, polimiositis y serositis. En el hígado se observa un cuadro de colostasis y/o lesión hepatocelular. Es frecuente detectar anticuerpos antinucleares, antimitocondriales, antimusculo liso, factor reumatoide, test de Coombs directo positivo y eosinofilia.

Hay pacientes con enfermedad limitada a piel e hígado, que pueden tener una evolución favorable sin tratamiento. Las formas más extensas requieren la administración de prednisona y procarbamina, ciclofosfamida o azatioprina, obteniéndose una supervivencia del 76% dos años después del trasplante.

La *GVH* crónica puede asociarse con infecciones bacterianas recurrentes, que ocasionan mortalidad en estos pacientes, mientras la morbilidad se caracteriza por un cuadro de gran debilidad.

Un hecho realmente interesante deriva del efecto entre *GVH* y *recaidá leucémica*.

En los trasplantes alógenicos, el porcentaje de recidiva leucémica es 2,5 veces menor en aquellos pacientes en los que aparecía un cuadro de *GVH* moderado o severo. Entre los años de 1970 a 1977 esta disminución en la recaída de la leucemia no se expresaba por un aumento de la supervivencia debido a la importante mortalidad por otras causas. A partir de 1977 la probabilidad de estar en remisión dos años después del trasplante es superior en los pacientes con *GVH* que en los que no la padecieron, y por lo tanto, origina un aumento de la supervivencia de forma que, en pacientes con leucemia aguda no linfoblástica cuando el *GVH* agudo fue de grado II a IV, la supervivencia a dos años se situó en un 50%, mientras que sólo fue de un 25% cuando no hubo *GVH* o éste era de grado I, es decir, afectando exclusivamente a la piel. Estos hechos incitan a intentar manipular en el futuro el efecto antileucémico del *GVH*, aunque las recaídas leucémicas sean raras en aquellos pacientes con leucemia aguda no linfoblástica que se trasplantan en remisión, a pesar de la presencia o ausencia de *GVH*.

Los supervivientes sanos son auténticas *quimeras* en los que dos poblaciones celulares conviven y se toleran, y en los que el sistema mielóide, linfoide y monocito-macrófago completo proceden del donante.

Es posible que en este fascinante fenómeno de la inmunobiología intervengan al menos tres mecanismos. Una tolerancia central clásica en la que se han eliminado los clones que respondían específicamente contra antígenos del receptor o se han hecho incapaces de responder; una tolerancia mantenida por «factores bloqueantes», y una tolerancia relacionada con la presencia de células supresoras específicas que fueron halladas en quimeras de pacientes sanos y no en pacientes con *GVH* crónica.

Las *infecciones* representan otro de los grandes motivos de inquietud en el paciente trasplantado. Durante el primer mes, en el que el cuadro está dominado por la granulocitopenia, la infección tiene las características, riesgos y requiere las actitudes terapéuticas comunes a este tipo de enfermos.

Recuperada la cifra de granulocitos, sigue persistiendo durante 3 ó 4 meses un profundo trastorno de la inmunidad humoral y celular, a la que contribuye la terapéutica inmunosupresora y celular que se acentúa si aparece una *GVH* aguda o si el paciente ha sido irradiado. El riesgo de esta fase es la *neumonía intersticial*.

La neumonía intersticial aparece en un 40% de los pacientes que sobreviven más de 30 días después del trasplante y tiene un pronóstico fatal en un 60% de los casos. El citomegalovirus (CMV) es el agente patógeno más frecuente, siendo detectado entre el 45% y el 70% de los casos, mediante biopsias pulmonares y técnicas de hibridación in situ de los ácidos nucleicos del CMV. La procedencia del CMV es exógena y puede estar relacionada con formas latentes en los leucocitos administrados durante las transfusiones.

El resto de los pacientes tienen formas idiopáticas de neumonía intersticial, ya que la administración preventiva de trimetopim-sulfametoxazol ha eliminado virtualmente las infecciones por *P. carinii*.

Frente a esta grave situación se han ensayado sin éxito diversos tratamientos como la adenina-arabinósido y el interferón leucocitario. Basado en la correlación entre respuesta serológica y mejor pronóstico, se han intentado tratamientos con plasma hiperimmune conteniendo títulos elevados de anticuerpos anti-CMV sin que los resultados sean demasiado alentadores.

Otras infecciones que pueden aparecer durante los 4 primeros meses después del trasplante son las producidas por virus del herpes simple y virus varicela zóster, que excepcionalmente ocasionan mortalidad. Pasado este tiempo, las infec-

ciones son raras y aproximadamente al finalizar el primer año se recupera la inmunidad humoral y celular, salvo en aquellos pacientes en los que una situación de GVH crónico coincide con un déficit inmunológico y con una mayor susceptibilidad a las infecciones de tipo bacteriano.

Los resultados del trasplante

El éxito de un trasplante de médula ósea depende de diversos factores, de los cuales la técnica del trasplante es lo menos relevante. La indicación correcta, la terapéutica de soporte en el momento oportuno y un equipo médico y auxiliar entrenado que sepa valorar y controlar al paciente en cada una de las etapas cruciales del proceso son los aspectos más importantes.

En la *aplasia medular* el objetivo es reemplazar una médula ósea a la que se considera incapaz de poder regenerar el sistema hematopoyético normal, debido a un fracaso de la célula germinal. Para indicar un trasplante es necesario al menos dos de los siguientes criterios: menos de 500 granulocitos, menos de 20.000 plaquetas y una cifra de reticulocitos inferior a 50.000/mm³ en presencia de anemia. El 50% de estos pacientes mueren dentro de los primeros cuatro meses y sólo un 10% viven a los dos años. En los pacientes transplantados la supervivencia actuarial a los 5 años es del 45%, tanto en los pacientes del grupo de Seattle como en la serie europea. Cuando el trasplante se realiza en pacientes no transfundidos, esta cifra se eleva al 75%. Los trasplantes realizados entre gemelos univitelinos, aunque son escasos, sugieren una supervivencia del 80%, mientras un 20% de injertos se rechazan para volver a prender tras condicionamiento con ciclofosfamida, lo que sugiere un posible origen autoinmune del proceso.

En los trasplantes realizados en *leucemia aguda* hay que distinguir dos aspectos: el tipo citológico, leucemia linfoblástica y no linfoblástica y el momento en que se realiza el trasplante.

En las leucemias agudas, el objetivo es doble: erradicar la población leucémica antes del trasplante, así como mediante la acción de cierras células del injerto, y recuperar la función hematopoyética.

Los primeros trasplantes en leucemias se realizaron en recaída y en algunos casos con una situación clínica del paciente notablemente deteriorada. El trasplante representaba el ensayo final del tratamiento del paciente. La mortalidad fue muy elevada, la recaída leucémica era frecuente y la supervivencia, aunque sólo fue de un 10%, permitió ver que la posibilidad de curación existía.

El trasplante de médula ósea en fase de remisión de la enfermedad ha cambiado considerablemente el pronóstico. En las leucemias linfoblásticas transplantadas en segunda remisión, la posibilidad de curación es de un 30% y en este tipo citológico sigue siendo muy frecuente el porcentaje de recaídas leucémicas. Las leucemias mieloblásticas deben transplantarse, si ello es posible, en primera remisión, y el índice de supervivencia en estos casos puede alcanzar hasta un 60%, siendo raras las recaídas leucémicas, ya que en el grupo de Seattle sólo 3 de 58 casos recayeron.

Las recaídas leucémicas suelen tener las características citológicas de las células del huésped, pero en dos pacientes de la serie de Seattle las células leucémicas tenían las características del donante. Este hecho plantea hipótesis sumamente atractivas acerca del proceso leucémico. ¿Puede ser la leucemia un trastorno de los mecanismos de control celular? ¿La estimulación crónica alogénica de las células linfoides puede conducir a una transformación maligna? ¿Puede un virus del huésped, quizás inducido por la acción de la radioterapia, ocasionar una transfor-

mación leucémica en el huésped? Estas son algunas de las nuevas preguntas que el trasplante de médula ósea ha suscitado y que serán objeto de profundos estudios en los próximos años.

En la *leucemia mieloide Ph⁺* en fase crónica, el trasplante singénico tras quimiorradioterapia realizada con la finalidad de eliminar las células Ph positivas, ha permitido que 8 de 12 pacientes permanezcan en remisión completa 21 a 65 meses después del trasplante. Cuando éste se realiza en la fase de crisis blástica, los resultados son notablemente peores y sólo 1 de 10 pacientes ha permanecido en remisión completa después de 71 meses, falleciendo 9 en los días subsiguientes al trasplante.

En los *déficits inmunitarios combinados severos* no es necesario ningún condicionamiento y el objetivo radica en reemplazar el sistema linfóide deficiente del paciente por el del donante. La reconstitución inmunitaria es lenta, y el peligro de infecciones, importante. La supervivencia es del orden del 60%. En estos casos no existen problemas de rechazo, pero es muy grave la GVH. Se han intentado también trasplantes de hígado fetal y de timo.

Trasplante de Médula Ósea Autóloga

El principio en el que se basa el auto trasplante consiste en extraer la médula ósea del paciente antes del tratamiento o en el período más favorable, conservarla a una temperatura inferior a -140°C y volverla a administrar tras una quimioterapia intensa.

La posibilidad de volver a transplantar la médula ósea de un paciente en el momento adecuado, incluso años después de su extracción, radica en poder conservar la eficacia y viabilidad de las células germinales hematopoyéticas mediante un proceso de congelación. El desarrollo de esta forma de concebir el trasplante de médula ósea se ha debido, por una parte, al perfeccionamiento de las técnicas de criopreservación y, por otra, a poder disponer de fármacos eficaces a dosis consideradas como letales, así como la posibilidad del tratamiento *in vitro* de la médula ósea.

La *aplasia*, consecuencia de la quimioterapia o radioterapia, es de breve duración, aproximadamente 10 días (inferior a la del trasplante de médula ósea alogénica) e independiente de los fármacos y dosis utilizadas siguiendo un ciclo ligado a la cinética de multiplicación y diferenciación de las células germinales autólogas inyectadas. Entre los días 5 y 10 del trasplante aparecen en el mielograma células jóvenes de las líneas linfóide, eritroblástica y granulosa, y al final de la segunda semana, se observan nidos eritroblásticos y megacariocitos. En sangre periférica, entre el 8° y 10° día, ascienden los leucocitos y los granulocitos, alcanzando una cifra de 500/mm³ hacia el día 17°. La cifra de plaquetas llega a 50.000/mm³ al final de la segunda semana. Estos datos indican que el período de riesgo infeccioso y hemorrágico no suele sobrepasar 10 días. Durante este tiempo la terapéutica de soporte debe evitar riesgos derivados de la *aplasia* y los productos sanguíneos administrados serán irradiados para evitar la reacción de injerto contra huésped ligado al aporte de células alogénicas inmunológicamente competentes.

Es necesario realizar un control *in vitro* de la calidad de la médula que se va a transfundir, mediante una valoración de las colony-forming units (CFU-C), cuyo número está relacionado con la viabilidad celular. La cantidad de CFU-C transfundidas debe oscilar entre 1 y 4, 10⁴/kg.

Para un trasplante autólogo deben considerarse los siguientes aspectos:

1. La médula ósea del paciente no debe estar contaminada con células neoplásicas.
2. La médula ósea autóloga sólo protege al paciente frente a la toxicidad del sistema hematopoyético. Si la quimioterapia o la radioterapia tiene toxicidad letal sobre otros órganos, la médula ósea autóloga no tiene ningún beneficio.
3. El tumor debe presentar una curva dosis-respuesta tal que la quimiorradioterapia pueda tender a su erradicación.

Las indicaciones en las que actualmente se ha aplicado el trasplante de médula ósea autóloga no responden estrictamente a las premisas antes señaladas.

En leucemias agudas mieloblásticas en primera remisión y en las leucemias agudas linfoblásticas en segunda remisión se ha utilizado con un intento de «superconsolidación».

En la leucemia mielóide crónica, debido a su tendencia hacia una transformación aguda, la única esperanza del autotrasplante radica en volver a inducir un estado de fase crónica.

En los linfomas la indicación y la estrategia va a depender del tipo histopatológico, de la sensibilidad a la quimioterapia y de la invasión de la médula ósea.

En los tumores sólidos, tipo Ewing, microcítico de pulmón, cáncer inflamatorio de mama, neuroblastoma, carcinoma de ovario o meduloblastoma. La finalidad del autotrasplante estriba en erradicar el tumor con quimioterapia supraletal para sustituir a continuación la médula ósea.

¿Cuál es la situación actual y las perspectivas del trasplante de médula ósea autóloga?

Actualmente podemos decir que la complejidad tecnológica de la criopreservación de la médula ósea está completamente superada y que la técnica se encuentra bien estandarizada. Sin embargo, los resultados clínicos no son brillantes, siendo muchas las ocasiones en que son paliativos y, por lo tanto, lejos de la máxima aspiración en el tratamiento oncológico, cual es el curar el tumor.

Las perspectivas son extraordinariamente estimulantes y plenas de optimismo en su eficacia. Tres directrices me parecen fundamentales:

- a) Tratamiento «in vitro» de la médula ósea parcialmente contaminada mediante métodos físicos (fraccionamiento celular, separación celular mediante gradiente discontinuo de albúmina), métodos inmunológicos (heteroantisueros o anticuerpos monoclonales) y métodos farmacológicos (4-hidroperoxidociclofosfamida, deoxicoformomicin), que intentarán eliminar las células tumorales.
- b) Aplicar pautas de quimioterapia más selectivas para cada tumor, a las que será necesario incorporar fármacos con acción antitumoral eficaz y, aunque con acción tóxica sobre la médula ósea, respetando el resto de órganos y sistemas.
- c) Por último, e integrado con los puntos anteriores, cada tumor, en función de las posibilidades terapéuticas, requerirá una estrategia que comprenda el momento de extracción de la médula ósea, su tratamiento in vitro en caso necesario, tipo y momento de aplicación de la quimiorradioterapia, momento del injerto autólogo y tratamiento subsiguiente.

Este es el reto que tiene delante de sí el trasplante de médula ósea autóloga. El trasplante alógeno luchará por conocer y controlar todos los fenómenos que

derivan de las incompatibilidades de los sistemas inmunológicos del donante y del receptor. Estos dos sistemas, lejos de interferirse, cumplen por la misma finalidad; erradicar el cáncer.

He querido al estructurar estas líneas, que su contenido exprese algo más que el cumplimiento de un acto académico. La educación, la metodología de investigación clínica y la asistencia no pueden fraccionarse en el ámbito de la Universidad. El permanente estímulo intelectual se genera por la integración de estas tres actividades y la Oncología moderna representa uno de sus ejemplos más expresivos.

El cáncer es y seguirá siendo el gran objetivo de esta y de las próximas generaciones. Nuestros antepasados no resolvieron el problema, pero le hicieron perder su carácter monolítico y desalentador. Ante cada problema y en cada situación se abren nuevas vías en donde se conjugan el estímulo intelectual, el placer de la experimentación y la iniciación del gesto terapéutico. El Hospital no tiene como única misión poner a disposición de los enfermos la medicina de hoy, debe también preparar la medicina de mañana.

El trayecto a recorrer para la erradicación del cáncer va a ser difícil, pero la esperanza, al igual que sucede con los enfermos, anima al médico y a su acción.

En una ciudad sometida al terror de la peste, Camús nos aporta el diálogo entre dos hombres de buena voluntad que llegan a una conclusión modesta, pero en la que reside la gran fuerza del hombre para triunfar ante las dificultades: «C'est une idée — dijo Cottard — mais ça ne servira à rien. La peste est trop forte...» «nous le saurons — dijo Tarrou — sur le ton de la patience, quand nous aurons tout essayé».

He dicho.

BIBLIOGRAFIA

- ALLEN, H.; BROOKS, R.; JONES, S. E., y col.: «Aduvunt treatment for stage II (nodepositive) breast cancer with adriamycin-cyclophosphamide (AC) + radiotherapy (XRT)». En *Aduvunt therapy of cancer III. SALMON, S. E.; JONES, S. E. ed., p. 453. Grune y Stratton, New York, 1981.*
- AL-SARRAF, M.; DRELICHMAN, A.; JACOBS, J., y col.: «Aduvunt chemotherapy with cis-platinum, oncovin and bleomycin followed by surgery and/or radiotherapy in patients with advanced previously untreated head and neck cancer: final report». En *Aduvunt therapy of cancer III. SALMON, S. E.; JONES, S. E., ed., p. 145. Grune y Stratton, New York, 1981.*
- ATKINS, H.: «Conduct of a controlled clinical trial». *Br. Med. J.*, 2:377, 1966.
- BERNARD, J.: *Le sang des hommes*. Ed. Buchet/Chastel. París, 1981.
- BERNARD, J.: «Vers de nouveaux traitements des leucémies aigües». *Now. Rev. Fr. Hematol.*, 24:1, 1982.
- BLOOMFIELD, C. D.: «Are single-Institution studies more innovative than group studies?». En *Controversies in Oncology. WIERNIK, P. H. (ed), p. 389. New York, WILEY, 1982.*
- BONADONNA, G.: «L'oncologia médica: definizione, attività, tirocinio». *Tumori*, 59:449, 1973.
- BONADONNA, G.; BRUSAMOLINO E.; VALAGUSSA, P., y col. «Combination chemotherapy as an aduvunt treatment in operable breast cancer». *N. Engl. J. Med.*, 294:405, 1976.
- BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P.; ROSSI, A., y col.: «Are surgical aduvunt trials altering the course of breast cancer?». *Semin. Oncol.* 5:450, 1978.
- BONADONNA, G.; VALAGUSSA, P.: «Dose-response effect of aduvunt chemotherapy in breast cancer». *N. Engl. J. Med.*, 304:10, 1981.
- BROOKS, R. J.; ALLEN, H. J.; SALMON, S. E., y col.: «Aduvunt use of adriamycin and cyclophosphamide in node negative carcinoma of the breast». En *Aduvunt therapy of cancer III. SALMON, S. E.; JONES, S. E., ed., p. 463. Grune y Stratton, New York, 1981.*
- BUZDAR, A. U.; GUTTERMAN, J. U.; BLUMENSCHHEIN, G. R., y col.: «Intensive postoperative chemoinmunotherapy for patients with stage II and stage III breast cancer». *Cancer*, 41:1064, 1978.
- BYAR, D. P.; SIMON, R. M.; FRIEDEWALD, W. T.: «Randomized clinical trials». *N. Engl. J. Med.*, 295:74, 1976.
- CARTER, S. K.: «Clinical Trials in cancer chemotherapy». *Cancer*, 40:544, 1977.
- CARTER, S. K.: «The analysis of aduvunt trials». *Cancer Treat. Rev.*, 5:1, 1978.
- CARTER, S. K.: «Clinical trials in patients with cancer». *N. Engl. J. Med.*, 306:1105, 1982.
- CHALMER, T. C.; BLOCK, J. B.; LEE, S.: «Controlled studies in clinical cancer research». *N. Engl. J. Med.*, 287:75, 1972.
- DENOIX, P.: «The organization of cancer treatment». En *New Trends in the treatment of cancer p. 18. Springer-Verlag, Berlin, 1967.*
- DENOIX, P.: «*Le maladie cancéreuse*». *Bailliere ed. Paris 1968.*
- DE VITA, V. T.; YOUNG, T. C.; CANELLIS, G. P.: «Combination versus single agent chemotherapy: a review of the basis for selection of drug treatment of cancer». *Cancer* 35:98, 1975.

DE VITA, V. T.: «The evolution of therapeutic research in cancer». *N. Engl. J. Med.*, 298:907, 1978.

DE VITA, V. T.; OLIVEIRO, V. T.; MUGGIA, F. M., y col.: «The drug development and clinical trials program of the Division of cancer treatment, National Cancer Institute». *Cancer Clin. Trials*, 2:195, 1979.

DE VITA, Jr. V.; HENNEY, J. E.; HUBBARD, S. M.: «Estimation of the numerical and economic impact of chemotherapy in the treatment of cancer. En. cancer, Achievements, Challenges and Prospects for the 1980-s. BURCHENAL, J. H.; OETTGEN, H. F., (ed.), p. 859. *Grune Stratton, New York*, 1980.

DE VITA, Jr. V.: «Principles of Chemotherapy». En *Cancer, Principles and practice of Oncology. De VITA V.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A. (ed.), p. 132. Philadelphia, Lippincott, J. B.*, 1982.

DICKE, K. A.; VELLEKOOP, L.; SPITZER, G., y col.: «Autologous bone marrow transplantation in neoplasia». En *Biology of bone marrow transplantation. GALE, R. P.; FOX, C. F., ed., p. 159. Academic Press, New York*, 1980.

DURANT, J. R.: «The Cooperative Group Method of Cancer Research». En *Controversies in Oncology. WIERNIK, P. H. (ed.), p. 373. New York. WILEY*, 1982.

EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP: «Participation of community hospitals in clinical trials: analysis of five years of experience in the Eastern Cooperative Oncology Group». *N. Engl. J. Med.* 306:1076, 1982.

ESTAPE, J.: «La coordinación oncológica en el Hospital General». *Hospital* 80.10:43, 1976.

ESTAPE, J.: «Oncología Médica: una nueva especialidad». *Medicine. Primera serie: p. 2489, 1977.*

FEFFER, A.: «The biological response modifiers (BRM) program of the National Cancer Institute. *Cancer Treat. Rev.* 7:235, 1980.

FEFFER, A.; CHEVER, M. A.; GREENBERG, Ph. J., y col.: «Treatment of chronic granulocytic leukemia with chemoradiotherapy and transplantation of marrow from identical twins». *N. Engl. J. Med.*, 306:63, 1982.

FISHER, B.: «Adjuvant chemotherapy in the primary management of breast cancer». *Med. Clin. N. Am.* 61:953, 1977.

FISHER, B.; CARBONE, P.; ECONOMOU, S. G., y col.: «L-Phenylalanine mustard (L-PAN) in the management of primary breast cancer. A report of early findings». *N. Engl. J. Med.*, 292:117, 1975.

FISHER, B.; REDMOND, C.; BROWN, A., y col.: «Treatment of primary breast cancer with chemotherapy and tamoxifen». *N. Engl. J. Med.*, 305:1, 1981.

FISHER, B.; HANLON, J. T.; LINTA, J.; FISHER, E. R.: «Natural history of breast cancer: a brief overview». En *Immunotherapy of Cancer: Present Status of trials in man. TERRY, W. D.; WINDHORST, D., ed., p. 621. Raven Press, New York*, 1978.

«Formazione e ruolo dell'oncologo medico nelle attuali strutture Sanitarie pubbliche». *Atti della Conferenza Organizzativa Latina*, 1981.

FREIREICH, E. J.: «Oncology». *J. Am. Med. Assoc.* 243:2199, 1980.

GARCIA BALLESTER, L.: «Comunicación personal», 1970.

GARCIA CONDE BRU, J.: «Concepto, métodos y fuentes en Medicina Interna y Hematología. Memoria a Oposiciones a la Agregación de Medicina Interna (Hematología) de la Facultad de Medicina de Valladolid». 1971.

GEHAN, E. A.: «The determination of the number of patients required in a

preliminary and follow-up trial of a new chemotherapeutic agent». *Chronic Dis.* 13:346, 1961.

GEHAN, E. A.; FREIREICH, E. J.: «Cancer Clinical Trials. A rational basis for use of historical controls». *Seminars Oncol.* 8:430, 1981.

GEHAN, E. A.; SCHENNEIDERMAN, M. A.: «Experimental design of clinical Trials». En *Cancer Medicine. HOLLAND, J. F.; FREI III E. (ed.), p. 531. Philadelphia. Lea and Febiger*, 1982.

GLATSTEIN, E.: «Radiation therapy as an adjuvant in cancer treatment». En *Adjuvant therapy of cancer III. SALMON, S. E.; JONES, S. E., ed., p. 45. Grune y Stratton, New York*, 1981.

GORIN, N. C.; HERVE, P.; PHILIP, T.: «High dose therapy and autologous bone marrow transplantation in France». En *Bone marrow transplantation in Europe II. p. 42. Excerpta Medica, ed., Amsterdam*, 1981.

HERVE, P.; ROZENBAUM, A.; PLOUVIER, E., y col.: «Autologous stem cell transplantation. Actual conclusions and unresolved problems». En *Bone marrow transplantation in Europe II. p. 51. Excerpta Medica, ed. Amsterdam*, 1981.

HERZIG, G. P.: «Autologous marrow transplantation in cancer therapy. En *Progress in Hematology Vol. XII. BROWN, E. B., ed., p. 1. Grune y Stratton, ed. New York*, 1981.

HILL, A. B.: «Medical ethics and controlled clinical trials». *Br. Med. J.*; 1:1043, 1963.

JONES, S. E.; MOON, T.; DAVIS, S., y col.: «Comparative analysis of selected breast cancer adjuvant trials in relation to the natural history data base (NHDB)». En *Adjuvant Therapy of Cancer III. SALMON, S. E.; JONES, S. E., ed., p. 483. Grune y Stratton, New York*, 1981.

KARDINAL, C. G.; YARBRO, J. W.: «A conceptual History of Cancer». *Sem. Oncol.*, 6:396, 1979.

KENNEDY, B.: «Oncology in Medicine». *Ann. Int. Med.*, 73:637, 1970.

KENNEDY, B.; CALABRESI, P.; CARBONE, P.: «Training program in Medical Oncology». *Ann. Int. Med.*, 78:127, 1973.

LIPSET, M. B.: «Postoperative radiation for women with cancer of the breast and positive axillary lymph nodes. Should it continue?». *N. Engl. J. Med.*, 304:112, 1981.

LIVINGSTON, R. B.; CARTER, S. K.: «Experimental design and clinical trials: clinical perspectives». En *Principles of Cancer Treatment. CARTER, S. K.; GLATSTEIN, E.; LIVINGSTON, R. B., (ed.), p. 34. New York. Mc. Graw-Hill*, 1982.

MARTIN, D. S.: «The scientific basis for adjuvant chemotherapy». *Cancer Treat. Rev.*, 8:169, 1981.

MATHE, G.: «Le rôle de l'intermiste en cancérologie clinique. Le nécessaire service de médecine cancérologique interne dans le C.H.U.». *Nouv. Press. Med.*, 1:2085, 1972.

MATHE, G.; FLORENTIN, I.; BRULLEY-ROSSET, M., y col.: «Systemic immunotherapy of cancer minimal residual disease: clinical status and new experimental data approaches». En *Adjuvant therapy of cancer II. SALMON, S. E.; JONES, S. E., ed., p. 79. Grune y Stratton, New York*, 1979.

MONFARDINI, S.: «L'oncologia médica degli anni 80: bilancio e prospettive». *Arg. Oncol.*, 3:1, 1982.

MOON, T. E.; JONES, S. E.; DAVIS, S. L., y col.: «Development of a natural history date base for breast cancer». En *Adjuvant Therapy of Cancer III.*

SALMON, S. E.; JONES, S. E.; ed. p. 471. *Grune y Stratton*. New York, 1981.

MUGGIA, F. M.: «Clinical trials in cancer: General concepts and methodologies». *Cancer Clin. Trials*, 1:139, 1978.

MUGGIA, F. M.; CARTER, S. K.; MACDONALD, J. S.: «The Cancer Therapy evaluation program of the National Cancer Institute». *Seminars Oncol.*, 8:394, 1981.

NEIMAN, P. E.; NEYERS, J. D.; MEDEIROS, E.; McDougall, J. K.; THOMAS, E. D.: «Interstitial Pneumonia following marrow transplantation for leukemia and aplastic anemia». En *Biology of bone marrow transplantation*. GALE, R. P.; FOX, C. P., ed., p. 75. Academic Press. New York, 1980.

OVEJERA, A. A.; HOUCHENS, D. P.: «Human tumor xenografts in athymic nude mice as a preclinical screen for anticancer agents». *Seminars Oncol.* 8:386, 1981.

PRENTICE, H. G.: «Bone marrow transplantation». En *Recent advances in Medicine*, p. 235. DOWSON, A. M.; COMPTON, N., ed. Churchill Livingstone. London, 1981.

RAMSAY, N. K.; KERSEY, J. H.; ROBISON, L. L., y col.: «A randomized study of the prevention of acute graft-versus-host disease». *N. Engl. J. Med.* 306:392, 1982.

RITZ, J.; SCHLOSSMAN, S. F.: «Utilization of monoclonal antibodies in the treatment of leukemia and lymphoma». *Blood* 59:1, 1982.

RITZ, J.; SALLAN, S. E.; BAST, R. C., y col.: «Autologous bone-marrow transplantation in CALLA-positive acute lymphoblastic leukemia after in-vitro treatment with J5 monoclonal antibody and complement». *Lancet* II:60, 1982.

ROZMAN, C.: «Reflexiones sobre la Medicina Interna en la Universidad». *Med. Clin.*, 76:193, 1981.

SANTOS, G. W.; TUTSCHKA, P. J.: «Prevention and treatment of graft-versus-host disease in man». En *Biology of bone marrow transplantation*. GALE, R. P.; FOX, C. F., ed., p. 49. Academic Press. New York, 1980.

SARACCI, R.: «Presupposti etici ed epidemiologici per la sperimentazione clinica». *Chemiol. Oncol.*, 4:242, 1980.

SCHABEL, F. M. Jr.: «Concepts for systemic treatment of micrometastases». *Cancer*, 35:15, 1975.

SCHABEL, F. M.; GRISWOLD, D. P.; CORBETT, T. H., y col.: «Recent studies with surgical adjuvant chemotherapy or immunotherapy of metastatic solid tumors of mice». En *Adjuvant therapy of cancer II*. SALMON, S. E.; JONES, S. E., ed., p. 3. *Grune y Stratton*. New York, 1979.

SCHENNEIDERMAN, M. A.: The proper size of a clinical trial: «Grandma's strudel method». *J. New Drugs*, 4:1, 1964.

SIMON, R. M.: «Design and conduct of clinical trials». En *Principles and practice of Oncology*. De VITA, V.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S. A., (ed.), p. 198. Philadelphia. Lippincott, J. B., 1982.

SKIPPER, H. E.: «Adjuvant chemotherapy». *Cancer*, 41:936, 1978.

SKIPPER, H. E.: «Historic milestones in cancer biology: a few that are important in cancer treatments». *Semin. Oncol.*, 6:506, 1979.

STAQUET, M.; SYLVESTER, R.; JASMIN, C.: «Guidelines for the preparation of E.O.R.T.C. cancer clinical trial protocols». *Europ. J. Cancer*, 16:871, 1980.

STORB, R.; THOMAS, E. D.; BUCKNER, C. D., y col.: «Marrow transplantation in 30 untransfused patients with severe aplastic anemia». *Ann. Int. Med.* 92:30, 1980.

STORB, R.; ATKINSON, K.; LUM, L. G., y col.: «Graft-versus-host-disease, immunologic reconstitution and graft-host tolerance in marrow graft recipients». En *Cancer Achievements, Challenges and Prospects for the 1980s*. BURCHENAL, J. H.; OETTGEN, H. F., ed., p. 639. *Grune y Stratton*. New York, 1980.

STORB, R.; WEIDEN, P. L.: «Transfusion problems associated with transplantation». *Sem. Hematol.* 18:163, 1981.

SYLVESTER, R. J.: «Randomized Clinical Trials versus Historical control Studies». *Chemiol. Oncol.*, 4:245, 1980.

SYLVESTER, R. J.; PINEDO, H. M.; DE PAUW, y col.: «Quality of institutional participation in multicenter clinical trials». *N. Engl. J. Med.*, 305:852, 1981.

TAGNON, H. J.: «Training in Medical Oncology». *Z. Krebsforsch.* 92:119, 1978.

THOMAS, E. D.; STORB, R.; CLIFT, R. A., y col.: «Bone marrow transplantation». *N. Engl. J. Med.*, 292:832, 1975.

THOMAS, E. D.: «Bone marrow transplantation». En *Cancer, Achievements, Challenges and Prospects for the 1980s*. BURCHENAL, J. H.; OETTGEN, H. F., ed., p. 625. *Grune y Stratton*. New York, 1980.

VALAGUSSA, P.: «Studi clinici controllati: Filosofia di un ingranaggio». *Arg. Oncol.*, 1:27, 1980.

VALAGUSSA, P.: «Il disegno dello studio nei protocolli di trattamento aggiuntivo». *Chemiol. Oncol.* 4:250, 1980.

VALAGUSSA, P.; DI FRONZO, G.; BIGNAMI, P., y col.: «Prognostic importance of estrogen receptors to select node negative patients for adjuvant chemotherapy». En *Adjuvant therapy of cancer III*. SALMON, S. E.; JONES, S. E., ed., p. 329. *Grune y Stratton*. New York, 1981.

VERONESI, U.: «Oncology teaching in Medical Schools». *Tumori*, 63:119, 1977.

VERONESI, U.: «Cosa si è ottenuto dagli studi controllati: il punto di vista del clinico». *Chemiol. Oncol.*, 4:308, 1980.

VERONESI, U.; SACCOZZI, R.; DEL VECCHIO, M., y col.: «Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy in patients with small cancer of the breast». *N. Engl. J. Med.*, 305:6, 1981.

WEIDEN, P. L.; FLOURNOY, N.; THOMAS, E. D., y col.: «Antileukemic effect of graft-versus-host-disease in human recipients of allogeneic marrow grafts». *N. Engl. J. Med.*, 300:1068, 1977.

WEISS, R. B.; DE VITA, V. T.: «Multimodal primary cancer treatment (adjuvant chemotherapy): current results and future prospects». *Ann. Int. Med.*, 91:251, 1979.

WILLIAMS, C. J.; CARTER, S. K.: «Management of trials in the development of cancer chemotherapy». *Br. J. Cancer*, 37:434, 1978.

ZUBROD, C. G.: «Historic milestones in curative chemotherapy». *Sem. Oncol.*, 6:490, 1979.

* Presidencia del Gobierno. Real Decreto 2015/1978 de 15 de julio por el que se regula la obtención de títulos de especialidades Médicas. B.O.E. 29 de agosto 1978.

* Ministerio de Universidades e Investigación. Orden de 23 de abril de 1980 sobre adecuación de la denominación de las plazas de Profesores de las Facultades de Medicina a la estructura hospitalaria. B.O.E. 27 de junio de 1980.

DISCURSO DE CONTESTACIÓN

POR EL

**EXCMO. SR. DR. FCO. GARCÍA-CONDE
GÓMEZ**

ACADÉMICO DE NÚMERO

EXCMAS. E ILMAS. AUTORIDADES,
EXCMOS. E ILMOS. ACADEMICOS
SEÑORAS Y SEÑORES

Hay en la vida de un hombre situaciones peculiares que inducirían a un tratamiento singular. Sin embargo, debemos huir de esta tentación, donde lo normativo es lo habitual. Por todo ello, cumpliendo el encargo honroso y entrañable que nuestra Corporación me ha confiado, debo destacar aquí la síntesis biográfica de nuestro nuevo compañero, el eco que su discurso nos deja y el esperanzado augurio de su presencia entre nosotros.

En octubre de 1964, el doctor García-Conde Brú, que ha culminado su carrera en nuestra querida Universidad con el Premio Extraordinario de la Licenciatura, inicia el desarrollo de su formación de posgraduado fuera de España. Se inicia aquélla, en la vieja Universidad de Bolonia, como Becario del Colegio Albornoziano, tan altamente estimado por nuestra juventud universitaria. En la Facultad de Medicina de la referida ciudad italiana, en la que habían figurado maestros de la Medicina Interna, como Viola y Gasbarrini, trabaja en la Clínica Universitaria al lado del profesor Giulio Sotgiu y va elaborando su tesis doctoral, «Le fasi iniziali dell'Emostasi e dell'Emocagulazione», bajo la dirección del profesor Coccheri, con la cual alcanzaría la calificación de sobresaliente «Cum Laude» y el Premio Ernesto Cavazza, otorgado por la referida Universidad a la mejor tesis doctoral de Medicina Interna.

En 1967, terminada su estancia en Italia y acogido a una Beca otorgada por el Gobierno francés, trabaja con el profesor Soulier en el Centro Nacional de Transfusión de Sangre, y con el profesor Samama en el Servicio de Hematología del Hotel Dieu. El desarrollo de esta formación hematológica, cuya iniciación señalaremos después, muy pronto vinculada a la Oncología, prosigue en Francia durante dos años consecutivos, y más tarde, en la década de los 70, junto a los profesores Bernard y Mathé, y posteriormente en Londres en el King College y en el Hammersmith Hospital, al lado de los profesores Kakkar y Carovsky, y nuevamente en Italia en el «Istituto de Tumori» de Milán, bajo la dirección del profesor Bonadonna. Ya en la década de los 80 contrasta su formación europea en el campo de su particular dedicación en el M. D. Anderson and Cancer Institute, en Houston, en el Servicio del profesor Freireich.

Esta vocación hacia la «Hematología-Oncología», firme y decidida, se había iniciado muy pronto. Durante los tres primeros cursos de su carrera, los veranos habían sido dedicados a la contemplación de los quehaceres básicos en la Facultad de Medicina de Lausanne. En el cuarto curso se dirige a Munich para conocer la actividad clínica en Alemania. Fue un momento decisivo. Con el fin de evitar la actividad especializada, no acude a la Facultad de Medicina, cuya Cátedra de Patología Médica regentaba a la sazón el profesor Bodechtel, cuya alta vinculación a la Neurología parecía poco apropiada para quien debía contemplar en aquel momento una perspectiva más amplia. Por ello, se instala en el «Swabinger Krankenhaus», donde inicia sus actividades como director del Servicio de Medicina Interna el profesor Begemann, discípulo de Heilmeyer y hematólogo eminente como su maestro. Es allí donde brota su vocación, hecha, como todas, de gusto y aptitud, hacia la Hematología.

No es fácil desviar el destino, pero es obligado justificar situaciones. Es un momento en el cual los internistas españoles vivíamos aún una contemplación muy universal del quehacer de la Medicina Interna, apoyados en unos medios fundamentalmente clínicos y en una jerarquización del pensamiento fisiopatológico. El crecimiento de los medios instrumentales y el enriquecimiento de las posibilidades terapéuticas daban origen a una subespecialización que comenzaba a imponerse e iba a crear una realidad a la cual sería cada vez más difícil sustraerse. La Medicina interna sigue siendo el marco y el estilo que imprimen carácter, pero hay que dominar con perfección una subespecialidad, que permita conocer las técnicas concretas en lo asistencial, y enriquezca el saber, finalidad de la investigación, sin olvidar la capacidad de conexión del pensamiento, que hagan más útil nuestro servicio al hombre y a la sociedad que lo integra.

Al recordar todos estos acontecimientos, referidos a la biografía del doctor García-Conde Brú, nos acercamos de nuevo a ellos, y al hacerlo, como decía Pérez de Ayala, los hemos puesto de nuevo en contacto con nuestro corazón.

En 1971, el nuevo académico obtiene por oposición la plaza de profesor agregado de Medicina Interna (Hematología), que va a desempeñar en la Facultad de Medicina de Valladolid. Con anterioridad, y por el mismo procedimiento, había ingresado en la Universidad valenciana, como profesor adjunto, y en la Beneficencia Provincial como médico adjunto del Servicio de Medicina Interna de nuestro Hospital General.

Un año después, en Concurso de Méritos, obtiene la Cátedra de Patología General y Propedéutica Clínica de la Facultad de Medicina de Santiago de Compostela, pasando posteriormente a la misma en la Universidad de Santander, Cátedra que regenta actualmente en nuestra Universidad.

Fruto de estas actividades es su labor como conferenciante y publicista, 70 trabajos originales y su intervención en cinco tratados de Medicina, así como su asistencia a Congresos Nacionales y Extranjeros, tanto de Medicina Interna como a aquellos de su particular dedicación. Nuestra Academia le otorgó en 1969 su Premio Anual y el Título de Académico correspondiente.

Quiero destacar su servicio a la Universidad en cargos académicos, deber y honor para todo universitario: vicerrector de Investigación en la Universidad de Santander, decano por elección de la Facultad de Medicina de esta Universidad, subdirector general de Especialidades en el Ministerio de Universidades e Investigación, y asesor-colaborador del secretario de Estado de Universidades hasta el pasado año. Son actividades todas ellas vividas desde una perspectiva docente y al servicio de la Universidad. Los puestos de gobierno no pueden ni deben ser

actividades burocráticas, desarraigadas de la labor docente-investigadora, motor de toda acción universitaria.

El discurso del doctor García-Conde Brú, «La Oncología Médica: Formación Métodos y Estrategia terapéutica», despierta, como todo lo referido a los tumores malignos, un gran interés. La inquietud sobre la naturaleza de aquéllos y su malignidad evoluitiva avivan la curiosidad de todos los hombres de ciencia, y también la ansiedad de los enfermos y de cuantos les rodean. Por ello, nunca es suficiente la prudence al enjuiciar los hechos etiológicos y los remedios, tantas veces milagrosos, y tampoco es buena la actitud derrotista que tiende a despreciar lo nuevo, albergándose en lo clásico, que en este caso no es más que un punto de partida, con conclusiones tantas veces erróneas y, por tanto, inoperantes.

El criterio establecido en el momento actual, para interpretar la carcinogénesis, se apoya en la existencia de un factor hereditario, el oncogen, ya establecido en 1970 por Weinberg y por Wigler, al que los investigadores españoles Barbacid y cols. han proporcionado un considerable impulso al clonar, al aislar, esta unidad genética en las estructuras celulares de un cáncer de vejiga femenino, plenamente evolucionado. Este oncogen procedería de un precursor, el protooncogen, activado a oncogen por un factor exógeno. Recuérdese el valor de los hidrocarburos aromáticos, benzopireno concretamente, en el cáncer pulmonar, del cloruro de vinilo y del virus B de la hepatitis en el carcinoma hepático y en los angiosarcomas de este órgano, del asbesto en el cáncer pleural, y de las aminas aromáticas en diversos procesos tumorales, experimentales y humanos. Esta acción se ejercería directamente y más bien a través de elementos derivados de su transformación intraorgánica, así como a metabolitos endógenos, todos los cuales desarrollarían la acción mutante que conduce al nacimiento del gen carcinógeno. La esencia de esta transformación se debería en el oncogen T_{24} a la posición de una base timidínica en el lugar de la guanosina. En estas circunstancias, aparecería en la proteína P_{21} un aminoácido distinto a los que integran su estructura. Al parecer, esta proteína estaría encargada de instrumentar en la célula una capacidad para su diferenciación, conduciendo, al desestructurarse, a una desdiferenciación celular, y con ella, a un crecimiento lujurioso, esencia de la formación tumoral. En su intimidad el fallo estaría en el codon que en el mRNA establece la codificación para la estructuración y ordenación de los ácidos aminados, al acoplarse a los ribosomas.

Por otra parte, y en cuanto a este problema se refiere, los estudios de Vollemweiden y cols., llevados a cabo en el Hospital Universitario de Zurich, han demostrado que un 5,8% de los pacientes transplantados y sometidos por ellos a una terapéutica inmunosupresora, presentan procesos tumorales singularmente cutáneos y hemoblastósicos. La importancia de los genes en el desarrollo de los fenómenos inmunológicos se ha puesto también de manifiesto, al clonar, Tabatsugu Taniguchi, el soporte genético de la interleukina-2, cuyo papel es decisivo en los fenómenos inmunitarios. Creo que plantear la investigación en estos niveles genéticos, que interrelacionan carcinogénesis e inmunidad tendría, al menos, un interés esclarecedor.

Con técnicas de singular valor para la objetivación de estos fenómenos, Barbacid y sus cols. han dado un notable avance al conocimiento de la génesis carcinogénica. En estos mismos años, los estudios realizados en el Hospital Pediátrico de Los Angeles por Sparkes y cols. han precisado que el origen del retinoblastoma bilateral, cuya naturaleza hereditaria ya era conocida, se apoya en el fallo de un gen en el cromosoma 13.

Si Claudio Bernard hubiera conocido estos resultados, habría encontrado en

ellos «nuevos hechos químicos, pero no la sustantividad causal». Hechos plantea-dos desde una doctrina general de la carcinogénesis habían llevado a Virchow, en 1858, a establecer una dependencia de los tumores malignos en atención a factores constitucionales o hereditarios, y a irritaciones exógenas. Posteriormente, Lamerton, en 1964, al ocuparse de la carcinogénesis por radiaciones, insistió sobre el carácter multifactorial de la génesis de los tumores malignos. Por otra parte, Foulds, en sus magníficos trabajos de 1960-65, señaló el carácter multifásico del cáncer; es decir, la faseológica adquisición de sus caracteres morfológicos celulares, razón por la cual comprendemos la inquietud que a Barbacid y cols. produce el momento evolutivo en el cual surge el oncogen, incógnita que, al ser imposible en el hombre, van a intentar despejar en la experimentación animal.

Estamos ante hechos importantes, pero todavía distantes de la solución del problema, que estriba en descubrir su intimidad y no en el apoyo objetivo de doctrinas generales. No debemos olvidar lo acontecido con «spiriochetera neoplás-tica» de Fiebiger, que le valió el Premio Nobel en 1926, al haber hallado la etiología cancerosa, y el olvido posterior.

El gran poeta Pierre Emmanuel decía: «Me encuentro iluminado antes de comprender». Sí, pero la iluminación debe ser considerada algo distinto del deslumbramiento.

En cuanto al control terapéutico de las neoplasias malignas, los éxitos alcanza-dos en estos últimos años han sido extraordinarios y más alentadores que los contenidos en el humanismo de Osler, cuando afirmaba que el tratamiento de los procesos cancerosos se iniciaba con la efusividad al dar la mano al enfermo. Sin embargo, sólo con esta actitud, necesaria y eficaz, al menos para el consuelo de nuestros pacientes, no se hubieran conseguido esos brillantes resultados que acaba de destacar Luthel W. Brady, de la Universidad de Filadelfia, al poner de mani-fiesto cómo de los 840.000 nuevos pacientes neoplásicos malignos que se esperan para el año actual en los EE. UU., al menos un 40% curarán, cifra altamente significativa de la eficacia de los medios terapéuticos, aun descontando la posible curación espontánea muy bien estudiada por Eyrerson y cols. en 1966. Ello es el resultado de un diagnóstico establecido con la mayor precocidad, como señalaba hace muy poco en nuestra Corporación el malogrado profesor Fischer, apoyado en una organización nacional, establecida pensando en sus fines y no en los intereses de quienes la estructuran, y en una terapéutica quirúrgica, física y farmacológica, sinérgica, alternativa u opiativa, destinada a la eliminación o destrucción de los tumores malignos, terapéutica farmacológica que arrastra en tantos casos a estruc-turas orgánicas normales, dañando singularmente las inmunógenas, cuya dependen-cia con la carcinogénesis es objeto actualmente de muchas inquietudes.

Las asociaciones medicamentosas antineoplásicas, integradas por fármacos diversos, y en ocasiones por siglas alucinantes, nos ponen de manifiesto, al lado de eficacias limitadas, tanteos empíricos en su elección, permitiéndome citar sólo una de las últimamente empleadas, la preconizada por Togni (*) en el cáncer colo-rec-tal avanzado, metil-CC-NU, 5-FU, VCR, y Estreptoizotocina, trabajo que integra además todas las asociaciones antineoplásicas aconsejadas entre 1976-81, desde McDonald y Backer hasta Budmann.

El pragmatismo terapéutico crecerá con el saber y creemos que no está muy lejano el momento en el cual los oncólogos puedan alcanzar aquella situación a la

que se refería el canciller Francis Bacon cuando decía: «Tanto podemos, tanto sabemos».

Por todo ello, para alcanzar la meta después de un caminar largo y complejo, ante todo por la ansiedad de la sociedad, para su consecución, nos parecen adecuados la formación, el método y la estrategia de los que acaba de hablarlos nuestro nuevo compañero, que superarán la fase de las tácticas, en la que se encuentra sumido el tratamiento de los procesos malignos de origen neoplásico.

Yo abro mi esperanza a que él alcance aquello que se propone, y consiga, como dijo el poeta, «tomar medida del secreto humano». Las palabras con las que evoca a Camus revelan en él tenacidad, y no hay tenacidad sin entusiasmo, el cual, envuelto en el criterio que supone la experiencia y con el juicio que nace de la observación, libre y medida, de los acontecimientos, constituyen el camino que conduce a la verdad.

Creo que todos nos alegramos, y yo no soy el último, al contemplar una juventud esforzada y plétorica de entusiasmo. Como el poeta José Martí, en los últimos años de su vida, concretaba en Julián del Casal la impresión que le producía la juventud de América española, podemos decir: «está ya en flor la gente nueva que pide peso a la prosa y condición al verso».

He dicho.

(*) Togni, P., et als., 1982: «L'association CC-NU, 5-FU, VCR et streptoizotocina dans le traitement de l'adénocarcinome colo-rectal avancé». *Sehweir Med. Woelch* 112/1982.

INDICE

Pág.

Discurso del Ilmo. Sr. Dr. D. Javier García-Conde Brú «**La Oncología Médica: Formación, Método y Estrategia Terapéutica**» 3

Capítulo 1.º La Oncología Médica: Fundamentos y proyección de una nueva especialidad 9

- I. La especialización en Medicina 9
- II. Una historia conceptual del cáncer y de la Oncología Médica .. 11
- III. Enseñanza y contenido de la Oncología Médica 20
- IV. Estructura asistencial oncológica 25

Capítulo 2.º El ensayo clínico como base metodológica del tratamiento del cáncer 31

- I. De la síntesis de un fármaco al estudio clínico 31
- II. Los ensayos clínicos: Etapas en la valoración de los fármacos .. 37
- III. El protocolo terapéutico 45
- IV. Dificultades y controversias de los ensayos clínicos 51
- V. La ética en el ensayo clínico 57

Capítulo 3.º Nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer: La terapéutica integrada y el trasplante de médula ósea 61

- I. Terapéutica integrada y tratamiento adyuvante 61
- II. El trasplante de la médula ósea 79

Bibliografía 93

Discurso de contestación al Excmo. Sr. D. Javier García-Conde Gómez. 101