

# Atención e investigaciones de la salud: Ensayos clínicos en la radioterapia del cáncer

*Por medio de sus programas de sanidad, el OIEA ha emprendido estudios clínicos cooperativos destinados a mejorar los resultados del tratamiento del cáncer*

por Jordanka  
Mircheva

**E**n todos los países del mundo el cáncer ha pasado a ocupar el primer lugar entre los problemas de salud. Después de los accidentes, los tumores malignos son la causa principal de muertes humanas. Alrededor del 60% de todas las muertes por cáncer ocurren entre personas mayores de 55 años.

A primera vista, parece indudable que la edad constituye el factor más importante para contraer cáncer. Esto es así sencillamente porque a medida que la persona envejece se hace más larga su exposición a los agentes que de forma directa o indirecta aumentan el riesgo de desarrollar un cáncer clínico.

**El problema creciente del cáncer.** Además, se prevé una agudización del problema del cáncer en todo el mundo por la sencilla razón de que hay más personas y éstas viven más. En realidad, de acuerdo con los cálculos estadísticos es posible que el número de pacientes de cáncer se duplique en los próximos 20 años debido tan sólo al envejecimiento de la población.

Además de la perspectiva de muerte, del dolor difícil de aliviar y del trauma psicológico, esta larga enfermedad y sus efectos debilitadores crónicos imponen una pesada carga económica a los pacientes y a la sociedad en general.

**Costo ascendente.** La cura del cáncer es costosa y su agudización aumentará la presión sobre los programas nacionales de seguridad social, que ya enfrentan serias dificultades en muchos países. Por lo tanto, desde el punto de vista estratégico resulta imperativo adoptar de inmediato medidas más decisivas para reducir la incidencia del cáncer y sus tasas de mortalidad.

**Prevención del cáncer.** La prevención total del cáncer debe ser el objetivo definitivo. Existen determinadas formas de cáncer que pueden evitarse si se limita la exposición a los carcinógenos y a los factores de riesgo relacionados con el modo de vida, la ocupación o el medio ambiente. Sin embargo, es evidente que la puesta en práctica de cualquier plan tentativo de prevención del cáncer evitando el contacto con carcinógenos dista de ser sencilla. Sería poco realista esperar un alto grado de éxito si se tiene

en cuenta que no es probable que la carcinogénesis (el proceso de iniciación, inducción y promoción del cáncer) esté vinculada a una causa universal. En la actualidad ya se han identificado más de 60 factores o exposiciones carcinogénicas como causas del cáncer humano. La mayoría están muy difundidos y entre ellos figuran productos químicos, las radiaciones ionizantes y no ionizantes, determinados parásitos y los virus. Sin embargo, no existen pruebas convincentes de que ya se hayan identificado todos los agentes carcinógenos más importantes. De hecho, aún se desconocen las causas de algunos de los procesos malignos humanos más comunes. Así pues, con respecto a la prevención del cáncer, salvo el hábito de fumar no parece existir ningún otro factor cuya prevención podría reducir significativamente el problema general del cáncer de inmediato.

**Educación y exámenes colectivos para detectar el cáncer.** La educación del público y los exámenes colectivos en busca del cáncer revisten una importancia enorme para la detección de los tumores malignos en sus primeras fases y, en consecuencia, ayudan a alcanzar mejores resultados terapéuticos. Este método se ha recomendado con insistencia y se ha aplicado en la gran mayoría de los países adelantados. Sin embargo, aún no ha propiciado ningún cambio apreciable en las tasas de morbilidad y mortalidad del cáncer.

**Métodos terapéuticos mejorados.** Es importante que las necesidades en el terreno clínico hayan impulsado vigorosamente las investigaciones fundamentales y aplicadas, pues gracias a ello se han introducido conceptos y agentes nuevos que, a su vez, han permitido mejorar los métodos terapéuticos. No obstante, se afirma que las investigaciones oncológicas actuales no tendrán resultados clínicos de consideración durante los próximos 10 años.

**El arma de la terapia dirigida a fines concretos.** Habida cuenta del problema creciente del cáncer, así como de las limitaciones de su prevención, de los exámenes colectivos y de la educación del público, se hace evidente que en la actualidad el arma más prometedora del arsenal de que se dispone contra el cáncer es la terapia dirigida a la eliminación radical del tumor o al control de su crecimiento. En realidad, el diagnóstico precoz y el tratamiento individualizado inmediato proporcionan a los pacientes de cáncer la mejor oportunidad de sobre-

La Dra. Mircheva es funcionaria de la División de Sanidad Humana del OIEA. Para obtener referencias completas, sírvanse dirigirse a la autora.

vivir a la enfermedad. Cada año que pasa son más los pacientes de cáncer que pueden curarse y los tratamientos se asocian a una morbilidad menor que en el pasado. En los últimos decenios la tasa de curación de los pacientes de cáncer en los países industrializados se ha elevado de forma lenta pero continuada, de aproximadamente 25% (en 1950) a alrededor de 50% (en 1985). Se impone reconocer que ese avance ha sido el resultado no sólo del diagnóstico precoz, sino también del perfeccionamiento gradual de las principales modalidades de tratamiento del cáncer, a saber, la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia.

La cirugía es el método clásico de tratamiento del cáncer. Registra una alta tasa de curación en las etapas tempranas de la enfermedad, cuando puede realizarse la resección adecuada del tumor, incluso a expensas de provocar deformidades anatómicas y quizás incapacidades fisiológicas. Lamentablemente, en la mayoría de los casos el diagnóstico se emite en etapas más avanzadas, cuando las micropropagaciones tumorales y las metástasis regionales o sistémicas existentes limitan el éxito del tratamiento quirúrgico.

### La radioterapia en la gestión del cáncer

En la estrategia de tratamiento contra el cáncer, la radioterapia es la segunda modalidad en importancia después de la cirugía y tiene posibilidades de convertirse en un factor aún más importante. Su principal objetivo es aplicar una dosis precisa de radiación ionizante a dimensiones tumorales definidas a fin de destruir las células cancerosas e inducir un daño mínimo a los tejidos normales circundantes. Además de sus efectos curativos, la radiación desempeña un papel importante como paliativo de la enfermedad, mejorando así la calidad de la vida restante.

En el futuro, la preservación de los órganos en el tratamiento del cáncer cobrará mayor importancia y ello aumentará de manera apreciable el papel de la radioterapia, sobre todo en el caso de pacientes que presenten tumores en la cabeza y el cuello, carcinomas de mama y esófago, sarcomas del tejido blando, carcinomas de recto, ano y vulva y tumores pediátricos.

En los dos últimos decenios se han registrado avances notables en el tratamiento radiológico del cáncer, por lo que la curación es hoy un objetivo terapéutico realista. Se han introducido sistemas de aplicación más precisa, exacta y reproducible de las radiaciones ionizantes, así como, por ejemplo, mejores procedimientos de diagnóstico y de planificación computarizada de tratamientos. Al propio tiempo, se han adquirido importantes conocimientos sobre la física de la radioterapia y una mayor comprensión de los fenómenos de la radiobiología clínica. Estos progresos biológicos y técnicos de la radioterapia del cáncer han dado pie a mejoras sustanciales de las tasas de supervivencia de los pacientes que padecen la enfermedad de Hodgkins, carcinomas cervicales, carcinomas del endometrio, seminomas y carcinomas de la laringe.

Desafortunadamente, aún son frecuentes la recurrencia local y las metástasis distantes en gran parte

de los neoplasmas malignos. La incapacidad de controlar el proceso de la enfermedad con radioterapia se hace muy evidente en los pacientes que se encuentran en etapas avanzadas de tumores malignos de la cabeza y el cuello, el tracto gastrointestinal, el sistema ginecológico, la piel, los huesos, los tejidos blandos, etc.

En consecuencia, se realizan esfuerzos concretos encaminados a mejorar el potencial de la radioterapia en cuanto al control local y regional del cáncer, mediante la investigación y el desarrollo de múltiples estrategias terapéuticas. Se han introducido nuevas técnicas para aplicar la radioterapia convencional y se han complementado con métodos que pueden emplearse para modificar la respuesta de los tumores y los tejidos normales a la radiación. Entre esas técnicas figuran los cambios en la tasa de dosis, el tratamiento con modalidades combinadas incluidos los citostáticos, la sensibilización mediante fármacos o calor, y otras. Ya existen tipos novedosos de radiación que poseen ventajas físicas y biológicas, como los neutrones rápidos, los protones, los iones ligeros y pesados y los piones negativos.

Sin embargo, estos nuevos conceptos y métodos de tratamiento sólo pueden convertirse en armas eficaces contra el cáncer e incorporarse a la práctica clínica ordinaria mediante estudios clínicos minuciosos y profundos.

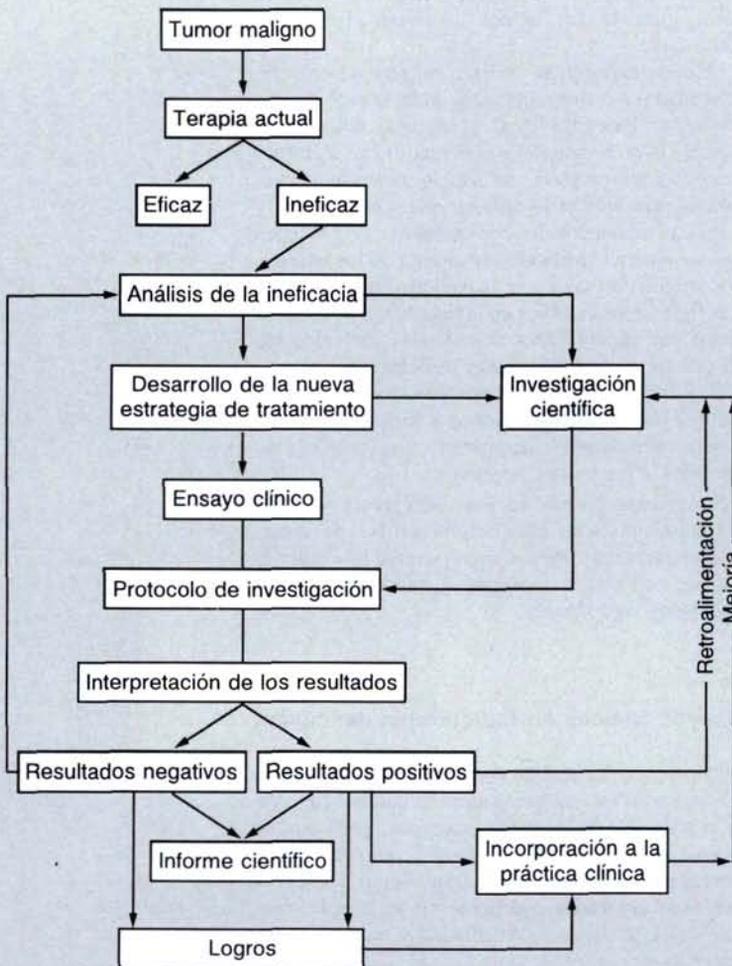
### Ensayos clínicos en radioterapia del cáncer

Con el nivel actual de conocimientos, se dispone de numerosos métodos terapéuticos que pueden ayudar a controlar los tumores malignos, pero que no llegan a erradicarlos. Por lo tanto, como ya se dijo, sólo las nuevas estrategias de tratamiento basadas en conceptos avanzados podrían surtir un efecto inmediato sobre las tasas de morbilidad y mortalidad del cáncer.

Los ensayos clínicos son la metodología más importante (si no la única) a la hora de validar la eficacia de cualquier intervención terapéutica nueva. El ensayo clínico es un fenómeno relativamente reciente en la historia de la práctica médica. Sólo durante los últimos 40 años han tenido lugar ensayos bien realizados. Antes de la era de los ensayos clínicos modernos, las decisiones relativas al tratamiento se basaban en buena medida en la fe y la tradición, el respeto a la autoridad o, sencillamente, la observación anecdótica. Ultimamente se ha registrado un gran aumento del número de ensayos clínicos debido al desarrollo de muchas estrategias de tratamiento nuevas.

La evaluación de una estrategia de tratamiento puede efectuarse mediante el estudio retrospectivo (si ese tratamiento se había ensayado antes) o un ensayo clínico prospectivo. Uno de los grandes inconvenientes del estudio retrospectivo es la existencia de graves sesgos que afectan el análisis y la interpretación de los resultados. Ello se debe con frecuencia a la irregularidad en la selección de los pacientes y los procedimientos del tratamiento, así como a la presencia de numerosos datos y factores que no están avalados por una documentación.

**Aspectos esenciales del proceso de los ensayos clínicos de radioterapia del cáncer**



Son muchos los elementos que intervienen en la realización correcta de un ensayo clínico. Entre los más importantes figura el protocolo de investigación. En él deben definirse los objetivos del ensayo; el tipo de tumor; la etapa de la enfermedad; el programa de tratamiento; los criterios de garantía de calidad; los procedimientos aplicables en caso de toxicidad; los criterios en cuanto a la respuesta; los procedimientos de examen, incluido el examen ético; la creación de centros de datos; la contratación de clínicos y la captación de pacientes; la elegibilidad de los pacientes; los requisitos del consentimiento fundamentado; la obtención de datos; y el análisis estadístico. Entre otros logros del ensayo clínico se cuentan los siguientes: mejores resultados de la radioterapia; mejores índices terapéuticos; transferencia de habilidades y conocimientos; aplicación de la garantía de calidad; mayor competencia clínica y estadística; logros científicos; resultados sin sesgos; y ahorro de tiempo y dinero.

Por el contrario, el punto más fuerte de los ensayos clínicos prospectivos es el hecho de que los objetivos se definen claramente de antemano y los pacientes se seleccionan y reciben tratamiento en consecuencia. También se evalúan los datos de manera uniforme para garantizar que los resultados no muestren sesgos.

**Principio fundamental del ensayo clínico.** El principio fundamental de un ensayo clínico del cáncer es proporcionar a tipos específicos de pacientes el mejor tratamiento conocido, de manera planificada previamente y en condiciones controladas. Así, el ensayo clínico permite llegar a conclusiones fiables que pueden aplicarse después en beneficio de futuros pacientes.

Los ensayos clínicos son éticos sólo si los riesgos previsible se justifican en función de los beneficios previstos para el paciente y la comunidad. Sin embargo, no es ético iniciar un ensayo si no existe la posibilidad de abarcar el número de pacientes preestablecido a fin de garantizar que los resultados sean significativos desde el punto de vista estadístico; es decir, que las conclusiones sean fiables. Son pocas las instituciones que por sí solas pueden contar con casos suficientes durante un período aceptable para determinar con certeza y con significación estadística el valor de un régimen de tratamiento seleccionado.

Esto destaca la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos cooperativos entre varias instituciones (ensayos multicentros) a fin de asegurar la inclusión en el estudio del número requerido de pacientes. La gran mayoría de los ensayos multicentros son realizados por diferentes instituciones nacionales. Desde el punto de vista internacional, la División de Tratamiento de la Organización Europea de Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC) es la única institución que participa en la realización de ensayos clínicos del cáncer en países de la Unión Europea y Suiza. Es interesante observar que de un total de 282 ensayos clínicos del cáncer emprendidos por la EORTC entre 1992 y 1993, sólo 35 se relacionan con la aplicación de radioterapia en el tratamiento del cáncer.

En los análisis periódicos de ensayos clínicos sobre el cáncer publicados por instituciones nacionales o internacionales se indica con frecuencia que si bien el resultado obtenido con los pacientes de cáncer es mejor si reciben tratamiento en un ensayo clínico, sólo una parte (por lo general menos del 10%) de los pacientes disponibles se inscriben en el estudio. El número insuficiente de casos es el principal obstáculo para la culminación satisfactoria de los ensayos, incluidos los ensayos cooperativos multicentros.

La falta de pacientes para los ensayos se debe a la existencia de criterios de exclusión muy estrictos. Por otra parte, responde a la regla principal de elegibilidad para participar en un ensayo clínico, según la cual se debe proporcionar a cada paciente el mejor tratamiento conocido. En los países industrializados, la mayoría de los pacientes de cáncer suelen acudir al médico durante una etapa relativamente temprana de la enfermedad, cuando el mejor tratamiento conocido es la cirugía, ya sea sola o combinada con la radioterapia convencional, la quimioterapia corriente o ambas cosas. Por el contrario, en los países en desarrollo la mayoría de los pacientes acuden al médico en etapas muy avanzadas de la enfermedad, cuando la prognosis es muy deficiente y las posibilidades de mejorar con la aplicación de los métodos clásicos de tratamiento son mínimas. Esto justifica que se analice la posibilidad

de diseñar ensayos clínicos sobre el cáncer en los que participen mancomunadamente equipos médicos de departamentos de radioterapia de países desarrollados y países en desarrollo por igual.

### **Papel actual y potencial del OIEA**

Visto desde esta perspectiva, el OIEA tiene una oportunidad excepcional para ayudar a mejorar el control del cáncer, sobre todo en el mundo en desarrollo. Concretamente, puede actuar como un mecanismo que permita a los países participar en ensayos clínicos de radioterapia del cáncer, y puede ayudar a asegurar la captación del número necesario de pacientes. Es factible conseguir esto creando un grupo internacional de equipos de especialistas en oncología provenientes de centros escogidos de países en desarrollo Miembros del OIEA y equipos experimentados de los países adelantados, que tengan interés en participar en un ensayo clínico así como una formación científica y clínica sólida para ello.

Actualmente existe un mecanismo del OIEA para ese tipo de cooperación, los programas coordinados de investigación (PCI), que pueden utilizarse para fomentar la investigación y ayudar a lograr una transferencia eficaz de los conocimientos, las calificaciones y la conciencia de esta metodología en los países en desarrollo. Así, los resultados tendrían valor para todos los Estados Miembros del OIEA.

La realización y culminación satisfactorias de un ensayo clínico cooperativo en radioterapia del cáncer depende de que el diseño de la estrategia de tratamiento sea adecuado, de la normalización de la selección de pacientes y del cumplimiento uniforme de un conjunto de directrices terapéuticas cuidadosamente definidas. De esa forma, todos los pacientes del estudio recibirán esencialmente el mismo tratamiento cualquiera que sea el centro participante que los inscriba. Por tanto, es preciso que todos los participantes elaboren cuidadosamente y aprueben un protocolo de investigación. En la estructura del protocolo se deben definir con claridad los objetivos del estudio, los criterios para la elección de los pacientes (incluidos los criterios de exclusión), el tipo exacto de tumor maligno y las etapas permisibles de la enfermedad para el estudio, los detalles exactos de los regímenes terapéuticos que han de seguirse, los criterios de evaluación de la garantía de calidad, los criterios de respuesta, los procedimientos aplicables en caso de toxicidad y los métodos estadísticos de evaluación.

El cumplimiento estricto de un protocolo de tratamiento de esta índole, cuidadosamente diseñado y basado en los logros científicos y clínicos más recientes de la oncología, permitirá obtener muchos beneficios. No sólo ayudará a mejorar los resultados de la radioterapia aplicada a tumores seleccionados, sino que también servirá para hacer aún más competentes en esa esfera a las entidades que participen.

**Ensayos clínicos en radioterapia del cáncer realizados con apoyo del OIEA.** Hay varios ensayos clínicos en marcha que reciben apoyo del OIEA mediante los programas coordinados de investigación.

Uno de ellos versa sobre la aplicación de radiosensibilizadores en el tratamiento del cáncer. Su objetivo es mejorar el resultado terapéutico inducido por la radiación en el carcinoma cervical avanzado mediante la introducción de un radiosensibilizador de células hipóxicas en el plan de gestión terapéutica.

Se estima tácitamente que uno de los motivos del fracaso de la radioterapia del cáncer es la existencia de células hipóxicas, que por lo general constituyen alrededor del 20% de los tumores sólidos y son mucho más resistentes a la muerte celular inducida por radiación que las células normales bien oxigenadas. Se ha comprobado que para lograr en células hipóxicas la misma proporción de muerte celular que en células bien oxigenadas se necesita aproximadamente el triple de dosis de radiación.

Aunque aún no se conoce exactamente el grado en que las células hipóxicas impiden la curación de los tumores con radiación, se han realizado esfuerzos concretos por crear fármacos que puedan sensibilizarlas de manera efectiva a la radiación. Así aumenta la probabilidad de que la radioterapia del cáncer logre resultados positivos. El tipo más importante de fármacos de interés clínico es el de los compuestos de nitromidazol, de los cuales el agente más estudiado es el misonidazol (nitromidazol 2).

Desafortunadamente, la evaluación general de los resultados de 33 ensayos clínicos con misonidazol reveló problemas. Se comprobó que el posible beneficio de este fármaco en tratamientos combinados del cáncer con aplicación de radioterapia sólo se logra en un número limitado de casos —principalmente en tumores de la cabeza y el cuello— debido a la aparición de neuropatía periférica en aproximadamente el 50% de los pacientes. El problema radica en que la neurotoxicidad del fármaco, que limita la dosis, se manifiesta a un nivel de dosis acumulativa por debajo del cual no puede lograrse la sensibilización clínicamente detectable de las células hipóxicas. Entre otros sensibilizadores de células hipóxicas obtenidos anteriormente figura la síntesis de una serie de análogos del nitromidazol 2 que podría ser superior al misonidazol en lo concerniente a parámetros farmacocinéticos, de radiosensibilidad y toxicológicos.

Los datos de la bibliografía científica muestran claramente que el derivado del nitrotriazol conocido como AK-2123 es un radiosensibilizador hipóxico de menor neurotoxicidad que el misonidazol y mayor proporción de aumento de la sensibilización en condiciones clínicas.

Los resultados paraclínicos y clínicos obtenidos y publicados por 25 equipos procedentes de 11 países indican la posibilidad de aumentar el efecto de la radiación ionizante contra los tumores, en determinados tipos de tumores, cuando se emplea AK-2123. Sin embargo, es incuestionable que se necesitan más estudios sistemáticos sobre las propiedades toxicológicas y farmacológicas del AK-2123 para poder llegar a una conclusión fiable sobre su utilidad clínica en la radioterapia con sensibilización de los tumores. Esta tarea es un importante motivo de preocupación clínica y científica no sólo para los países en desarrollo sino también para los países industrializados. El PCI con apoyo del OIEA, mediante el cual se puede realizar un ensayo clínico

multicentros bien diseñado y controlado, ofrece una buena estrategia para ayudar a los países a lograr resultados beneficiosos.

El segundo PCI es un ensayo clínico aleatorio de radioterapia combinada con mitomicina C para el tratamiento de tumores de la cabeza y el cuello en estado avanzado.

El carcinoma celular escamoso de la cabeza y el cuello es un tumor maligno común en todo el mundo que presenta una prognosis muy insuficiente en los pacientes con tumores avanzados. La gran mayoría de los pacientes muere por causa de una enfermedad local no controlada (persistencia o recurrencia del tumor). La resección quirúrgica seguida de radioterapia postoperatoria sigue siendo una de las estrategias de gestión más utilizadas en pacientes que padecen de tumores malignos localmente avanzados pero resecables desde el punto de vista técnico. Sin embargo, incluso cuando se aplican tales tratamientos invasivos alrededor del 50% de los pacientes experimentará una recaída local o regional.

Podría mejorarse el control primario del tumor y, en consecuencia la supervivencia de los pacientes, si junto con la irradiación se pudiese administrar un fármaco citotóxico adecuado para consolidar el efecto de la radiación. Se ha demostrado que la mitomicina C es tóxica en particular para las células hipóxicas. Teóricamente, la administración concomitante de mitomicina C, con su toxicidad selectiva para las células hipóxicas, y de radioterapia, con su eficacia máxima contra las células bien oxigenadas, debe arrojar un índice terapéutico más elevado.

En los últimos 12 años se han realizado dos ensayos clínicos aleatorios consecutivos para determinar la eficacia de la mitomicina C como suplemento de la radioterapia (aplicada sola o en combinación con la cirugía) en pacientes con carcinoma celular escamoso de la cabeza y el cuello. El análisis de los resultados obtenidos hasta el momento sugiere que la mitomicina C aumenta el control radioinducido de los tumores locales sin intensificar las reacciones del tejido normal a la radiación. Sin embargo, el número de pacientes registrados hasta ahora en el estudio es insuficiente para la validación estadística del resultado. Mediante la organización de un ensayo clínico multicentros, el PCI del OIEA puede ayudar a obtener información valiosa sobre el beneficio terapéutico que representa unir la mitomicina C a la radioterapia para el tratamiento del carcinoma avanzado de los tumores de la cabeza y el cuello. También puede captar el número de casos requerido para la validación estadística de los resultados.

El OIEA también ha iniciado por medio de un PCI un ensayo clínico en el que se prevé la aplicación de radionucleidos. La terapia de radionucleidos con fuentes abiertas ha cobrado un nuevo impulso por contarse ahora con nuevos radiofármacos. El CPI está dirigido al uso de estroncio 89 (Sr-89) y fósforo 32 (P-32). Tiene por objeto hacer una evaluación comparativa de las ventajas relativas del Sr-89 y el P-32 en cuanto a eficacia y toxicidad cuando se utilizan en el tratamiento paliativo de las dolorosas metástasis de los tumores malignos de los huesos.

El P-32 existe desde hace más de 25 años y es relativamente barato y fácil de obtener. El Sr-89 es

un radiofármaco de reciente creación muy costoso y poco abundante. Se ha afirmado que los dos radionucleidos son igualmente eficaces, pero se estima que el P-32 es más tóxico para la médula ósea. Hasta el momento no se ha realizado una evaluación comparativa de estos agentes.

Los resultados de este ensayo clínico aleatorio controlado tendrán efectos de consideración sobre el empleo de los mencionados agentes en los países en desarrollo y dondequiera que la relación costo-beneficio sea un criterio importante en la atención de la salud.

En resumen, el objetivo de los programas del OIEA en materia de radioterapia del cáncer consiste en realizar ensayos clínicos de elevada calidad. Eso significa que en los estudios se aborde una cuestión vital desde el punto de vista clínico, que sean aleatorios, que cuenten con una muestra suficientemente grande y que satisfagan altos niveles de control de calidad.

### Logros y beneficios

El protocolo de investigación es el elemento fundamental de los programas coordinados de investigación del OIEA en materia de radioterapia del cáncer. En él se esbozan los objetivos del estudio y se explican los mecanismos de su realización en la práctica clínica.

En términos reales, el protocolo de investigación refleja los logros científicos más recientes en oncología. Si se observa estrictamente el protocolo, estarán garantizadas la aplicación y la culminación satisfactorias de los programas propuestos del OIEA. Esto, a su vez, mejorará los resultados de la radioterapia, por ejemplo, las tasas de curación y la supervivencia de los pacientes de cáncer, además de elevar la competencia de las partes que participan en ese campo y estimular un empleo más difundido de este método multimodal en la práctica oncológica, sobre todo en los países en desarrollo.