



La experimentación oncológica: medida de eficacia y seguridad para el cáncer avanzado

Angelo A. Bignamini*

Resumen

Los estudios en oncología en el cáncer avanzado constituyen un subconjunto extremadamente crítico de todos los estudios clínicos, como quiera sujeto al respeto de la Declaración de Helsinki y de la Good Clinical Practice (GCP), que se practican en sujetos particularmente vulnerables.

Un primer aspecto crítico es la diversa perspectiva del investigador (estudio paliativo) y del paciente (opción terapéutica), que extremada claridad de información, posible sólo si preexiste a la información una válida relación médico-paciente.

Los riesgos principales implican la dificultad de valorar cuidadosamente los éxitos clínicos, por lo cual se requiere un protocolo de estudio articulado y científicamente a la vanguardia, valorando con cuidado la dimensión del ejemplar y los procedimientos propios de la investigación (con particular atención al peso relativo de la estimación de la “calidad de vida”), para alcanzar los objetivos de los estudios sin agravar ulteriormente el sufrimiento y los inconvenientes de los enfer-

* Docente de Buena Práctica Clínica, Cursos de perfeccionamiento en Bioética, Universidad Católica del Sacro Cuore, Roma (E-mail: abignamini@libero.it).



mos. Algunos aspectos problemáticos tienen relación con el diseño del estudio, especialmente aquellos de “no-inferioridad”, el uso y el archivo de ejemplares biológicos, la posibilidad de valoración precoz de futilidad y de clara superioridad, aspectos que deben estar bien presentes en los protocolos.

Existe también el riesgo, asociado al relativismo ético de la cultura contemporánea, de violar la dignidad de los pacientes, especialmente de los más vulnerables entre ellos.

No hay medios técnicos para garantizar el respeto de la dignidad del sujeto en una experimentación clínica, cualquiera que sea, en el cáncer terminal. El único medio es la conciencia del personal clínico que en el “cuidado” del enfermo, incluso aquel que participa a una experimentación, respeta al mismo tiempo la dignidad propia y aquella del paciente, reconociéndole la plena dignidad de persona que está yendo al encuentro del propio límite último.

Summary

Clinical trials in oncology: measurements of efficacy and safety in advanced cancer

The oncological clinical trials in advanced cancer are an extremely critical subset of all clinical trials, still subject to the compliance with the Declaration of Helsinki and with the Good Clinical Practice (GCP), which are carried out on particularly vulnerable subjects.

A first critical aspect is the different perspective of the investigator (paliative trial) and of the patient (therapeutic option). This calls for extremely correct information, which is possible only if a valid patient-doctor relationship pre-exists to the information itself.

The main risks encompass the difficulty to accurately assess the clinical outcomes. To do so, an articulate and scientifically



up-to-date protocol is needed, which carefully evaluated the sample size and the trial-specific procedures (with special attention to the relative weight of the “quality-of-life” estimates). Only in this way the study can reach its objectives without additional aggravation of patient’s suffering and distress. The study design, in particular that of “non-inferiority”, the use and storage of biological samples, the possibility of early futility or manifest superiority evaluation, also constitute problematic aspects and should be properly accounted for in the protocols.

There is, furthermore, the risk – associated to the ethical relativism of the contemporary culture – to violate the patient’s dignity, in particular of the most vulnerable among them.

There are no technical instruments to guarantee that, in clinical trials on terminal cancer, the dignity of the subjects is respected. The only way in the consciousness of the clinical investigator that “caring” for the sick person, including that participating in a trial, respects at once its own and patient’s dignity, recognising in him or her the full dignity of a person who is encountering the ultimate limit.

Palabras clave: estudios clínicos, cuidados terminales, cuidados paliativos, sujetos vulnerables, ética.

Key words: clinical trials, terminal care, palliative care, vulnerable populations, ethics.

Introducción

Participar en una experimentación clínica no es un acto natural. Lo es menos aún en situaciones como el cáncer avanzado, o en cualquier situación clínica asociada con un grave compromiso del paciente, escasa expectativa de vida residual y conciencia, pero se está confiando a los “cuidados” ajenos. Incluso, precisamente estos pacientes, pueden estar entre aquellos mayormente colaboradores.



A. A. BIGNAMINI

George Zimmer, un profesor de inglés, enfermo de cáncer, participante en diversos estudios en fase I, escribía aproximadamente 6 meses antes de morir: “Muchos pacientes no piden participar en protocolos, pero no se contentan con dejar que la enfermedad siga su curso natural o asentir a las recomendaciones de quien les provee las atenciones de salud (quienes en cambio pueden ser hasta cierto punto fatalistas). Los pacientes que buscan participar en protocolos son aquellos que cuestionan el *status quo* y quienes más se interesan en modificarlo. Estas útiles características frecuentemente les constituyen en la desesperación de aquellos que los cuidan, porque ellos analizan el programa en detalle: Ellos quieren rediseñar el protocolo para acomodarlo a sus propias necesidades”.¹

La distancia entre los objetivos de la investigación clínica y las necesidades del paciente, puede fácilmente invalidar el estudio, o por lo menos causar serios problemas en la fase de valoración ética. El investigador más “experimental” tenderá a excluir las necesidades percibidas por el paciente –*predicaments* en el lenguaje de la *Evidence-Based Medicine*–² de la valoración del protocolo; aquel más “clínico” o “empático”, tenderá a sobre estimar, con el riesgo de alterar la validez del estudio.

Aún así, no se puede prescindir del principio fundamental de que la experimentación clínica, en cualquier situación que sea efectuada, debe respetar sus principios fundamentales, así como han sido indicados por la *Good Clinical Practice* (GCP), porque: “El respeto de la buena práctica garantiza la tutela de los derechos, de la seguridad y del bienestar de los sujetos y asegura la credibilidad de los datos concernientes a la experimentación”.³

Lo que distingue la experimentación clínica en condiciones de particular gravedad para el enfermo –incluso, pero sin limitarse al cáncer avanzado– es la necesidad de valorar primeramente, y conducir después, el protocolo con particular respeto para la dignidad de la persona enferma, evitando riesgos e inconvenientes inútiles y fundiendo los “cuidados” clínicos (por tanto, buscando también una utilidad directa para el paciente expuesto) con la búsqueda de intervenciones potencialmente útiles para otros.

Estas diferencias comprenden el diseño del estudio en todos sus aspectos, desde los *endpoint* a la numerosidad del muestreo. El obje-



tivo de esta presentación es discutir los principales aspectos de una “metodología éticamente aceptable” en la conducción de las investigaciones clínicas en el cáncer avanzado.

Diferencias características

Aspectos relativos a los endpoint: el conflicto investigación-terapia

Ya en 1985, J. S. Tobias y M. H. Tattersall evidenciaban un potencial conflicto entre los objetivos de tratamiento del paciente con cáncer y los objetivos de la investigación clínica en estas condiciones,⁴ subrayando cómo los requisitos de la investigación pudiesen interferir negativamente con el bienestar posible para el sujeto.

En la realidad existen dos tipos principales de investigación en el cáncer avanzado: aquellas relativas a tratamientos antitumorales –es decir con capacidad de producir remisión si no curación de la enfermedad– y aquellos que pueden solamente mejorar los aspectos de sintomatología sin modificar (o, a veces, influenciando negativamente) la historia natural de la enfermedad.

En ambos casos se proponen problemas serios, en caso de estudios controlados, a favor de la verdadera equivalencia potencial (*equipose*) entre tratamientos. A su vez, este aspecto se considera no sólo bajo el aspecto de la igual probabilidad de beneficio, sino principalmente bajo aquel de la igual probabilidad de la relación riesgo-beneficio. De hecho, mientras la valoraciones de toxicidad de un nuevo tratamiento (estudios de fase I) se realizan generalmente en voluntarios sanos, en el caso del cáncer se utilizan directamente en los pacientes y, casi siempre, en pacientes con cáncer avanzado: “Pruebas fase-I son emprendidas en pacientes de cáncer, pero no deben ser realizadas en pacientes que tienen cambios razonables de síntomas prolongados de libre supervivencia u opciones alternativas para terapias generalmente aceptadas”.⁵ Los mismos pacientes son también el “blanco” típico de los estudios de fase II: “Normalmente sólo pacientes con enfermedades avanzadas pueden ser considerados para estudios Fase II con agentes anticáncer”.⁶



A. A. *BIGNAMINI*

Dado que, al menos en fase I, no existen precedentes de empleo clínico, y en fase II tales precedentes existen en número muy reducido, se vuelve indispensable valorar cuidadosamente para cualquier estudio de fase I y II las informaciones pre-clínicas. En ausencia de una seria documentación pre-clínica, no es éticamente justificado proceder a una experimentación de fase I y II en el paciente. Si esto es verdad en cualquier situación de investigación, lo es en mayor razón en los procedimientos experimentales para el tratamiento del cáncer, ya sea con miras a la remisión, ya sea de tipo paliativo.

Las valoraciones pre-clínicas –o el conjunto de estas con las primeras contrariedades clínicas– deberán dar suficiente garantía de predictibilidad ya sea para el efecto esperado, ya sea para el riesgo de toxicidad indeseada. El problema de la predictibilidad del efecto es ciertamente mayor para los verdaderos tratamientos antitumorales que para las terapias paliativas. En el caso de estas últimas, por el contrario, el problema principal es la predictibilidad de la toxicidad potencial en estos pacientes particulares.

La prudencia se vuelve, por tanto, el criterio de base para proceder a la experimentación clínica de fase I y de fase II en el cáncer avanzado. El mismo documento EMEA ya citado, subraya toda una serie de aspectos prudenciales a ser respetados en la experimentación, enfatizando sobre todo los asociados a la toxicidad pre-clínica.⁷

En el caso de estudios controlados (protocolo experimental respecto de protocolo standard) se debe poner particular atención a recoger, de entre la documentación disponible, eventuales aspectos de no-equivalencia. Mientras subsistan dudas sobre la efectiva equivalencia, debe prevalecer el diseño experimental “*add-on*” de confrontación entre el protocolo standard vs. protocolo standard más la nueva intervención.

En el caso de los estudios de tratamientos paliativos, en particular el criterio fundamental de selección de los *endpoint*, es la valoración de la relación riesgo-beneficio, en la cual un potencial beneficio secundario (mejoramiento sintomatológico) sea valorado en relación con un riesgo primario (toxicidad y/o abreviación de la supervivencia).

En este sector se debe dejar guiar por criterios rigurosamente científicos y también profundamente respetuosos de la condición del pa-



ciente. Es verdad que el daño no intencional que se sigue de la aplicación de una intervención de por sí a beneficio del enfermo, no se ha de considerar como criterio de rechazo de un protocolo clínico. Aún así, cada vez que se pone un riesgo de daño no intencional (“acción con doble efecto”), es necesario preguntarse a fondo sobre la validez del objetivo positivo. Este problema se asocia, en primer lugar, con los estudios de tratamientos paliativos en pacientes con cáncer avanzado, en los cuales el *endpoint* positivo es constituido por medidas de calidad de vida (*Health-Related Quality of Life* o HRQL). A este respecto es iluminante –bajo el punto de vista estrictamente científico– la documentación del EMEA: “Como una medida multidimensional, HRQL puede ser diferenciado de los principales signos/síntomas, de una enfermedad, evaluados por el paciente (...) usando escalas de síntomas, la recientemente bien aceptada, primaria y secundaria, eficacia de *endpoints* en muchas evaluaciones clínicas (...) Un ascenso de resultados en HRQL para una droga administrada será raramente, si acaso, aceptada si el efecto de la droga en los principales signos/síntomas de una enfermedad es nulo o marginal”.⁸ Y también: “Estudios sobre la calidad de vida, pueden ser usados para sustentar datos de control de síntomas”.⁹

En otros términos, los aspectos de “calidad de vida”, expresados en una de las numerosas escalas posibles y ratificadas sobre la específica condición clínica, son ciertamente útiles y relevantes, pero sólo como sustento de informaciones primarias como la evolución de la sintomatología como percibida por el paciente.

También, siempre según la EMEA, la utilización de escalas de calidad de vida debe ser valorada con referencia a verdaderas medidas de efectividad, ya sea directa (prologación de la supervivencia), ya sea indirecta (reducción de la toxicidad): “En enfermedades con considerable corta supervivencia, es importante incluir información del balance de *prolongación de la vida vs. calidad de la vida remanente*”.¹⁰ Ésa afirma también que: “en enfermedades severas con amenaza de la vida, como el cáncer, es importante HRQL cuando diferencias de supervivencia son desemejantes entre los dos tratamientos. En todos los casos, debe haber confianza que un beneficio de HRQL observado con uno de los dos tratamientos, es adquirido sin reducción alguna de



efectividad (e.g. reducción de toxicidad alcanzada al reducir la dosis)”.¹¹

Para dar el máximo de claridad al significado atribuido a las medidas de calidad de vida, respecto a las medidas de eficacia –por ser tan subjetivas– ligada al andar de la enfermedad y a la percepción del paciente, la EMEA aclara que: “Un producto nuevo no puede ser aprobado en base a un mejoramiento de amplias medidas de evaluación de pacientes como en HRQL solamente”.¹²

Esta particular atención a la estima de los efectos “favorables”, se asocia a la dificultad de una estima cuidadosa de los efectos desfavorables. De hecho, los marcadores de toxicidad tradicionales pueden ser influenciados en manera importante, ya sea por la patología en sí, ya sea por los tratamientos probados y por los concomitantes. Por tanto, si es verdad que sobre la base prudencial la valoración de los potenciales riesgos debe ser prevista –y conducida– en manera cuidadosamente rigurosa en estas experimentaciones, es también verdad que es necesario un profundo conocimiento de la situación concreta para evitar descartar, sobre la base de una aparentemente escasa tolerabilidad, tratamientos potencialmente útiles.

No existen criterios condivididos para la valoración de los *endpoint* de seguridad de los fármacos antitumorales. Es verdad que los documentos oficiales ensalzan todas las informaciones a ser recogidas y también los criterios de clasificación,¹³ aún así el problema de valorar el grado de correlación entre los efectos observados y el tratamiento aplicado, permanece como un problema perfectamente clínico y farmacológico. De aquí la necesidad de prever una contribución multidisciplinaria (clínico-farmacólogo-toxicólogo; si es necesario también bioquímico) a la valoración de los efectos tóxicos, o por lo menos indeseados, para estimar correctamente la toxicidad propia de los tratamientos en examen.

Un aspecto particular y de no poco relieve para la valoración de la adecuación de los *endpoint* en un estudio clínico sobre el cáncer avanzado, tiene relación con la tipología del estudio. En el caso de estudios de fase I y II de terapias antitumorales, el *endpoint* puede también no implicar un beneficio directo para el sujeto adulto, sino típicamente los únicos a beneficiarse de los resultados del estudio serán los futuros pacientes, mientras los participantes en el estudio –aún



con todas las cautelas previstas en la conducción de estos estudios—¹⁴ están principalmente expuestos a riesgos. Esto no es admisible en oncología pediátrica: “Los pacientes pediátricos deben recibir medicinas que han sido apropiadamente evaluadas para su uso”.¹⁵

Al contrario, los estudios en oncología pediátrica en fase I y II deben expresar un potencial terapéutico actual para el mismo sujeto participante: “La idea principal del proceso debe ser que a los niños deben subministrarse drogas, en estudios de fase I, con intención terapéutica”.¹⁶

Por el contrario, en el caso de estudios de tratamientos paliativos, puesto que no están dirigidos a una potencial remisión de la patología, cualquier objetivo que no implique al menos un potencial beneficio directo para el sujeto —a partir de la fase I— no es éticamente justificable.

Estos aspectos revisten gran relevancia a efecto de los procedimientos de información y consenso.

Aspectos relativos a los procedimientos

El procedimiento de información y consenso

El procedimiento de información y consenso, son los aspectos más complejos y problemáticos de todos los procedimientos de un estudio oncológico en fase avanzada o no tratable con medios convencionales (fase I y fase II).¹⁷

Uno de los aspectos más críticos es la modalidad de información. Ésta no puede prescindir del grado de información sobre la propia enfermedad ya proporcionada al sujeto, para evitar reacciones de depresión, rechazo de la realidad, o verdadera y propia oposición a los cuidados (y no sólo a las potenciales terapias). La introducción de la información específica sobre la investigación no debe estar separada de la información específica sobre las condiciones individuales del sujeto. Por tanto, si es verdad que en todo estudio clínico la fase de información descende de una relación por lo menos inicial entre médico y paciente, en la experimentación oncológica en fase avanzada esta re-



lación debe haber sido construida con paciencia, compasión y respeto de las necesidades –expresadas o no– del sujeto.

Existe una basta literatura sobre las carencias del procedimiento de información y consentimiento en los estudios oncológicos, la mayor parte de las cuales se atribuye a la actitud del oncólogo, al menos en el ámbito USA. Se señala que raramente se pide un real involucramiento del paciente en la decisión, los procedimientos del estudio se explican mal, sobre todo cuando se trata de estudios aleatorios, y frecuentemente el modo de presentar la información sugiere implícitamente que el tratamiento experimental (más raramente aquel *standard*) presenta potenciales ventajas, posición ésta que implica o un pre-juicio injustificado por parte del investigador, o el intento –probablemente subconsciente– de favorecer la participación en el estudio.¹⁸

La dificultad de explicar en manera comprensible los procedimientos del estudio, sobre todo en el caso de sujetos vulnerables como los enfermos en fase avanzada o de oncología pediátrica,¹⁹ ha requerido la búsqueda de técnicas de información y consentimiento estructuradas en manera más articulada respecto a aquellas convencionales,²⁰ y sobre todo ha llevado a identificar un mayor involucramiento del paciente como momento clave del procedimiento.²¹ Esto indica, aún así, que la relación médico-paciente debe ser bien establecida y fundada sobre la recíproca confianza antes de pensar a enrolar un sujeto en un experimento.

En oncología pediátrica, estos aspectos son ulteriormente agravados no tanto por la presencia del niño, sino por la reticencia de los padres a discutir los aspectos del estudio en presencia del niño mismo.²² El mismo investigador puede tener dificultad para discutir algunos aspectos del estudio cuando pide la aceptación al niño, sobre todo porque éste está decididamente más interesado a hacer preguntas sobre la enfermedad y sobre su evolución, más que sobre los detalles del estudio, demostrando por tanto una notable concreción a la cual no es fácil hacer frente.²³ En oncología pediátrica, la necesidad de una relación bien construida y basada sobre la confianza se extiende de lo médico-paciente a lo médico-paciente-familia.

El hecho de que el sujeto espere un beneficio de la participación a un estudio clínico –y que esta expectativa se concentre sobre el trata-



miento experimental— constituye otro punto crítico del procedimiento de información. Inevitablemente, es frecuente también la actitud del investigador, que espera un mejoramiento de las posibilidades de tratamiento de un estudio sobre un nuevo procedimiento o tratamiento. La sinergia entre las esperanzas del investigador y las del paciente, puede fácilmente transformarse en una información desviante o en una falta de participación activa del investigador en el conducir el proceso de información y consentimiento en manera correcta.²⁴ El personal clínico que propone el estudio debe poner mucha atención a transferir una información completa y correcta. Si, por una parte, esto implica una pre-selección de los sujetos (aquellos que sin capacidad de aceptar una información completa —incluso sobre su propio estado— no serían considerados para un estudio con el fin de no generar falsas esperanzas), por otra garantiza contra eventuales reacciones de derrota, sea el investigador, sea el enfermo, sea la familia, evitando por tanto penosas diatribas legales.²⁵

Procedimientos aleatorios y uso del placebo

Si el procedimiento aleatorio es difícil de explicar al paciente, es difícil también explicarlo al investigador. Éste puede conscientemente convencido que la atribución casual de los procedimientos o de los tratamientos constituye verdaderamente una garantía contra el error sistemático, pero inconscientemente tiende a atribuir un valor diverso a los tratamientos alternativos, y por tanto tiende a establecer prioridades no casuales en la atribución de los sujetos a los tratamientos (*bias* de enrolamiento). Ciertamente, no es ésta la sede para discutir en detalle los méritos y las desventajas del procedimiento aleatorio, para garantizar que la respuesta de los diversos grupos de tratamiento sea uniforme a paridad de efecto. El punto crítico a examinar es la validez del diseño experimental en sí.

De por sí, la asignación casual de los sujetos a los tratamientos no es ni positiva ni negativa. Hay estudios que pueden ser científicamente válidos sin aleatoriedad, así como pueden ser éticamente no justificados en aleatoriedad. El aspecto a evaluar es quién es tomado aleatoriamente y qué cosa. Se hace presente en este caso el problema de la



A. A. BIGNAMINI

real “*equipoise*” entre tratamientos. Si existen informaciones suficientes para garantizar que en todo caso, el sujeto reciba un trato adecuado en cada una de las ramificaciones del estudio,²⁶ entonces la aleatoriedad es aceptable y el investigador deberá hacer todo lo posible por proceder sin prejuicios, por explicar en manera comprensible el procedimiento a los pacientes, y por evitar transmitir a estos los propios eventuales prejuicios no resueltos. Si no es posible garantizar que con las adecuadas cautelas, como por ejemplo la posibilidad de recurrir a un tratamiento de emergencia conocido –las diversas ramificaciones sean efectivamente equivalentes, entonces la aleatoriedad no es aceptable y será necesario encontrar diseños alternativos.

El problema se vuelve más complejo cuando uno de los aspectos es constituido por un placebo. En línea de principio no es nunca aceptable –aun cuando está en conformidad con la *Declaración de Helsinki*– porque constituiría una violación del principio general de ética clínica de la beneficencia y no maleficencia.²⁷ Por otra parte, en la valoración del protocolo es necesario poner atención a no dejarse desviar por la presencia de la palabra “placebo”. El placebo puede ser utilizado como forma de enmascaramiento de los tratamientos, y en tal caso es éticamente aceptable si no comporta particulares molestias para el paciente (por ejemplo, es difícilmente aceptable un placebo endovenoso subministrado repetidamente). Puede también ser utilizado en diseños *add-on* (un brazo recibe el tratamiento *standard* más el nuevo tratamiento, el otro el tratamiento *standard*), en el cual ninguno de los sujetos renuncia al tratamiento de referencia al que tiene derecho. Puede, en fin, ser aceptable también en un diseño en el cual el placebo mismo es el único tratamiento de un brazo, con tal que exista la posibilidad de acceder, a petición del paciente y en tiempos rápidos, a un tratamiento consolidado de emergencia (por ejemplo, diversos estudios conducidos y en curso sobre la paliación del *breakthrough pain* en el cáncer avanzado).

El principio crítico al cual referirse al momento de evaluar la corrección científica y la admisibilidad ética de un procedimiento cualquiera –inclusive la aleatoriedad y el uso del placebo– es, por tanto, la valoración de si tal procedimiento implica por parte del paciente la renuncia a un derecho como aquel de ser “atendido” en el mejor modo posible, o la aceptación de un riesgo o importante daño evitable



de otro modo. Este principio vale para todos los estudios, pero en particular en los estudios en enfermos en condiciones graves y en sujetos vulnerables como aquellos con cáncer avanzado.

Procedimientos experimentales y derechos del sujeto

Aplicar a un sujeto los procedimientos experimentales de un estudio, puede violar algunos derechos fundamentales de la persona, principalmente el derecho al respeto de la vida hasta su término natural, el derecho al respecto a la dignidad de la persona, el derecho a expresar –y ver respetada– la propia autonomía. Para evitar también sólo el riesgo de violar tales derechos –cosa inadmisibles bajo el punto de vista moral, bioético y deontológico– es necesario examinar con cuidado cada procedimiento particular previsto por el protocolo de estudio; sólo si ninguno de éstos constituye un riesgo de violación, el protocolo puede ser aceptable.

La primera consecuencia de tales consideraciones es que debe existir un protocolo detallado, articulado y completo, en el cual cada procedimiento sea descrito, así como el conjunto de todos los procedimientos en su secuencia temporal en cada sujeto. Este es un requisito indicado por la *Declaración de Helsinki* desde 1964, y una específica disposición de la *Good Clinical Practice*.²⁸

La segunda consecuencia implica que en el examen de los procedimientos previstos por el protocolo de estudio, se deberán claramente identificar aquellos indispensables para el tratamiento del enfermo, y aquellos previstos exclusivamente para la conducción del estudio. Estos últimos son los procedimientos a examinar a fondo en relación a los tres puntos indicados arriba.

El respeto por la vida de la persona hasta su cese natural²⁹ parecería contrastar con el empleo, sea en la práctica clínica, sea en la experimentación, de procedimientos que podrían tener como consecuencia una reducción de la duración de la vida del sujeto. Ayuda a poner una valoración correcta de este problema el principio de la acción con doble efecto, que por otra parte es implícitamente asumido por el EMEA cuando sugiere que la calidad de la vida residual debe ser valorada contra la duración de la misma.³⁰ Así, la síntesis más adecuada de



este problema ha sido propuesta por Juan Pablo II: “En la medicina moderna están adquiriendo importancia particular los así llamados “cuidados paliativos”, destinados a hacer más soportable el sufrimiento en la fase final de la enfermedad y a asegurar, al mismo tiempo, al paciente, un adecuado acompañamiento humano. En este contexto surge, entre otros, el problema de la licitud de recurrir a los diversos tipos de analgésicos y sedantes para levantar al enfermo del dolor, cuando esto comporta el riesgo de abreviarle la vida. Si, de hecho, puede ser considerado digno de elogio quien acepta voluntariamente sufrir renunciando a intervenciones antidoloríficas para conservar la plena lucidez y participar, si es creyente, en manera conciente en la pasión del Señor, tal comportamiento “heróico” no puede ser considerado obligatorio para todos. Ya Pio XII había afirmado que es lícito suprimir el dolor por medio de narcóticos, aún con la consecuencia de limitar la conciencia y de abreviar la vida, “si no existen otros medios y si, en circunstancias dadas, eso no impide el cumplimiento de otros deberes religiosos y morales”.³¹ En este caso, la muerte no es querida o buscada, no obstante que por motivos razonables se corra el riesgo: simplemente se quiere mitigar el dolor en manera eficaz, recurriendo a los analgésicos puestos a disposición por la medicina. Aún así, no se debe privar al moribundo de la conciencia de sí sin grave motivo”.³² acercándose a la muerte, los hombres deben estar en capacidad de satisfacer sus obligaciones morales y familiares, y sobre todo deben poderse preparar con plena conciencia al encuentro definitivo con Dios”.³³

Un protocolo que respete estos principios puede ser considerado éticamente justificado. Lo que hay que evitar de cualquier manera –y hace inaceptable el protocolo– es una carga injustificada de sufrimiento e inconvenientes para el sujeto, sin una probabilidad de beneficio directo que pueda compensar tal aumento. En consecuencia, un protocolo de estudio en estos pacientes deberá ser valorado cuidadosamente por cuanto se refiere a la efectiva necesidad de procedimientos invasivos o de algún modo incómodo para el sujeto, y a la posibilidad de sustitución de tales procedimientos con otros menos invasivos o más simples, que tengan análoga –no necesariamente idéntica– posibilidad de obtener las informaciones necesarias.



Aparentemente, vincular la licitud de los procedimientos experimentales al hecho que no abrevien en manera directa y querida la vida del sujeto, parecería de por sí una violación del principio de autonomía del sujeto. Este no es el contexto en el cual afrontar una profunda discusión sobre la distorsionada percepción del significado de “autonomía” en nuestra sociedad, el cual es adecuadamente enfocado en los documentos del magisterio³⁴ como consecuencia del relativismo ético³⁵ sin referencia a la ley moral objetiva³⁶ y al concepto de dependencia del ser humano,³⁷ concepto que justifica, por otra parte, la inalienabilidad y disponibilidad del derecho fundamental a la vida³⁸ y de su corolario, el derecho a la tutela de la salud.

Aquello que, por el contrario, puede hacer un protocolo éticamente inaceptable bajo la perspectiva del respeto por la autonomía del paciente, es la posibilidad que los procedimientos y las intervenciones sean presentadas en manera poco comprensible o poco adherentes a las reales posibilidades, como se ha discutido precedentemente a propósito del procedimiento de información y consenso. Si, por una parte, es necesario respetar las preferencias del sujeto en relación a someterse o no a procedimientos de por sí no necesarios para el sujeto mismo –en otras palabras, no es admisible proponer la participación en el estudio como una posibilidad terapéutica más, si no lo es–, por otra no es aceptable que la preferencia del sujeto a una eventual participación en un estudio (que puede fácilmente depender de no haber completamente comprendido de qué cosa se trate) determine su inclusión si implica una violación importante de los criterios de inclusión y de exclusión, porque eso no comportaría la no validez científica del estudio mismo.

Por tanto, en palabras pobres, no es tarea del investigador forzar la participación –cosa fácil, especialmente en consideración de la tendencia a la “medicación” de la conclusión de la vida– ni aceptar en manera acrítica la voluntad del sujeto mismo. Aún si no han sido propuestas diversas alternativas para facilitar el respecto de la autonomía, desde el “*ethical will*”³⁹ a la participación de los parientes en la decisión⁴⁰, a la participación del sujeto en la definición del protocolo, pero ninguna de estas parece más adecuada que la atenta y compadeciente atención del staff del proyecto –médico y enfermeras– con las preferencias, motivaciones y necesidades del sujeto.



A. A. *BIGNAMINI*

La atención al sujeto tomará finalmente la forma del respeto de la dignidad, ya comprometida por la enfermedad, frecuentemente por las indispensables terapias aplicadas, no infrecuentemente por el decaer de las relaciones entre el personal, médico y no médico, y el enfermo. Los procedimientos previstos por el estudio serán valorados también desde este punto de vista, además de aquél de la incomodidad y el sufrimiento provocados como se ha indicado más arriba. En algunos estudios, es previsible que el empleo de procedimientos mayormente respetuosos de la dignidad del sujeto constituya una ulterior carga de trabajo para el personal, o bien una más laboriosa búsqueda de las informaciones deseadas, o una mayor duración del estudio. Estos son pequeños precios a pagar, respecto de la gran relevancia del respeto de la dignidad. Claramente, la valoración de un protocolo de estudio bajo esta perspectiva, requiere profundo conocimiento técnico de las posibilidades diagnósticas y terapéuticas disponibles, de las relativas ventajas y desventajas, pero también de la posición del estudio en examen en el ámbito del plano complejo de desarrollo clínico del procedimiento o tratamiento en examen. Esto, en realidad, es útil para todo protocolo clínico, pero es de importancia fundamental para aquellos en oncología. En consecuencia, la valoración de un protocolo oncológico requiere del personal clínico, y en particular del Comité de Ética, una competencia profesional excepcional.

Aspectos Técnicos Relevantes

Hay algunos aspectos del estudio clínico en oncología, que requieren un examen en cierto sentido diferente respecto a las normales consideraciones aplicadas a los estudios clínicos en otros campos. Estos incluyen el cálculo de la numerosidad de ejemplares, la utilización de ejemplares biológicos, la utilización frecuente de estudios según el diseño de no-inferioridad, la oportunidad de un comité externo de valoración de la seguridad.

La numerosidad de ejemplares

Mientras los estudios clínicos convencionales, sobre todo aquellos de prevención secundaria, están asumiendo dimensiones colosales (casi



10,000 en el estudio HOPE;⁴¹ casi 20,000 en el estudio CAPRIE;⁴² además 20,000 en el estudio Hps⁴³), en oncología el número es muy reducido. Para los estudios de fase I, El EMEA especifica que, en casos particulares, son aceptables aún menos de tres sujetos por dosis.⁴⁴ Más que el número absoluto de sujetos es necesario considerar en este caso específico la exposición al riesgo y los beneficios potenciales.

Este aspecto es frecuentemente minusvalorado, especialmente en los estudios con diseño *cross-over* que están aún en uso sobre todo en los estudios sobre tratamientos paliativos. Es convención común que el diseño *cross-over* ahorre un gran número de sujetos respecto al de grupos paralelos. Esto no es del todo verdadero: en función del estudio particular, el diseño *cross-over* puede requerir entre el 70% y el 90% de los sujetos necesarios en un estudio en grupos paralelos. Pero considerando que el diseño *cross-over* prevé la exposición de cada sujeto a al menos dos procedimientos, uno *standard* y uno experimental, aún en el mejor de los casos la exposición de los sujetos al riesgo asociado al procedimiento experimental –o a la falta de oportunidad de obtener los beneficios adicionales del tratamiento experimental– será siempre mayor en un estudio en *cross-over* respecto a uno en grupos paralelos, con una desventaja tanto más grande cuanto más numerosos son los períodos de exposición. Por tanto, en la valoración de un diseño experimental para un estudio del cáncer avanzado, no deberá ser tomado en examen sólo el número de pacientes implicados, sino el número total de exposiciones a riesgo o molestia, antes de considerar adecuado (o inadecuado) un específico diseño experimental.

La tendencia fundamental en un estudio oncológico es aquella de reducir al máximo el número de sujetos expuestos. Con este fin se han desarrollado técnicas de cálculo del ejemplar utilizadas casi exclusivamente en oncología. Entre estas, la más sobresaliente es el método a dos o tres estadios.⁴⁵ La característica de esta técnica es que por un lado provee un cálculo de la cantidad de ejemplares que deberá ser alcanzada para demostrar el objetivo deseado, mientras por otro lado pone unos límites –decididamente inferiores en numerosidad– a los cuales es posible valorar objetivamente, si es el caso de proseguir el estudio, o si es necesario interrumpirlo por clara ineficacia (más raramente y en manera más restrictiva, por clara superioridad).



A. A. BIGNAMINI

Recientemente se han introducido métodos definidos de “*adaptive design*”, que teóricamente permitirían reducir el número de ejemplares totales necesario en función de los resultados obtenidos durante el estudio.⁴⁶ Estas técnicas tienen un problema de fondo: no pueden definir *a priori* el número de ejemplares total, que puede aumentar o disminuir en función del progreso efectivo del estudio. Si esto es aceptable en un estudio clínico en patologías de menor relevancia, no es aceptable en caso de patologías como el cáncer avanzado. Ciertamente, una de las ventajas es la posibilidad de evaluar la futilidad de un tratamiento en un estadio por demás precoz del estudio clínico, pero esto es posible también con la técnica de estadios, que en todos los casos permite evaluar *a priori* el número de ejemplares máximo necesario. Recientemente ha sido publicada una derivación de las *reglas de interrupción de O'Brien y Fleming*, que permite estimar los criterios de interrupción precoz de un estudio en caso de futilidad, con un aumento marginal del número de ejemplares.⁴⁷ Ciertamente, un método de este tipo es adecuado para los estudios en oncología, en cuanto contempla la necesidad de conocer el número de ejemplares máximo antes del inicio del estudio, la posibilidad de interrumpir precozmente el estudio en caso de que se revele inútil, y el respeto de la necesidad de implicar en la investigación el mínimo número posible de sujetos compatiblemente con la posibilidad de alcanzar el objetivo deseado.

Utilización de ejemplares biológicos

Uno de los problemas más controvertidos en los diseños experimentales para estudios oncológicos, es constituido por el almacenamiento para eventuales estudios sucesivos de ejemplares biológicos o de tejidos. El desarrollo de técnicas de metabolómica (valoración de los metabolitos por resonancia magnética *en vivo* y en las biopsias), genómica (valoración del m-RNA) y proteómica (valoración de la expresión proteica presente en las biopsias) asociadas a técnicas de imagen sofisticadas –como se está tratando de desarrollar en el proyecto europeo *e-Tumour*⁴⁸– podría constituir una ayuda válida en el diagnóstico, pronóstico y, probablemente, en el acercamiento terapéutico del cáncer. Sin embargo esto implica la constitución de un archivo de ejem-



plares biológicos de biopsia, aquellas mismas biopsias que se esperan evitar o por lo menos reducir precisamente con los resultados obtenidos del estudio de los tejidos. A este respecto, tomando en cuenta que debe siempre ser garantizada la confidencialidad de la información, debe ser bien claro que la obtención de los ejemplares es admisible si la biopsia es ya clínicamente necesaria por sí, mientras que no es nunca admisible una biopsia –en absoluto si requiere procedimientos particularmente riesgosos, en manera relativa si los procedimientos para obtenerla no prevén riesgos o inconvenientes relevantes– si no:⁴⁹

1. cuando el ejemplar puede razonablemente aportar informaciones clínicas de gran relevancia;
2. con el consentimiento explícito del sujeto o de quienes por él tengan derecho, después de haber entregado una información realista de los riesgos para el sujeto y de la potencial utilidad para otros, del procedimiento.

En el caso de sujetos particularmente vulnerables, como en oncología pediátrica, el ejemplar puede ser obtenido sólo si es indispensable desde el punto de vista clínico.

Los estudios de no-inferioridad

La oncología es uno de los campos en los que más frecuentemente se recurre a estudios de no-inferioridad; es decir, aquellos estudios que, no siendo posible demostrar la superioridad de un nuevo acercamiento respecto al *standard*, se pretende demostrar que como quiera no produce resultados inferiores, mientras puede tener otras ventajas que varían desde una mejor tolerabilidad, a una mayor manejabilidad, a un costo inferior.

Los estudios de no-inferioridad son ciertamente un recurso útil, porque el solo hecho de disponer de alternativas prácticamente equivalentes, constituye un beneficio para el paciente. Aún así, son estudios que presentan dificultades no indiferentes bajo el punto de vista de la rectitud ética.

Una discusión detallada de los problemas conexos a los estudios de no-inferioridad/equivalencia, ha sido recientemente expuesta en una línea guía por el EMEA.⁵⁰ Uno de los puntos más críticos es que



tales estudios deben por necesidad considerar como aceptable un cierto margen de inferioridad del tratamiento en estudio respecto al *standard*, de otro modo se vuelven técnicamente no realizables. Si bien es evidente que en el contexto del cáncer avanzado –o cuando se estén valorando aspectos de fundamental relevancia como la supervivencia– ningún límite de inferioridad sería aceptable. En consecuencia, en el la ejecución de este tipo de estudios se debe siempre cuestionar la relevancia clínica de una eventual inferioridad, por pequeña que sea, y por tanto sobre la aceptabilidad de un nuevo procedimiento o tratamiento que podría ser menos útil, aún en pequeña medida, de aquel existente. En estos casos la valoración de la relación entre riesgos previsible y beneficios presumibles, se vuelve fundamental para decidir sobre la aceptabilidad ética del estudio.

Hay sustancialmente tres situaciones en las cuales se justifica un estudio de no-inferioridad:

1. las dos opciones son en realidad igualmente eficaces, por lo que no existe alternativa a este tipo de estudios;
2. el nuevo tratamiento tiene una pequeña ventaja que requeriría, para ser demostrado, un estudio tan grande que sería imposible;
3. el nuevo tratamiento tiene una desventaja más pequeña que la del margen aceptable de no inferioridad.

Es clara la utilidad de admitir en el andamiaje terapéutico el caso 2, mientras es igualmente clara la utilidad de rechazar el caso 3, mientras tiene relevancia substancialmente menor el caso 1, ya sea en sentido positivo que negativo. El proceso decisional que conduce a aprobar o no un estudio de este tipo podría tener en consideración estos criterios, junto al hecho que, en situaciones particulares, podría ser útil reducir los requisitos convencionalmente puestos para la definición de “estadísticamente significativo” (o bien $P < 0.05$). Si un estudio de no inferioridad proyectado para un *alfa* de 0.05 no es factible o no es aceptable, podría ser por el contrario factible o aceptable un estudio de superioridad con márgenes más amplios (por ejemplo, *alfa* de 0.10 ó 0.15).⁵⁰ Esta situación, que se separa decididamente de las habituales consideraciones, podría ser expresada como: “es preferible saber algo en manera aceptable con el 85% de confiabilidad, que no saber nada con el 95% de confiabilidad”.



El comité independiente para la valoración de la seguridad

Los estudios oncológicos, de entre todos, son aquellos en los cuales puede ser mayormente útil delegar la valoración de la seguridad a un comité externo, independiente que periódicamente examine las informaciones de seguridad y de la relación riesgo-beneficio, para determinar si es apropiado continuar el estudio bajo la hipótesis en acto, o bien si es el caso de interrumpirlo por un excesivo riesgo para el paciente, o si se debe suspender porque no podría alcanzar el objetivo (futilidad). La descripción y función de este comité –*Data Monitoring Comité* (DMC) han sido claramente definidas por el EMEA.⁵¹

Las responsabilidades del DMC –que, a propósito, no se pueden delegar las responsabilidades atribuidas por la GCP a patrocinador e investigador– son primariamente aquellas de garantizar la seguridad de los sujetos expuestos al estudio, en particular en el caso de sujetos vulnerables (por ejemplo, en oncología pediátrica).

Por otra parte, el DMC puede actuar correctamente si recibe en tiempo todas las informaciones necesarias, normalmente según procedimientos predefinidos en adecuados procedimientos *standard*, y puede decidir recomendar o no la interrupción del estudio sobre la base de reglas predeterminadas.

En vista de que el examen de los datos podría influenciar el error de tipo I (error *alfa*) del estudio, particularmente cuando se prevén una o más valoraciones de futilidad, este impacto debe ser previsto y calculado en el protocolo, o con los métodos tradicionales, o con los métodos secuenciales.

El DMC debe afrontar el problema en manera multidisciplinar para poder tomar decisiones adecuadas: “*As DMC work is a multidisciplinary task, usually a DMC needs expertise from different scientific areas. Clearly there is a need for qualified clinicians to assess the clinical aspects of safety and/or efficacy monitoring. But, as often statistical methods will be applied in the monitoring process, biostatistical expertise should also from part of a Dm. Furthermore, as ethical aspects are important especially in safety monitoring, the inclusion of a member with expertise in ethical questions might be appropriate*”.⁵²

La responsabilidad de un DMC es por tanto grande, ya sea hacia el personal clínico que conducen el estudio, ya sea hacia los pacientes



A. A. *BIGNAMINI*

participantes y los futuros pacientes potencialmente expuestos. Por otra parte, la confrontación de una valoración independiente de los aspectos de seguridad y de futilidad puede ayudar a los experimentadores a decidir adecuadamente si tomar parte o no en un estudio en función de la presencia de este órgano externo de valoración, aunque ello no lo libera de la responsabilidad médica en relación con los participantes.

Conclusiones

Los estudios clínicos del cáncer avanzado constituyen un subconjunto extremadamente crítico. Como todos los otros estudios, está sujeto al respeto completo y continuo de los principios de la *Declaración de Helsinki*, y de los procedimientos de la *Good Clinical Practice*. Sin embargo, en contraste con la mayoría de los estudios, se realizan en sujetos particularmente vulnerables por la gravedad de la enfermedad y por la ausencia de medios terapéuticos válidos, por los cuales el pronóstico más próximo es el fin de la vida.

Si bien la prospectiva más realista de estos estudios sea la de aliviar los sufrimientos y de mejorar la calidad de vida remanente, es innegable que la perspectiva del paciente sea diversa y frecuentemente se configura como espera de un beneficio terapéutico.

Es una tarea ingrata del experimentador la de mantener la información del estudio en los límites de una realista expectativa, sin alimentar ni falsas esperanzas ni inútil terrorismo, construyendo una sólida y respetuosa relación con el paciente incluso antes de hipotetizar la participación en un estudio.

Los riesgos principales de estudios en este ámbito, implican la dificultad de evaluar cuidadosamente los éxitos clínicos, por tanto invalidando el estudio. Pero este problema se supera definiendo cuidadosamente un protocolo bien articulado y científicamente a la vanguardia, utilizando todas aquellas técnicas que permiten reducir la exposición a riesgo –sea como número de sujetos, sea como procedimientos aplicados a cada sujeto –que permiten alcanzar los objetivos de los estudios sin agravar ulteriormente el sufrimiento y el malestar del enfermo.



Existe, sin embargo, el riesgo más sutil de tergiversar la información –acallando algunos aspectos y subrayando otros– lo cual es facilitado por el enrolamiento, en lugar de proveer de una honesta valoración de los riesgos, frecuentemente elevados, y de los beneficios, con frecuencia descuidados por el sujeto, tanto como para exaltar la colaboración en autonomía.

Existe también el riesgo, bastante difundido a causa del relativismo ético subyacente en la cultura contemporánea, de violar la dignidad del paciente –y especialmente del más vulnerable entre ellos–, dignidad ya profanada por la enfermedad y los cuidados.

No hay medios técnicos para garantizar el respeto de la dignidad de los sujetos en una experimentación clínica, cualquiera que sea, en el cáncer terminal.

El único medio es la conciencia del personal clínico que en el “cuidado” del enfermo, incluso de aquel que participa en una experimentación, respeta al mismo tiempo la dignidad propia y la del paciente, reconociendo la plena dignidad de la persona a cuyo encuentro se dirige; al propio límite último y, no obstante, se ofrece a ayudar a otros, que, como él, deberán afrontar el mismo paso.

Referencias bibliográficas

¹ DAUGHERTY C.K., SIEGLER M., RATAIN M.J. ET AL., *Learning from our patients: one participant's impact on clinical trial reserch and informed consent*, Ann. Intern. Med. 1997, 126: 892-897.

² SACKETT D.L., ROSENBERG W.M.C., GRAY J.A.M. ET AL., *Evidence-based medicine: what it is and what it isn't*, BMJ 1996, 312: 71-72.

³ Decreto legislativo del 24 de junio de 2003, n. 211. *Actuación de la directriz 2001/20/CE relativa a la aplicación de la buena práctica clínica en la ejecución de la experimentación clínica de medicamentos para uso clínico*, Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana (GU), serie general, n. 184;9 agosto 2003, art. 2, c, 1, c.

⁴ TOBIAS J.S., TATTERSALL M.H., *Doing the best for the cancer patient*, Lancet 1985, 1: 35-38.

⁵ EMEA, *Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man* (CPMP/EWP/ rev. 2), 24 de Julio de 2003, en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/020595en.pdf> (acceso del 22.11.2006).

⁶ Ibid.

⁷ Ibid.

⁸ EMEA, *Reflection paper on the regulatory guidance for the use of Health-Related Quality of Life (Hrql) measures in the evaluation of medicinal products* (CHMP/EWP/13939/2004), 18



A. A. BIGNAMINI

de noviembre de 2004, en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf> (acceso del 22.11.2006)

⁹ ID., *Note for guidance on evaluation...*

¹⁰ *Ibid.*

¹¹ ID., *Reflection paper on...*

¹² *Ibid.*

¹³ ID., *Note for guidance on evaluation...*

¹⁴ *Ibid.*

¹⁵ EMEA, ICH Topic E11, Clinical Investigation of medicinal products in the paediatric population (Cmp/ICH/2711/99), 27 de julio de 2000, en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ich/271199en.pdf> (acceso del 22.11.2006)

¹⁶ ID., *Note for guidance on evaluation of anticancer medicinal products in man. Addendum on paediatric oncology* (Cmp/Ewp/569/02), 24 de julio de 2003, en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/056902en.pdf> (acceso del 22.11.2006).

¹⁷ ID., *Note for guidance on evaluation...*

¹⁸ BROWN R.F., BUTOW P.N., ELLIS P. Y AL., *Seeking informed consent to cancer clinical trials: describing current practice*, Soc. Sci. Med. 2004, 58: 2445-2457; DAUGHERTY C.K., *Impact of therapeutic reserch on informed consent and the ethics of clinical trials: a medical oncology perspective*, J. Clin. Oncol. 1999, 17: 1601-1617.

¹⁹ ID., *Ethical issues in the development of new agents*, Invest New Drugs 1999, 17: 145-153.

²⁰ HAMAJIMA N., YUASA H., NAKAMURA M. Y AL., *Nested consent design for clinical trials*, Jpn. J. Clin. Oncol. 1998, 28: 329-332.

²¹ DAUGHERTY, SIEGLER, RATAIN Y AL., *Learning...*; DAUGHERTY C.K., RATAIN M.J., MINAMI H. y AL., *Study of cohort-specific consent and patient control in phase I cancer trials*, J. Clin. Oncol. 1998, 16: 2305-2312.

²² DODISH E., EDER M., NOLL R.B. Y AL., *Communication of randomization in childhood leukemia trias*, JAMA 2004, 291: 470-475.

²³ OLECHNOWICZ J.Q., EDER M. SIMON C. Y AL., *Assent observed: children's involvement in leukemia treatment and research discussions*, Pediatrics 2002, 109: 806-714.

²⁴ DAUGHERTY, *Impact of therapeutic...*

²⁵ U.S. COURT OF APPEALS (FIRST CIRCUIT), *Heinrich v. Sweet.*, West Fed. Rep. 2002. 308: 48-71.

²⁶ Cfr. a este respecto, *La nota di chiarificazione al paragrafo 29*, añadida a la Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (AMM), tenida en Washinton en 2002, a la *Declaración de Helsinki*. El texto de esta última ha sido difundido en diversas publicaciones científicas: cfr., por ejemplo, Jama 1997, 277 (11); 925-926. Del documento se ha preparado una traducción al italiano no oficial sobre Medicina y Moral 1997, 4: 799.

²⁷ BEUCHAMP T.L., CHILDRESS J.F., *Principles of medical ethics*, New York; Oxford University Press, 1978 (trad. it. *Principi di etica biomedica*, Firenze: Le Lettere, 1999). El texto original ha conocido diversas ediciones y añadidas (la última edición es de 1994); SACCHINI D., ANTICO L., *The professional autonomy of the medical doctor in Italy*, Theor. Med. Bioeth. 2000, 21: 441-456.

²⁸ *Decreto Legislativo del 24 de junio de 2003...*

²⁹ Juan Pablo II, *Carta Encíclica "Evangelium Vitae"* (25.3.1995), n.68.

³⁰ EMEA, *Note for quidance on evaluation...*

³¹ PTO XII, *Discurso ad un gruppo internazionale di medici*, 24 de febrero de 1957, III: AAS 49 (1957), 147; cfr., también CONGREGACIÓN PARA LA DOCTRINA DE LA FE, *Declaración so-*



LA EXPERIMENTACIÓN ONCOLÓGICA: MEDIDA PARA EL CÁNCER AVANZADO

bre la eutanasia "Iura el bona", n.3.

³² PIO XII, *Discorso ad un gruppò*...

³³ Juan Pablo II, *Evangelium Vitae*, n. 65.

³⁴ *Ibid.*, n. 68.

³⁵ *Ibid.*, n. 70.

³⁶ CONCILIO ECUMÉNICO VATICANO II, *Constitución pastoral sobre la Iglesia en el mundo contemporáneo "Gaudium et Spes"*. 7 de diciembre de 1965, n. 36; JUAN PABLO II, *Carta Encíclica "Veritatis Splendor"* (6.8.1993), n. 39.

³⁷ *Id.*, *Carta Encíclica "Fides et ratio"* (14.9.1998), n. 80.

³⁸ *Id.*, *Evangelium Vitae*, n. 72.

³⁹ GESSERT C.E., BAINES B.K., KUROS S.A. Y AL., *Ethical wills and suffering in patients with cancer: a pilot study*, *J. Palliat. Med.* 2004, 7: 517-526.

⁴⁰ CICCONE A., STERZI R., CRESPI V Y AL., *Thrombolysis for acute ischemic stroke: the patient's point of view*, *Crebrovasc. Dis.*, 2001, 12: 335-340.

⁴¹ BOSCH J., YUSUF S., PAGUE J., Y AL., *Heart outcomes prevention evaluation. Use of rami-pril in preventing stroke: double blind randomised trial*, *BMJ* 2002, 324: 699-702.

⁴² CAPRIE STEERING COMMITTEE; *A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events*, *Lancet* 1996, 348: 1329-1339.

⁴³ HEART PROTECTION STUDY COLLABORATIVE GROUP, *MRC/BHF heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial*, *Lancet* 2002, 360: 7-22.

⁴⁴ EMEA, *Note for guidance on evaluation...*

⁴⁵ THALL P.F., SIMON R., ELLENBERG S.S. Y AL., *Optimal two-stage designs for clinical trials with binary response*, *Stat. Med.* 1988, 7: 571-579; *Id.*, *A two-stage design for choosing among several experimental treatments and a control in clinical trial*, *Biometrics* 1989, 45: 537-547; ENSING L.G., GEMAN E.A., KAMEN D.S. Y AL., *An optimal three-stage design for phase II clinical trials*, *Stat. Med.* 1994, 13: 1727-1736.; PANAGEAS K.S., *An optimal two stage phase II design utilizing complete and partial response information separately*, *Control. Clin. Trials* 2002, 23: 367-379.

⁴⁶ COAD D.S., IVANOVA A., *The use of the triangular test with response-adaptative treatment allocation*, *Stat. Med.* 2005, 24: 1483-1493; SHIH W.J., QUAN H., LI G. Y AL., *Two-stage adaptative strategy for superiority and non-inferiority hypotheses in active controlled clinical trials*, *Stat. Med.* 2004, 23: 2781-2798; WASSMER G., *Data driven analysis strategies for proportion studies in adaptive group sequential test designs*, *J. Biopharm. Stat.* 2003, 13: 585-603; Posch M., Bauer P., Brannath W., *Issues in designing flexible trial*, *Stat. Med.*

⁴⁷ MAZUMDAR M., *Group sequential design for comparative diagnostic accuracy studies: implications and guidelines for practitioners*, *Med. Decis. Making* 2004, 24: 525-533.

⁴⁸ Consulta la página <http://www.etumour.net/> (acceso del 22.11.2006).

⁴⁹ ANDERSON B.D., ADAMSON P.C., WEINER S.L. Y AL., *Tissue collection for correlative studies in childhood cancer clinical trial; ethical considerations and special imperatives*, *J. Clin. Oncol.* 2004, 22: 4846-4850.

⁵⁰ EMEA, *Guideline on the choice of the non-inferiority margin* (CPMP/EWP/2158/99, 27 de Julio de 2005, en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/215899en.pdf> (acceso del 22.11.2006)

⁵¹ *Id.*, *Guideline on Data Monitoring Committees* (DHNP/EWP/5872/03), 27 julio 2005, en <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/587203en.pdf> (acceso del 22.11.2006).

⁵² *Ibid.*



A. A. BIGNAMINI

