

LA PENETRACION DEL METODO CIENTIFICO EN LA CANCEROLOGIA CLINICA¹

DR. GERMÁN GARCÍA²

LA INTRODUCCIÓN, en la Medicina, del método genuinamente científico es muy reciente. Apenas hace algunas décadas que ha penetrado en ella, siendo la cuantificación de sus técnicas y procedimientos una de las muestras más evidentes de este fenómeno. La introducción de la biofísica, de la bioquímica y de las matemáticas, principalmente en su aspecto estadístico, son los tres componentes que están proporcionando rigor a la Medicina actual.

Al igual que en la Física, la Medicina aprende, en este momento, a diseñar sus modelos de investigación y a establecer, con precisión y rigor, la valoración de resultados y la significación y eficacia de sus métodos.

Específicamente, en la Cancerología podemos distinguir dos vertientes: una, la experimentación de laboratorio, hecha principalmente en este momento a través de la virología, la biología molecular, la bioquímica y la inmunología; otra, la vertiente clínica, que en cancerología permanece esta-

cionaria, apoyada y oprimida por la morfología y el empirismo.

La anatomía patológica, su instrumento diagnóstico más firme, nos ilustra tan sólo sobre la presencia de la enfermedad, y no sobre la enfermedad misma. Apenas empiezan a establecerse correlaciones, no ya de causalidad, sino de coexistencia con ciertos factores; intrínsecos unos, ambientales otros, asociados a la producción de ciertos tipos de neoplasias.

En el aspecto terapéutico la situación actual no puede ser más primitiva, a pesar de los poderosos medios técnicos de que disponemos.

La cirugía actúa en virtud de mutilaciones casi incompatibles, en ocasiones, con la estabilidad psíquica del mutilado.

La radioterapia, dotada en la actualidad de supervoltajes, de aceleradores de partículas, de sistemas de potencialización de la radiación, como la hiperoxigenación del enfermo, etc., quizá aparezca algo menos brutal en sus mecanismos de acción que la cirugía, pero, de todas suertes, su meta es el aniquilamiento de toda célula neoplásica, se encuentre donde se encuentre, y no el restablecimiento de la homeostasis del

¹ Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, presentado en la sesión ordinaria del 9 de agosto de 1967.

² Académico numerario. Hospital Español y Hospital de la Mujer.

canceroso, cuyo fracaso permitió la aparición de la neoplasia.

La quimioterapia, muy reciente aún, apenas camina sus primeros pasos, en los que el efecto beneficioso sólo se consigue a expensas de toxicidad. Son muy pocas las ocasiones en que existe una verdadera selectividad de acción sobre el tumor, con respecto al huésped.

Por último, el control hormonal es quizá el único procedimiento que implicaría un conocimiento de ciertos mecanismos de cancerogénesis: la hormonodependencia del cáncer mamario, del prostático, y de algunas formas del uterino, ha conducido a terapéuticas llamadas genéricamente "de control hormonal", y en las que su mecanismo de acción sería el de ayudar al huésped a defenderse de la neoplasia, y no al aniquilamiento de ésta.

La investigación clínica tiende a establecer, en la actualidad, correlaciones entre las características del canceroso y la aparición del tumor, tratando de establecer la fisonomía biológica del canceroso.

Bien pudiera ocurrir que de la observación y caracterización del enfermo neoplásico puedan ser obtenidos datos más operantes en el aclaramiento de la etiopatogenia del cáncer, que en la búsqueda, con el microscopio electrónico, de un problemático virus.

La experimentación de laboratorio crea circunstancias demasiado sesgadas y definidas para la producción de la neoplasia. Así, por ejemplo, la producción de cáncer mamario, en ciertas cepas de ratones hembra, se produce sin más que llegar a obtener individuos genéticamente puros, con una elevada

susceptibilidad para la aparición del tumor. En la especie humana, sin embargo, sabemos que esto no llega a producirse, y que sólo en casos muy especiales de homocigocia, se crean situaciones genéticas favorables para la aparición del tumor. De aquí que la intervención genética en el cáncer humano sea tan problemática y difícil de establecer.

La investigación clínica, que indaga las condiciones biológicas del enfermo, puede, en nuestro sentir, proporcionar elementos de conocimiento que quizá no expliquen la naturaleza íntima de la cancerogénesis, pero que si informan sobre las circunstancias que la producen y que, en último término, pueden llegar a ser valiosos para una profilaxis de la enfermedad maligna.

La estadística, aplicada con rigor a la patología geográfica y a toda correlación, susceptible de investigación, que pueda realizarse en el canceroso, es de inmenso valor.

Stern,¹ estudiando los certificados de defunción, en Verona, durante el período de 1760 a 1839, concernientes a los cánceres mamario y cervicouterino, estableció un coeficiente de 0.75% respecto a la mortalidad por cáncer, referida a la mortalidad general en Verona.

Tanchou,² en un informe de la mortalidad por cáncer en París, en 1743, llega a la conclusión de que el coeficiente de mortalidad por esta enfermedad, referido a la mortalidad general en París, era de 2.54%, frente a un coeficiente de 1.64% para los distritos de Sceaux y Saint Denis. Emite entonces la teoría de que cuanto más civili-

zado el conjunto humano, mayor la frecuencia de la aparición del cáncer.

Stern,³ refiriéndose a los estudios de Tanchou, dice "no estoy seguro de que la civilización de nuestra ciudad de Verona, sea mucho más baja que la civilización de la campiña que rodea París, como significaría el hecho de que nuestra mortalidad es de 0.75, frente a 1.64 para aquella".

Encontramos aquí, por primera vez, un atisbo de correlación entre la frecuencia de la aparición del cáncer y una característica, llamada aquí civilización, del conjunto humano que lo padece.

Los principios fundamentales de estadística, sin embargo, no aparecen hasta que R. A. Fischer, en la segunda década del presente siglo, inicia su teoría de la prueba estadística de probabilidades. Las dos fases fundamentales del rigor estadístico son: las pruebas de significación y los estudios de controles, es decir, de sujetos que, en nuestro caso, no padecen cáncer, para que la variable estudiada pueda mostrar diferencias superiores a la oscilación espontánea que sufre cada conjunto.

A esto ha de agregarse que, para estudiar la frecuencia de aparición de los cánceres en un conjunto humano, o las cifras de mortalidad en el mismo, ha de conseguirse, en primer lugar, el número de individuos que ofrecen "el riesgo a padecerla o a morir". Muchos de los errores cometidos en la valoración estadística son debidos a que las cifras de incidencia de una localización neoplásica, o de mortalidad por la misma, no son referidos al verdadero conjunto que presenta los respectivos ries-

gos, sino que son consideradas en términos absolutos; en relación con cifras globales que no están expuestas al mencionado riesgo.

Como ejemplo de esta elaboración estadística puede verse el análisis de edad hecho por el autor (A), en un conjunto de mujeres con cáncer cérvico-uterino, pertenecientes al Hospital de la Mujer. Se ha dicho, y escrito inclusive, que el cáncer de cuello uterino en México era padecido por mujeres de edad más temprana que en otros países. Se invocaron, para explicar este hecho, causas genéticas, ambientales, etc., pero nunca se hizo una valoración rigurosa de las mujeres efectivamente expuestas al riesgo de padecer la enfermedad.

En la figura 1 se presenta la curva de distribución de edad en 866 casos de

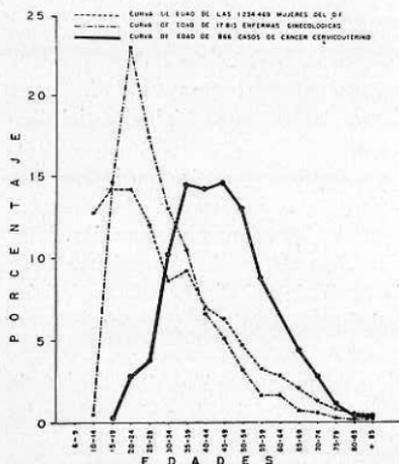


FIG. 1
CURVAS DE EDAD EN: 1234469 MUJERES DEL DF (censo de 1950); 17813 MUJERES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL DE LA MUJER, EN EL INTERVALO, 29 DE ENERO 1949, 31 DE DICIEMBRE 1957; 866 CASOS DE CÁNCER CERVICOUTERINO — DIAGNOSTICADOS EN EL MISMO INTERVALO.
TODAS LAS CURVAS ESTÁN EXPRESADAS POR LUSTROS EN PORCENTAJES DE LOS RESPECTIVOS TOTALES.

cáncer del cuello de la matriz, comparada con la distribución de edades de mujeres con padecimiento ginecológico y la de las mujeres vivas en el D. F. Se ve que los lustros 35-39, 40-44 y 45-49, representan los intervalos de mayor incidencia y las edades que comprenden 489 enfermas significan más del 50% del grupo total.

En vista de esta abundancia de mujeres jóvenes con cáncer de cuello uterino, los autores pensaron que quizá ello era debido al predominio de mujeres de baja edad, tanto en las mujeres del D. F., como en las que acuden a nuestro hospital. La curva de edad de las cancerosas estaría introduciendo, en realidad, más que una predilección del cáncer cérvico-uterino por la mujer jo-

ven en nuestro país, una escasez de mujeres de edad avanzada en el material estudiado por nosotros.

Para eliminar esta posible causa de error fue hecha la elaboración de edad, refiriendo el número de cánceres de cada lustro, no al número total de cánceres, sino al número de mujeres existentes en este mismo lustro, tanto en la población del D. F., como en el conjunto que acudió al hospital.

La tabulación de estos datos puede verse en la tabla 1.

En esta tabla están presentadas las cifras de mujeres vivas en el D. F., clasificadas por lustros según el censo de 1950. Es hecha la misma distribución para las mujeres que se presentaron al hospital y, por último, las enfermas con

TABLA 1

TABULACION POR LUSTRO DE LA POBLACION FEMENINA DEL DISTRITO FEDERAL CENSADA EN 1950. EL CONJUNTO DE MUJERES QUE ACUDIERON AL "HOSPITAL DE LA MUJER" EN EL INTERVALO 26 DE ENERO 1949-31 DE DICIEMBRE 1957 (866 CASOS DE CANCER CERVICOUTERINO)

E d a d e s (en lustros)	Mujeres del D. F. Censo de 1950 (1,234,469)		Mujeres del hospital (17,813) Enfermas ginecoló-		Enfermas de cán- cer cérvicouterino (866)	
	Número	%	Número	%	Número	%
10 a 14	156,805	12.70	87	0.48	—	—
15 a 19	174,838	14.16	2,597	14.57	2	0.23
20 a 24	173,908	14.08	4,171	23.10	24	2.77
25 a 29	148,907	12.06	3,106	17.43	33	3.81
30 a 34	106,302	8.60	2,344	13.15	88	10.16
35 a 39	113,832	9.22	1,893	10.62	126	14.54
40 a 44	85,336	6.90	1,191	6.68	123	14.20
45 a 49	76,393	6.18	912	5.12	127	14.66
50 a 54	58,339	4.72	556	3.12	113	13.04
55 a 59	40,070	3.20	313	1.76	76	8.77
60 a 64	36,484	2.90	279	1.72	76	8.77
65 a 69	25,798	2.09	164	0.92	37	4.27
70 a 74	16,604	1.34	120	0.67	25	2.82
75 a 79	9,869	0.79	40	0.27	9	1.03
80 a 84	5,449	0.47	22	0.12	4	0.46
más de 85	5,035	0.38	10	0.05	3	0.34
TOTAL:	1,234,469		17,813		866	

cáncer del cuello de la matriz (866) son clasificadas con arreglo al lustro a que pertenecen. Todas estas cifras están expresadas en porcentos de sus conjuntos individuales.

Si se representa cada grupo de enfermas, no referido al conjunto total de cancerosas, sino en función del número de mujeres vivas de su mismo lustro, se obtiene la figura 2.

Esta figura contiene dos curvas: la de trazo lleno representa el número de cánceres cérvico-uterinos, distribuidos por lustros referidos a la población femenina del D. F., y corregidas a 100,000 mujeres. La curva de trazo interrumpido representa el número de cánceres cérvico-uterinos distribuidos por lustros y referidos, ahora, al conjunto de mujeres que acudieron al Hospital de la Mujer, y también corregidas las cifras a 100,000 mujeres.

Se ve aquí cómo el incremento de



FIG. 2

NÚMERO DE CASOS DE CÁNCER CERVICOUTERINO, DISTRIBUIDOS SEGÚN LUSTROS Y REFERIDOS A: — LA POBLACION FEMENINA DEL DISTRITO FEDERAL CENSADA EN 1950, — AL CONJUNTO DE MUJERES QUE ACUDIERON AL HOSPITAL DE LA MUJER EN EL INTERVALO 29 DE ENERO 1949, 31 DE DICIEMBRE 1957.

Las cifras están corregidas para 100 000 mujeres de cada lustro.

frecuencia se produce de un modo prácticamente incesante hasta el lustro 60-64. La aparente "juventud" de la curva era, en realidad, debida a la escasez de mujeres de edad avanzada.

Adviértase que la curva de trazo lleno sigue representando una variación relativa de nuestro material de cancerosas, y no una distribución completa de las del D. F., ya que se reciben enfermas de otras procedencias, por una parte, y otros centros de la ciudad también tratan cánceres de esta localización.

FIG. 3.- DEFINICION DEL INDICE

$$I_x = f_x / F_x,$$

donde

$$f_x = n_x / \sum n_x,$$

$$F_x = N_x / N,$$

N_x = Número de mujeres vivas edad x

n_x = Número de enfermas de edad x

N = Número total de mujeres vivas

$\sum n_x$ = Número total de mujeres enfermas.

Una estimación más rigurosa de la influencia de la edad fue establecida por los autores⁵ en 1964, al definir el índice que aparece en la figura 3, que expresa la relación de la frecuencia relativa de enfermas a una edad X , y la frecuencia relativa de la totalidad de mujeres pertenecientes a esta edad, respecto al número total de mujeres vivas.

El valor mínimo del coeficiente es 0, ya que no se admiten frecuencias negativas. La cota máxima del mismo no es de fijar a priori. Quizá podría ser $N / \sum n_x$, cuando $n_x = N_x$, es decir, cuando, teóricamente, la totalidad de las mujeres enfermas poseyera el valor X considerado.

Puede verse que el coeficiente adquiere el valor 1 cuando la frecuencia relativa de enfermas es igual a la frecuencia relativa de la población. Esto tan solo indica que la edad X para la cual el coeficiente es igual a 1 no ejerce efecto alguno sobre la incidencia del fenómeno: en otras palabras, la enfermedad incide en el grupo de esa edad con una potencia que, cualquiera que sea su magnitud, no depende de dicha edad. Existen pues aquí dos efectos: uno, la probabilidad de contraer la enfermedad; otro, la eventual influencia que la edad ejerce sobre esa probabilidad.

Cualquier desviación, positiva o negativa, de I_x respecto a 1 muestra que la edad está actuando, en uno u otro sentido, sobre la probabilidad de aparición de la enfermedad.

Un valor $I_x = 0$ manifestaría el hecho de que la enfermedad no ocurre a la edad X, o sea, que la edad actúa como inhihidora del fenómeno. Un valor $I_x = 4$ indicaría que a la edad X existe una susceptibilidad a la enfermedad mucho mayor que la existente para $I_x = 1$.

Las figuras 4, 5 y 6, representan el

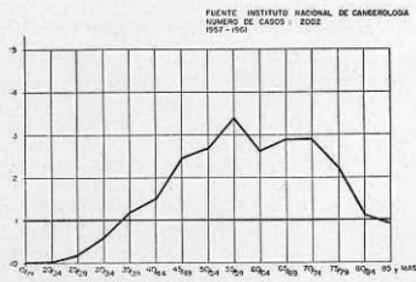


FIG 4 INDICE DEL EFECTO DE LA EDAD SOBRE LA INCIDENCIA DEL CANCER CERVICOUTERINO

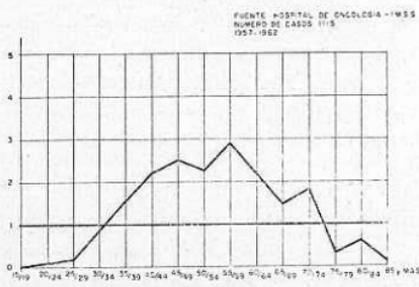


FIG 5 INDICE DEL EFECTO DE LA EDAD SOBRE LA INCIDENCIA DEL CANCER CERVICOUTERINO

índice descrito, en función de lustros, para los conjuntos de cáncer cérvico-uterino del Instituto Nacional del Cáncer, del I.M.S.S. y del Hospital de la Mujer.

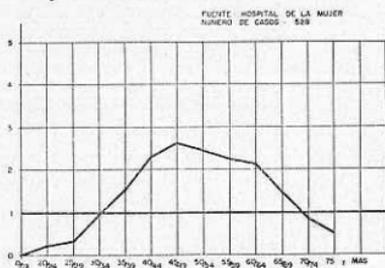


FIG 6 INDICE DEL EFECTO DE LA EDAD SOBRE LA INCIDENCIA DEL CANCER CERVICOUTERINO

En la figura 7 se ve que estas tres curvas cortan la cota de índice 1 en dos puntos: el primero, en el lustro 30-

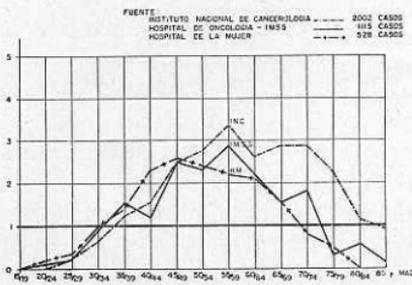


FIG 7 INDICE DEL EFECTO DE LA EDAD SOBRE LA INCIDENCIA DEL CANCER CERVICOUTERINO

34; el segundo entre los 70 y 80 años. Es obvio que dada la complejidad del fenómeno cancerológico, no es de esperarse que estos cortes sean hechos por todas las curvas en las mismas abscisas. Es, sin embargo, significativo el hecho de que antes de los 30 años y después de los 80, el "efecto edad" sea más bien deprimente o negativo, lo cual es congruente con la biología de este cáncer. También lo es el hecho de que los segundos puntos de intersección, es decir, los que muestran el agotamiento del "efecto edad" ofrecen una dispersión mayor que los correspondientes al comienzo de este efecto, ya que a lo largo de la evolución de la mujer, han de ser múltiples y diversas las acciones que originan esta dispersión.

Como ejemplo de significación estadística menciónese la investigación realizada por los autores⁶ respecto a las características de la mujer que padece cáncer cérvico-uterino. En ella se reúnen dos grupos de 530 mujeres cada uno, cancerosas del cuello uterino unas; no seguramente neoplásicas las otras.

La distribución por edades fue la misma en ambos conjuntos, de suerte que fueron comparados dos espectros idénticos de edad. Las "rayas" de estos espectros son lustros, de manera que cada uno contiene un número idéntico de mujeres, tanto en el conjunto canceroso, como en el no canceroso.

Ambos pertenecían a la misma población humana; a la que acude a la consulta externa del Hospital de la Mujer. Quiere esto decir que no existe mecanismo alguno de selección, ni posibilidad de sesgo estadístico. Todas las mujeres pertenecen a la clase socioeco-

nómica del hospital. Las cancerosas fueron tabuladas a medida de su aparición; las no cancerosas, tomadas aleatoriamente; esto es, al azar, del conjunto de mujeres estudiadas en el sector de detección del servicio de cancerología del mencionado hospital.

En las cancerosas, la neoplasia fue siempre carcinoma espinocelular, ya que el adenocarcinoma del cuello uterino es tumor de otra estirpe, y de biología diferente.

En las no cancerosas tratábase de mujeres que acudieron a la consulta externa por diferentes padecimientos, y en las que la exploración clínica, la citología de descamación vaginal y la biopsia, en algunos casos, no pudieron demostrar la existencia de neoplasia ginecológica alguna.

Para el estudio de cada característica ginecoobstétrica en ambos conjuntos fue utilizada la sistemática siguiente:

Dadas dos poblaciones, el problema consiste en determinar si las medias de las distribuciones de cada característica son, o no son iguales:

Llamando

$$\bar{X}_1 \text{ y } \bar{X}_2$$

las medidas de nuestros conjuntos, que son muestras tomadas a los universos a los que pertenecen y

$$\mu_1 \text{ y } \mu_2$$

las medias de la distribución de la misma característica en sus respectivos universos, si llegamos a demostrar que

$$| \bar{X}_1 - \bar{X}_2 | \quad (1)$$

no es "significativamente" distinto a 0,

podremos inferir que

$$| \mu_1 - \mu_2 | \quad (2)$$

tampoco lo es, y en consecuencia, las medias de los universos son iguales.

Es bien conocido, en la teoría estadística, lo que se llama "distribución normal", que es el tipo de distribución de una variable cuya curva está representada en la figura 8. Esta curva, en rigor, representa la distribución de probabilidad de cierto tipo de fenómenos aleatorios o de azar.

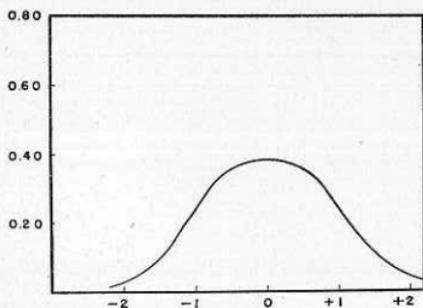


FIG. 8

CURVA DE DISTRIBUCION NORMAL

Puede demostrarse matemáticamente que cuando de dos poblaciones se toma un número suficientemente grande de muestras de igual tamaño, la expresión

$\bar{X}_1 - \bar{X}_2$, tomada para cada pareja de muestras, sigue una distribución aproximadamente normal.

Esta distribución normal de las diferencias $\bar{X}_1 - \bar{X}_2$ tienen su media igual a $\mu_1 - \mu_2$ (diferencia entre las medias de las poblaciones de donde fueron extraídas las muestras).

Esta distribución posee, como toda

distribución, una característica denominada "variancia" que es una medida de la dispersión de los valores de la variable en torno a su media. La figura 9 representa una familia de curvas cubriendo áreas iguales, de idéntica media y variancia diferente.

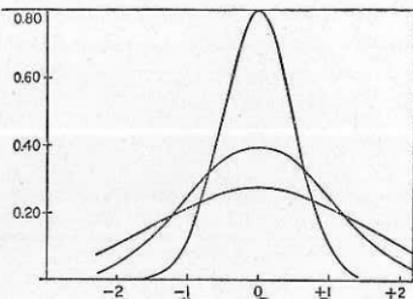


FIG. 9

Puede ahora demostrarse que la variancia de la distribución normal de las diferencias $\bar{X}_1 - \bar{X}_2$, o "variancia total", σ^2 es igual a

$$\sigma^2 = \frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2} \quad (3)$$

siendo σ_1^2 y σ_2^2 las variancias de las dos poblaciones de donde fueron extraídas las muestras, y n_1 y n_2 los tamaños de dichas muestras.

Se requiere ahora establecer un nexo entre las medias de las muestras y las de los universos a que pertenecen. Esto se logra a expensas de la llamada "estadística de pruebas", "t", que contiene las medias de las muestras y las variancias de las poblaciones a que pertenecen:

$$t = (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) / \sqrt{\frac{\sigma_1^2}{n_1} + \frac{\sigma_2^2}{n_2}} \quad (4)$$

Como quiera que no conocemos σ_1 y σ_2 , substituyendo en (4) sus valores por una nueva magnitud S_p^2 , denominada "variancia muestral combinada", que contiene las variancias de las muestras S_1^2 y S_2^2 , y los tamaños de las mismas n_1 y n_2 :

$$S_p^2 = \frac{(n_1 - 1) S_1^2 + (n_2 - 1) S_2^2}{n_1 + n_2 - 2} \quad (5)$$

que substituida en (4) nos da:

$$t = (\bar{X}_1 - \bar{X}_2) / S_p \sqrt{\frac{1}{n_1} + \frac{1}{n_2}} \quad (6)$$

Esta expresión únicamente utiliza valores muestrales. Si su valor queda acotado por los límites

$$-1.96 < t < 1.96 \quad (7)$$

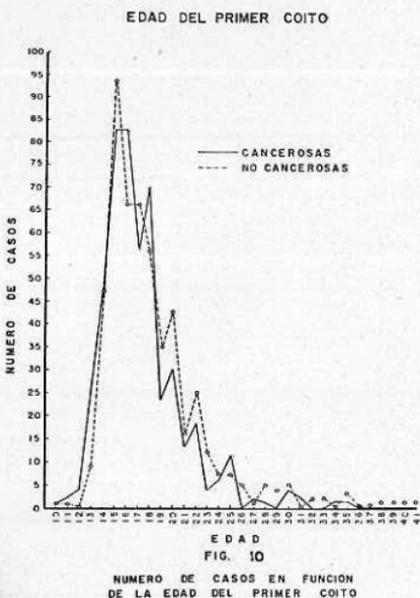
puede concluirse que la hipótesis de que las medias μ_1 y μ_2 son iguales puede aceptarse, y que esta aceptación posee un "grado de confianza" de 95%, grado en relación con el límite 1.96% establecido más arriba.

De todo esto podrá concluirse que un investigador que, consistentemente usara esta técnica estaría rechazando incorrectamente la hipótesis $\mu_1 = \mu_2$, de igualdad de las medias de los dos universos, en sólo un 5% de los casos.

Aplicando esta técnica los autores

han podido encontrar que sólo dos características aparecen diferentes en cancerosas y no cancerosas. Son éstas: la edad del primer coito y el número de partos.

La figura 10 representa la primera característica en ambas muestras. La figura 11 muestra la probabilidad de haber cometido un error al proceder en la manera descrita; las magnitudes de



error aparecen en función de las probabilidades de ser cometidos. Así, por ejemplo, una diferencia de 1.00 años sería detectada con una probabilidad de 98%.

La estadística de prueba "t", es aquí mayor que el valor crítico 1.96 y, de hecho, la diferencia entre cancerosas y no cancerosas es de 10.9 meses. El coito es, pues, en un promedio de 10.9 meses,

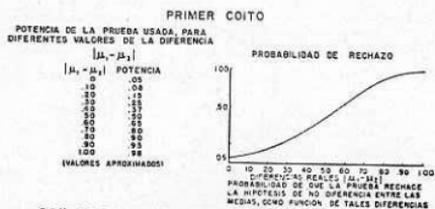
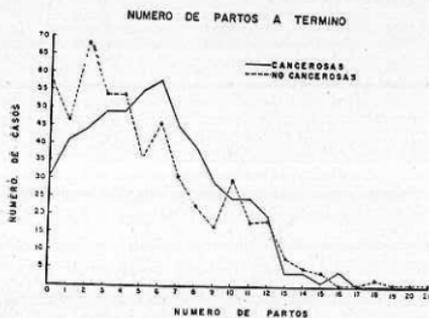


FIG. 11 - POTENCIA DE LA PRUEBA ESTADÍSTICA UTILIZADA

más temprano entre las primeras que entre las segundas, dato que, muy verosíblemente, posea valor y alcance biológicos.



Las figuras 12 y 13 representan el mismo tratamiento para la característica *número de partos a término*. También aquí, "t" es menor de 1.96; la probabilidad de que una diferencia de 1 sea detectada es de 99%, y de hecho,



FIG. 13 - POTENCIA DE LA PRUEBA ESTADÍSTICA UTILIZADA

el conjunto de cancerosas muestra 0.72 partos más que las no cancerosas, diferencia estadísticamente asegurada, y, muy verosíblemente, operante biológicamente.

Menarquia, número de embarazos y número de abortos no mostraron, bajo la misma técnica, diferencias en ambos conjuntos.

EPÍLOGO

En tanto que de la investigación experimental pueda derivar el conocimiento preciso de la etiopatogenia del cáncer, o quizá mejor aún, de los cánceres, y eventualmente la terapéutica o terapéuticas específicas del o de los mismos, la investigación clínica puede proporcionar información válida para un conocimiento, en primera aproximación, del mecanismo de cancerización, y conducir a medidas profilácticas e, incluso, terapéuticas eficaces.

La estadística, en su estudio de probabilidades e indeterminaciones, es uno de los elementos más poderosos de la investigación clínica.

Conviene concluir con unas palabras de Francis Bacon, que expresan mi sentir, mejor que yo pudiera hacerlo:

"Si un hombre comienza con certidumbres, acabará en dudas; pero si se comenta, en su comienzo, con dudas, acabará en certidumbre".

REFERENCIAS

1. Stern, R.: *Fatti statistici relativi alla malattie cancerose. Giornali per servire al progressi della patologia e della terapeutica*, 2: 507, 1842. Citado por: Clemmesen, J.: *Statistical studies in malignant neoplasms*. Vol. 1. Copenhagen, Munksgaard, 1965, p. 2.

2. Tanchou, S.: *Recherches sur la fréquence du cancer*. Gazette des Hôpitaux. p. 313, 1843. Citado por: Clemmesen, J.: *Statistical studies in malignant neoplasms*. Vol. 1. Copenhagen. Munksgaard, 1965 p. 2.
3. Stern, R.: *Nota sulla ricerca del dottor Tanchou intorno la frequenza del cancro*. Annali Universali de Medicina. 119: 484, 1844. Citado por: Clemmesen, J.: *Statistical studies in malignant eoplasmas*. Vol. 1. Copenhagen. 1965, p. 2.
4. García, G., Montes de Oca, E., Laguna, J.C., y Bruguera, J.: *La detección de cáncer en el "Hospital de la Mujer"*. Estudio de 34,833 mujeres. Ginec. Obstet. Méx. 17: 105, 1962.
5. García, G. y Garza, T.: *La epidemiología del cáncer cérvicouterino en México*. Rev. Inst. Nac. Cancerol. 16: 373, 1964.
6. García, G., Bruguera, J. y Garza, T.: *Análisis estadístico de las características ginecoobstétricas de 530 casos de cáncer del cuello uterino*. Ginec. Obstet. Mex. 17: 120, 1962.

COMENTARIO OFICIAL

DR. JOSÉ NORIEGA-LIMÓN¹

ES EN VERDAD placentero tener la oportunidad de comentar el trabajo de ingreso del Dr. Germán García, cuya trayectoria profesional, hospitalaria, de enseñanza y privada ha sido siempre de vanguardia en nuestra cancerología. Permítase extenderle a nombre de nuestra Corporación y en particular de la Sección de Cancerología, la más amistosa y cordial de las bienvenidas.

En síntesis el ponente nos transmite esta noche la idea de que la aplicación del método estadístico está dando a la Medicina y en particular a la Cancerología clínica un rigorismo científico del que carecía hasta hace pocas décadas. Exactos estudios estadísticos aplicados a la Epidemiología, a las correlaciones clínicas y al análisis de los resultados terapéuticos son capaces de dar información sobre mecanismos de cancerización, que puedan eventualmente conducir a medidas profilácticas y aun terapéuticas eficaces contra los cánceres. Ejemplifica extensamente, dos experiencias de su grupo de trabajo, formado de clínicos y estadígrafo: una de elaboración estadística sobre la relación de la edad y el

cáncer cérvico uterino en un conjunto de pacientes del Hospital de la Mujer y otra de significación estadística respecto a las características de las mujeres padeciendo esta forma de cáncer, encontrando únicamente relación estadísticamente significativa entre el cáncer y el tiempo del primer coito y el número de partos.

La posición del autor coincide con la actitud actual de múltiples centros cancerológicos y varios investigadores, de reenfoque intensivamente el estudio epidemiológico, la historia natural y los resultados terapéuticos en los cánceres humanos a través de un análisis estadístico riguroso. Esta actitud dará y de hecho ha dado ya resultados prácticos de gran trascendencia en la práctica clínica. Vaya como ejemplo, el hallazgo de que el cáncer cérvico uterino es una forma de neoplasia maligna estadística y epidemiológicamente abatible. La última comunicación de la Sociedad Americana del Cáncer señala que la mortalidad por esta forma de cáncer ha disminuido casi en un 50% entre 1943 y 1946. Similar abatimiento es observable la Columbia Británica. Estos notables descensos de la mortalidad son de tanta mayor impor-

¹ Académico numerario. Centro Hospitalario "20 de Noviembre", I.S.S.S.T.E.

2. Tanchou, S.: *Recherches sur la fréquence du cancer*. Gazette des Hôpitaux. p. 313, 1843. Citado por: Clemmesen, J.: *Statistical studies in malignant neoplasms*. Vol. 1. Copenhagen. Munksgaard, 1965 p. 2.
3. Stern, R.: *Nota sulla ricerca del dottor Tanchou intorno la frequenza del cancro*. Annali Universali de Medicina. 119: 484, 1844. Citado por: Clemmesen, J.: *Statistical studies in malignant eoplasmas*. Vol. 1. Copenhagen. 1965, p. 2.
4. García, G., Montes de Oca, E., Laguna, J.C., y Bruguera, J.: *La detección de cáncer en el "Hospital de la Mujer"*. *Estudio de 34,833 mujeres*. Ginec. Obstet. Méx. 17: 105, 1962.
5. García, G. y Garza, T.: *La epidemiología del cáncer cérvicouterino en México*. Rev. Inst. Nac. Cancerol. 16: 373, 1964.
6. García, G., Bruguera, J. y Garza, T.: *Análisis estadístico de las características ginecoobstétricas de 530 casos de cáncer del cuello uterino*. Ginec. Obstet. Mex. 17: 120, 1962.

COMENTARIO OFICIAL

DR. JOSÉ NORIEGA-LIMÓN¹

ES EN VERDAD placentero tener la oportunidad de comentar el trabajo de ingreso del Dr. Germán García, cuya trayectoria profesional, hospitalaria, de enseñanza y privada ha sido siempre de vanguardia en nuestra cancerología. Permítase extenderle a nombre de nuestra Corporación y en particular de la Sección de Cancerología, la más amistosa y cordial de las bienvenidas.

En síntesis el ponente nos transmite esta noche la idea de que la aplicación del método estadístico está dando a la Medicina y en particular a la Cancerología clínica un rigorismo científico del que carecía hasta hace pocas décadas. Exactos estudios estadísticos aplicados a la Epidemiología, a las correlaciones clínicas y al análisis de los resultados terapéuticos son capaces de dar información sobre mecanismos de cancerización, que puedan eventualmente conducir a medidas profilácticas y aun terapéuticas eficaces contra los cánceres. Ejemplifica extensamente, dos experiencias de su grupo de trabajo, formado de clínicos y estadígrafo: una de elaboración estadística sobre la relación de la edad y el

cáncer cérvico uterino en un conjunto de pacientes del Hospital de la Mujer y otra de significación estadística respecto a las características de las mujeres padeciendo esta forma de cáncer, encontrando únicamente relación estadísticamente significativa entre el cáncer y el tiempo del primer coito y el número de partos.

La posición del autor coincide con la actitud actual de múltiples centros cancerológicos y varios investigadores, de reenfocar intensivamente el estudio epidemiológico, la historia natural y los resultados terapéuticos en los cánceres humanos a través de un análisis estadístico riguroso. Esta actitud dará y de hecho ha dado ya resultados prácticos de gran trascendencia en la práctica clínica. Vaya como ejemplo, el hallazgo de que el cáncer cérvico uterino es una forma de neoplasia maligna estadística y epidemiológicamente abatible. La última comunicación de la Sociedad Americana del Cáncer señala que la mortalidad por esta forma de cáncer ha disminuido casi en un 50% entre 1943 y 1946. Similar abatimiento es observable la Columbia Británica. Estos notables descensos de la mortalidad son de tanta mayor impor-

¹ Académico numerario. Centro Hospitalario "20 de Noviembre", I.S.S.S.T.E.

tancia en tanto que la terapéutica del cáncer cérvicouterino o la investigación o la investigación del laboratorio sobre su etiopatogenia y desarrollo no han cambiado radicalmente en este período. Han sido la demostración estadística de la utilidad de la detección sistemática, del descubrimiento de las discariosis y etapas precancerosas y su tratamiento adecuado, los responsables de este cambio tan trascendente, especialmente para nosotros, en donde esta neoplasia es la predominante. Sin duda estas medidas profilácticas y terapéuticas han sido de mayor trascendencia que cualquier reciente mejoría en las técnicas quirúrgicas o perfeccionamiento de los métodos radioterápicos o que los hallazgos del microscopio electrónico y las observaciones sobre alteraciones cromosómicas y cambios químicos de las células neoplásicas.

Un amplísimo horizonte queda abierto al estudio de los cánceres humanos aplicando este rigorismo estadístico, por ejemplo, a las correlaciones de lo que Boudin ha llamado los síndromes paraneoplásicos, con el desarrollo y la evolución del cáncer y las reacciones del huésped. Estas manifestaciones patológicas ligadas clínicamente a la presencia de tumores malignos evolucionan paralela o coexistentemente a éstos, no obediendo a la presencia de metástasis, sino al establecimiento de procesos degenerativos distróficos localizados o manifestados al nivel de la piel y mucosas, el sistema locomotor y nervioso, en ocasiones en los órganos endócrinos, la sangre y los procesos metabólicos. Se ha creado un criterio más de Medicina Interna sobre las enfermedades neoplásicas y entendiendo la cancerización más como un trastorno de homeostasis y alteraciones de los procesos normales de control del crecimiento y morfogénesis, que la ortodoxa visión de una malignidad intrínseca de unas células neoplásicas que crecen, se multiplican, metastatizan, matan y a las que hay que destruir a toda costa en donde y a como de lugar.

La Medicina en general ha evolucionado a lo largo de líneas esencialmente empíricas.

El progreso de nuestros métodos de tratamiento, especialmente los cancerológicos está más sólidamente basado en experiencias masivas de ensayo y error, que en un estudio científico controlado. Las últimas décadas han visto, como el Dr. García señala, el comienzo de estudios más exactos. El consejo Británico de Investigación Médica acuñó en término inglés de "clinical trial", ensayo clínico, para denominar experimentos controlados que involucran pacientes y en los que todo el rigorismo y la disciplina de un bien planeado experimento de laboratorio son empleados. Haciendo grupos clínicos sin preselección usando los métodos ciegos dobles o triples, las técnicas estadísticas de muestreo, de error y de incertidumbre, etc., para el análisis de los resultados.

Estos ensayos clínicos requieren números grandes de pacientes para tener significado estadístico y en los cánceres poco frecuentes es necesario el ensayo no en un sólo centro oncológico sino entre varias instituciones o a nivel nacional. Tal es el caso de los grandes ensayos clínicos que actualmente se están llevando al cabo en quimioterapia fuera de nuestro país.

Estos experimentos o ensayos clínicos son factibles a pesar de algunos problemas éticos que puedan surgir en cancerología. Han probado ser muy informativos y a menudo sorprendentes. La Medicina actual cada vez más institucional ofrece un campo fértil para este tipo de ensayos.

La adopción de los métodos fisicomatemáticos en la ejecución de las técnicas de tratamiento es en nuestro sentir, otro de los aspectos de la infiltración de método científico en el empirismo clínico. En este respecto la dosimetría en radioterapia puede ser el ejemplo por excelencia.

Es por otra parte pertinente señalar que los métodos fisicomatemáticos especialmente en su aspecto estadístico son un instrumento, un medio en la práctica clínica y no un fin en sí mismos. La aplicación de un sofisticado método estadístico corre en cierto modo paralelo al desenvolvimiento del medio social en que se aplica. En nuestra experien-

cia personal, en nuestro ambiente, dos han sido los obstáculos mayores para la realización de estudios estadísticos precisos, especialmente en lo que respecta al análisis de resultados terapéuticos. Por una parte el incompleto muestreo de datos clínicos, al través de segundas manos en la consulta externa, por residentes, empleados y médicos no especializados y por otra, más importante aun, el alto número de deserciones de pacientes sujetos a exámenes periódicos después del tratamiento. Quedan así invalidados métodos precisos como índices de sobrevida, curvas actuariales, etc., en las que aún aplicando índices de certidumbre las variaciones pueden ser tan amplias que nos dejan frecuentemente casi en la misma incertidumbre que el empirismo clínico, con el peligro aun mayor de dogmatismo revestido del ropaje pseudocientífico de un rigorismo estadístico.

El clínico y especialmente el cancerólogo en la actualidad se enfrenta todavía ante cada caso clínico, con un bagaje extraordinariamente precario de certidumbre y una aplastante cadena de imponderables y variables, y sin embargo, tiene que tomar decisiones de una magnitud y trascendencia frecuentemente no encontradas en otras ramas

de la Medicina. El empirismo clínico con que las resuelva seguirá por mucho tiempo siendo el fenómeno básico que analice el estadígrafo. Si este empirismo es ocasionalmente genial podrá abrir horizontes insospechados, si simplemente talentoso producir el alivio y la cura de pacientes dentro de los porcentajes actuales que deben esperarse dentro de los distintos tipos de cáncer y su tratamiento.

Quedan únicamente por enfatizar cuán de acuerdo estamos con el ponente en la necesidad de someter nuestro empirismo clínico al más riguroso método estadístico para obtener las certidumbres de que nos habla el Dr. García. Y en paráfrasis con el autor, dejar siempre abierta nuestra mente con real espíritu científico, para que las certidumbres de hoy puedan ser las dudas del mañana, cuando un nuevo experimento, un nuevo modelo, tan rigurosamente ejecutado como el de ayer nos demuestre una distinta realidad. Todavía es válida en cancerología clínica la definición de Jacob Bigelow de que la Medicina es el arte científico de entender la enfermedad y tratar de curar o aliviar cuando ésto sea posible.