

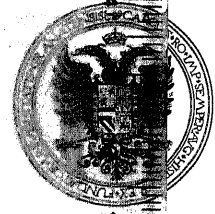
EMMANUEL VAN DER SCHUEREN
DOCTOR HONORIS CAUSA

TRATAMIENTO DEL CÁNCER
DE MAMA:
DILEMAS PARA LA SOCIEDAD

DISCURSO EN EL ACTO DE INVESTIDURA

PRESENTACIÓN

VICENTE PEDRAZA MURIEL



UNIVERSIDAD DE GRANADA
MCMXXV



MADE IN

EMMANUEL VAN DER SCHUEREN
DOCTOR HONORIS CAUSA

**TRATAMIENTO DEL CÁNCER
DE MAMA:
DILEMAS PARA LA SOCIEDAD**

DISCURSO EN EL ACTO DE INVESTIDURA

PRESENTACIÓN

VICENTE PEDRAZA MURIEL



UNIVERSIDAD DE GRANADA
MCMXCV

BIBLIOTECA HOSPITAL REAL GRANADA	
Sala:	
Estante:	164
Numero:	Caja 109(4)

DISCURSOS

PRONUNCIADOS EN EL ACTO DE
INVESTIDURA COMO DOCTOR "HONORIS CAUSA"
DEL EXCELENTÍSIMO SEÑOR

EMMANUEL VAN DER SCHUEREN



UNIVERSIDAD DE GRANADA
MCMXCV

611423687
i15308832

DISCURSO DE PRESENTACIÓN
PRONUNCIADO POR EL PROFESOR DOCTOR DON
VICENTE PEDRAZA MURIEL
CATEDRÁTICO DE RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA
DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA
CON MOTIVO DE LA INVESTIDURA DEL DOCTOR DON
EMMANUEL VAN DER SCHUEREN



PROFESOR DOCTOR DON
EMMANUEL VAN DER SCHUEREN

Excmo. Sr. Rector Magnífico,
Excmos. Sres. Vicerrectores,
Ilmos. Sres. Decanos y Directores de Centro,
Doctores del Claustro Universitario,
Ilustrísimas Autoridades
Señoras y Señores:

La mejor tradición universitaria española reconoce en la libertad de pensamiento y estudio uno de sus más sólidos pilares y, en libertad, el pensamiento científico y humanístico, orientado hacia la búsqueda de la Verdad, mediante la discusión abierta de los problemas y la disminución progresiva de los errores, constituye el principio rector de lo que podríamos denominar la “ética universitaria”, una de las más claras y preciosas manifestaciones de la cultura occidental.

Parte de esta ética universitaria es, a mi modo de ver, el reconocimiento y la distinción académicas de aquéllos que, animados simplemente por el afán de conocer o empujados por un cierto espíritu de servicio a los demás, dedican su tiempo y sus mayores esfuerzos al cultivo de la Ciencia y/o a la extensión de sus aplicaciones, sin otros objetivos que su propio deseo de comprender mejor el mundo que nos

rodea, hacer de afluentes del caudaloso río del conocimiento y trabajar, en definitiva, por el bien común.

Uno de estos hombres es el Profesor Emmanuel van der Schueren, de quien me cabe hoy el inmerecido privilegio y el gran honor de realizar, en este noble recinto y en defensa de su propuesta de investidura como Doctor "Honoris Causa" por la Universidad de Granada, su "laudatio" personal y profesional, una "laudatio" que fluye fácil y espontáneamente de la mente y cálida y gozosamente del corazón.

Resumir una obra importante no es fácil y extraer del brillante curriculum vitae del Prof. van der Schueren sus logros más significativos es tarea asimismo difícil. Intentaré, no obstante, con la benevolencia de todos y una dosis mínima de rigor y sistematización, trazar los perfiles del Doctorando y exponer algunas de sus aportaciones más relevantes al campo de la Oncología.

Emmanuel van der Schueren finalizó los estudios de Medicina en la Universidad Católica de Lovaina en 1968. En la misma Universidad obtuvo, un año más tarde, el Grado de Licenciado y, en 1974, el Grado de Doctor, ambos con "magna cum laude". Su formación postgraduada la inició con su padre, el Prof. G. v. d. Schueren, en el Departamento de Radioterapia del Hospital Universitario San Rafael de Lovaina, del que fué Residente entre 1968 y 1971. Después de superar el "foreign" (Educational Council for Foreign Medical Graduates Examination), permaneció dos años, en calidad de Investigador Asociado, en el Laboratorio de Radiobiología de la Universidad de Stanford (California), entonces dirigido por el Prof. H. S. Kaplan, uno de los pioneros y más importantes científicos que haya dado nunca la Radioterapia Oncológica a lo largo de su historia.

Tras su regreso a Europa, E. v. d. Schueren formó parte, durante cinco años, del staff médico del Departamento de Radioterapia de la Universidad de Amsterdam, donde comenzó a trabajar, junto al tercero de sus maestros, el Prof. K. Breur, por el desarrollo de la Radioterapia europea. Desde 1979 hasta 1991 ha ejercido la dirección del Departamento de Radioterapia de la Universidad Católica de Lovaina, el Consejo Médico de cuyo Hospital Universitario presidió durante cuatro años (1987–1991). En 1991 le fué confiada la dirección del Centro Oncológico de la citada Universidad, posición que conserva en la actualidad junto con la de Profesor de Oncología de la misma.

La vitalidad, el empuje y el entusiasmo personal del Prof. v. d. Schueren, su preocupación permanente por el crecimiento y avance de la Radioterapia y de la Oncología y por la disponibilidad de los recursos, humanos y materiales, necesarios para su desarrollo, su visión amplia, supranacional, nunca localista, de los problemas, su idea clara del intercambio de conocimientos como fuente del propio conocimiento y, en fin, su europeísmo manifiesto y firme actitud en defensa de la cooperación y el entendimiento entre los científicos, por encima de barreras lingüísticas, geográficas, generacionales o culturales, han hecho de Emmanuel v. d. Schueren un gigante en la construcción europea en el dominio de la Oncología y el ejemplo a seguir por las sucesivas generaciones de oncólogos radioterapeutas del Viejo Continente. → mashto

En esta faceta de su personalidad se inscriben, a mi juicio, su condición de Fundador y Presidente de la Sociedad Belga de Radioterapia y Oncología, Fundador de la Sociedad Europea de Radiología Terapéutica y Oncología (ES-TRO) de la que fué primer Secretario y posteriormente Presidente (1989–1991), Fundador de la Federación de

Sociedades Oncológicas Europeas (FECS) de la que es en la actualidad Secretario General, y miembro distinguido de la Organización Europea de Investigación sobre el Tratamiento del Cáncer (EORTC), algunos de cuyos Comités (Radioterapia / Protocolos Terapéuticos / Control de Calidad / Consultivo Científico) y Grupos de Trabajo (Cáncer de Mama) han contado con su dirección y cuya Presidencia ha ostentado entre 1991 y 1994.

En 1983, bajo su impulso directo, vió la luz, por vez primera, la Revista "Radiotherapy and Oncology", órgano oficial de la Sociedad Europea de Radiología Terapéutica y Oncología, cuya dirección mantuvo hasta 1990, año en que pasó a ser Editor del "European Journal of Cancer", publicación de alto índice de impacto en el campo oncológico. Pertenece también al Board de Editores de otras Revistas Oncológicas ("Annals of Oncology" / "Journal Européen de Radiothérapie" / "The Breast") y actualmente forma parte del Comité Científico de algunos de los más importantes Centros Oncológicos europeos (Institut Gustave Roussy/París, Fondation Curie/París, Netherlands Cancer Institute/Amsterdam, Institut F. Leclerc/Dijon, European Institute of Oncology/Milán).

El interés específico y la inquietud académica de E. v. d. Schueren porque los beneficios de la formación oncológica lleguen hasta los lugares más apartados de Europa, porque de la mejor formación de los especialistas oncólogos se derive una mejor asistencia a los pacientes y porque el principio de igualdad, tanto en el orden del conocimiento para unos como en el orden terapéutico para otros y en el orden general de la justicia para todos (entendida ésta al estilo de Rawls como contrato social moralmente vinculante), alcance entre nosotros plena vigencia y desarrollo, le han llevado a aceptar de la Unión Europea la

Coordinación de los Programas de Intercambio para Radioterapia Erasmus y Tempus en los que participan numerosísimas Universidades de Europa Oriental y Occidental, entre ellas la Universidad de Granada. Fruto, asimismo, de su atención por los problemas sociales es su condición actual de Secretario General de la Liga Belga contra el Cáncer, una asociación voluntaria con fines humanitarios de las muchas que existen en Europa.

La producción científica del Prof. v. d. Schueren es, por otra parte, amplísima. Tiene publicados hasta el momento 212 trabajos científicos, bien en forma de artículos en las más importantes revistas oncológicas, bien en forma de capítulos de libros editados por él mismo o por otros autores. Sus campos preferidos son la Radiobiología por un lado y la Terapéutica del Cáncer con Radiaciones por otro. Su dedicación al estudio y a la investigación en una y otra rama de la Ciencia ha sido y es absoluta, y así esperamos todos sus colegas que lo siga siendo durante mucho tiempo aun pues E. v. d. Schueren se encuentra hoy en la plenitud de su vida intelectual y científica a las que vive entregado de una forma generosa y total.

Cinco son, a mi juicio, las líneas o hilos conductores por los que ha caminado E. v. d. Schueren en la investigación oncológica: Radiobiología Fundamental, Radioterapia Clínica, Bases Biológicas del Fraccionamiento, Respuesta Inmune y Control de Calidad en Radioterapia.

La primera de ellas, derivación de su estancia en Stanford, está centrada en el control genético de los mecanismos de reparación post-irradiación, en particular el fenómeno conocido como "excisión-resíntesis". Con pocas excepciones, la mayoría de las publicaciones de su primera etapa, salvo algunas incursiones en el campo de la cinética de

incorporación de precursores marcados a proteínas musculares y ácidos nucleicos, se encuadran dentro de la Radiobiología básica, una parte de la Biología de la Radiación en plena expansión actual, dominada hoy por el esclarecimiento de los mecanismos moleculares que rigen la proliferación celular.

Durante su etapa holandesa y en el curso de los primeros años de su trabajo como responsable del Departamento de Radioterapia de la Universidad de Lovaina, la actividad científica del Prof. v. d. Schueren quedó circunscrita, como la de otros muchos investigadores de su época, al análisis del control tumoral por radiación, utilizada sola o en combinación con otros procedimientos terapéuticos (cirugía y quimioterapia, esencialmente), en diferentes localizaciones tumorales (cabeza y cuello, mama, ovario, sarcomas, gliomas y timomas, sobre todo). De esta época datan también algunos estudios sobre radiosensibilidad, radiosensibilización y modulación de la respuesta a la radiación y se inicia su línea de trabajo, original y brillante, sobre Fraccionamiento de la Dosis en Radioterapia.

Los primeros trabajos en este campo fueron de carácter clínico y consistieron en la evaluación de los resultados del tratamiento hiperfraccionado, en términos de tolerancia y/o control tumoral, en un conjunto bien definido de tumores humanos (cabeza y cuello, vejiga, próstata y gliomas malignos, principalmente). Hacia 1983, los principios radiobiológicos subyacentes al control tumoral dejaron de ser intuitiva o empíricamente utilizados por E. v. d. Schueren y se introdujo en su Departamento la experimentación animal, un campo de la investigación orientado hacia la comprensión de los efectos celulares de la radiación sobre los tejidos sanos y tumorales sumamente fructífero. En colaboración con K.K. Ang y A. v. d. Kogel, especial-

mente, se formula entonces el concepto de tolerancia parcial a la radiación, se estudia el efecto de pequeñas y repetidas dosis de radiación sobre los tejidos de lenta respuesta (la médula espinal de la rata fué el modelo elegido), se analizan las características del fenómeno de regeneración celular en esquemas de irradiación "split" o en regímenes multifraccionados (utilizando la mucosa del labio del ratón como modelo de estudio) y comienzan los primeros ensayos clínicos randomizados, dentro de la EORTC, sobre influencia del hiperfraccionamiento en el control de los cánceres localmente avanzados de cabeza y cuello, un área de investigación que se extendió, a lo largo de la década de los 80, a otras localizaciones tumorales.

La irradiación utilizada como tratamiento inmunosupresor en pacientes candidatos a trasplante, así como la investigación de los mecanismos de la inmunosupresión radioinducida, realizada utilizando modelos animales y preparados experimentales de médula ósea, recibieron de E. v. d. Schueren atención preferente entre 1980 y 1990. Las publicaciones en este campo son numerosas y entre las aportaciones más importantes destacan, por su relevancia, el acondicionamiento con TLI (Irradiación Linfática Total) en paciente diabéticos sometidos a trasplante renal, el análisis del comportamiento de los vectores linfocíticos de la respuesta inmune, la inducción de tolerancia inmunológica y la identificación de los factores predictivos del pronóstico en pacientes sujetos a trasplante tras TLI.

Por último, E. v. d. Schueren es inductor y responsable principal en Europa de una línea de trabajo de gran importancia en la radioterapia del cáncer: el control de calidad de los tratamientos, un tema complejo y difícil en el que se entremezclan aspectos tecnológicos, problemas científicos, cuestiones políticas y principios morales. Para los médi-

cos, el objetivo último de nuestro trabajo es curar o ayudar a los pacientes sin hacerles daño. Este objetivo es particularmente difícil de alcanzar en el tratamiento del cáncer por radiación. Todo es incertidumbre, en efecto, en el empleo de la radiación con fines terapéuticos: la interacción de la radiación con los tejidos corporales, la distribución de la dosis, la definición de los volúmenes “blanco” a irradiar, la inducción de efectos letales o subletales sobre las células normales y neoplásicas irradiadas, la expresión inmediata o tardía del daño producido, todo es probabilístico. Si científico es todo proceso refutable y si, como parece cierto, la refutación de los hechos científicos debe hacerse tratando de poner de manifiesto y de reducir los errores cometidos, no cabe duda de que el Control de Calidad en Radioterapia constituye un objetivo científico de primera magnitud. Ojalá que en poco tiempo seamos capaces de ofrecer a todos los enfermos de cáncer en todos los rincones de Europa el tratamiento más adecuado y seguro. Esto sí sería, realmente, un elemento de progreso, no sólo en el ámbito científico de la Oncología, sino en el más elevado y noble de la atención médica a hombres y mujeres que sufren en razón de su enfermedad y en situaciones de indefensión y flaqueza. En la consecución de este objetivo el Prof. v. d. Schueren es un eslabón esencial. Sólo por esta razón merece, a mi juicio, el reconocimiento y gratitud de todos nosotros.

Los méritos que concurren en su persona han hecho que, a pesar de su relativa juventud, E. v. d. Schueren haya recibido numerosas recompensas y honores hasta hoy. La Sociedad Americana de Radiología Terapéutica y Oncología (ASTRO), la Asociación Británica de Oncología, la Sociedad Radiológica del Japón, la Sociedad Médica Sueca, la Sociedad Helénica de Oncología, la Asociación Española

de Investigación sobre el Cáncer y la Federación de Sociedades Oncológicas Europeas le han distinguido sucesivamente mediante fórmulas diversas (Keynote Lectures, Diplomas, Medallas). En 1993, recibió en Praga el título de Miembro Honorario de la Asociación Europea de Física de la Radiación y en Noviembre próximo, en París, en el curso de la Octava Conferencia Europea sobre Oncología recibirá el Premio “Breur” instituido por ESTRO para enaltecer a los más preclaros cultivadores de la Radioterapia Oncológica.

Emmanuel v. d. Schueren ha trabajado activamente, además, por la integración europea de la Radioterapia Española en general y por nuestro Departamento en particular. Durante su mandato como Presidente de ESTRO, y apenas sin conocernos, nos confió la organización, entre 1990 y 1992, de tres de los Teaching Courses organizados anualmente por la Sociedad en diferentes ciudades europeas con el objetivo básico de conseguir la equiparación formativa de los oncólogos radioterapeutas en el espacio europeo y todavía está fresco en el recuerdo el 13th Estro Annual Meeting, celebrado en Granada en Septiembre de 1994 gracias a una decisión personal suya adoptada años atrás. Si la División de Radioterapia Oncológica del Departamento de Radiología y Medicina Física de la Universidad de Granada, y, por tanto nuestra propia Universidad, tienen hoy dimensión europea ello se debe, en parte, a su ayuda y a la de otros ilustres científicos presentes en esta investidura a quienes agradecemos igualmente su colaboración y ayuda.

Aparte de un gran científico y un excelente Profesor, E. v. d. Schueren es, en mi opinión, lo más parecido posible al hombre universal. Su perfil humano, su trayectoria profesional y su curriculum vitae así lo atestiguan. No será ésta

la última vez que veamos al Prof. v. d. Schueren en Granada y sé que la distinción para la que hoy se le propone tiene para él y para la comunidad de científicos a quienes representa un considerable valor.

Personalmente, como ya hiciera 14 años atrás al realizar una propuesta semejante a ésta en favor de otro radioterapeuta excepcional, sólo deseo decir que honrando a científicos como E. v. d. Schueren nos honramos a nosotros mismos. Solicito, en consecuencia, de VE, Sr. Rector, y de todos los Doctores y Miembros del Claustro Universitarios la autorización y la “venia” oportunas para que el Prof. Dr. Emmanuel van der Schueren sea investido Doctor Honoris Causa por la Universidad de Granada.

DISCURSO PRONUNCIADO POR EL PROFESOR
DOCTOR DON EMMANUEL VAN DER SCHUEREN
CON MOTIVO DE SU INVESTIDURA
COMO DOCTOR “HONORIS CAUSA”

TREATMENT OF BREAST CANCER: DILEMMAS FOR SOCIETY

1. INTRODUCTION

Excmo. Sr. Rector Magnífico,
Excmos. Sres. Vicerrectores,
Ilmos. Sres. Decanos y Directores de Centro,
Doctores del Claustro Universitario,
Ilustrísimas Autoridades,
Señoras y Señores:

It is a great honour and a wonderful experience to have been selected for an honorary degree at the University of Granada, a university with such an academic history.

It is an interesting experience as, contrary to a regular degree, it is not something one can consciously plan or work for in order to attain. It involves a decision, a selection and an effort from one's peers who have to convince their colleagues from other scientific fields that what one has achieved, has made in some small way an impact on society. This makes an honorary degree so much more rewarding.

Usually one tends to pursue ideas, specific targets, or some would say obsessions, and one works through the months and years trying to achieve specific aims.

At a time like this it is therefore worthwhile to reposition one's own activities and one's professional field in a much wider perspective trying to assess how it interacts with the structure of society.

TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE MAMA: DILEMAS PARA LA SOCIEDAD

1. INTRODUCCIÓN

Excmo. Sr. Rector Magnífico,
Excmos. Sres. Vicerrectores,
Ilmos. Sres. Decanos y Directores de Centro,
Doctores del Claustro Universitario,
Ilustrísimas Autoridades,
Señoras y Señores:

Es para mí un gran honor y una experiencia maravillosa el haber sido propuesto como Doctor Honoris Causa por la Universidad de Granada, una Universidad de tan antigua y sólida raigambre y prestigio académico.

Esta es una experiencia interesante que, al contrario de lo que ocurre con la obtención de un título ordinario, no constituye un objetivo para cuya consecución uno planifica y trabaja conscientemente. Es algo que incluye una decisión, la realización de un esfuerzo en el interior de uno mismo, a través del cuál se pretende convencer a colegas de otros campos científicos que lo conseguido por cada uno de nosotros, de manera humilde, ha tenido impacto en la sociedad. Esto confiere a un título honorario mucho más valor.

Normalmente uno tiende a perseguir ideas, temas específicos o alguna querida obsesión, y se mueve a través de los meses y años intentando conseguir pequeñas metas. Al cabo de algún tiempo, suele considerar interesante replantear una u otra de las actividades específicas de su quehacer profesional propio en una perspectiva mucho más amplia tratando de evaluar cómo interacciona aquélla con la estructura de la sociedad.

De una forma particular, la medicina, el tratamiento del cáncer en general y el del cáncer de mama en particular, se encuentran



Interestingly, medicine, cancer treatment and breast cancer specifically are in the middle of tremendous changes which directly relate to changes in society, lending itself ideally to such an exercise of retrospection and predictions.

2. MAJOR CHANGES IN HEALTH CARE

Rapid developments in biological knowledge and technological know-how have occurred in the past two decades. This has been reflected in very important shifts in health care practice but has generated also conversely a number of questions and controversies which have relevance in the social, the ethical, the legal and economic domains.

An expansion of the scope of medicine has occurred as health care has expanded from reactive interventions on specific diseases to *prevention* based on signs which could develop into diseases or even in healthy populations which are thought to be at risk of developing diseases at a later stage.

Health care is also under *strong social and legal pressure* possibly leading to over-investigation and over-treatment due to unrealistically high expectations and sometimes misplaced optimism but also to a legal approach of medical responsibilities which leads to a defensive strategy as the doctor is expected to cover all possibilities.

Due to the very rapidly increasing pace at which the biomedical and the technological knowledge are expanding, health care is confronted by one of its greatest challenges, namely to *ensure that all patients get the state-of-the-art*

en medio de grandes cambios, que se relacionan directamente con cambios sociales, y que inducen, por sí mismos, de manera ideal, en cada uno de nosotros, un ejercicio de retrospección y de predicciones.

2. CAMBIOS IMPORTANTES EN LOS SISTEMAS DE CUIDADOS DE SALUD

En las dos últimas décadas se han producido rápidos avances tanto en el conocimiento biológico de las enfermedades como en el desarrollo tecnológico. Esto se ha reflejado de una manera muy notable en los progresos de la sanidad. Pero también ha generado un gran número de controversias y cuestiones dentro de los ámbitos social, ético, legal y económico.

La sanidad ha evolucionado desde el intervencionismo reactivo a síndromes específicos y enfermedades concretas hacia la prevención basada en signos que podrían conducir al diagnóstico de enfermedades precisas o identificar poblaciones sanas en situación de riesgo de desarrollo posterior de una determinada enfermedad.

El sistema de cuidados de salud se encuentra sometido también a una fuerte presión social y legal, responsable, probablemente, de investigaciones médicas o tratamientos excesivos debidos a expectativas no realistas, a un desmesurado optimismo en ocasiones, pero también a la existencia creciente de una fuerte demanda de responsabilidades legales, que tiene como resultado la práctica por los facultativos de una "medicina defensiva", mediante la que se pretenden cubrir todas las posibilidades diagnósticas y aún terapéuticas, por poco probables o indicadas que éstas sean.

Debido, por otra parte, al rápido incremento del proceso en virtud del cual tanto el conocimiento biomédico como tecnológico se han incrementado, los sistemas de cuidados de salud se encuentran hoy enfrentados con uno de sus máximos retos, el de asegurar que todos los pacientes reciban el mejor de los trata-

treatment prescribed, at the time they need it, and applied in the correct manner. This involves a massive effort of continued medical education of developing systems bringing structured up-to-date information to the whole medical community.

Finally, health care is for the first time confronted with the dilemma of *setting priorities*. We have all been educated with the idea that "health has no price", to be confronted nowadays with the fact that it has. The part of health care in the GNP of most Western-European countries is already between 6 and 9% and in the USA 14%. Medicine can obviously do more than society can afford. Everywhere there is growing consciousness that cost-containing measures will be necessary but we are not equipped with the essential mechanisms for selecting priorities.

3. DEVELOPMENTS IN BREAST CANCER: IMPROVED QUALITY OF LIFE AND OUTCOME

Many of these evolutions and controversies can be illustrated in the field of breast cancer treatment.

a. Insight in biological behaviour

The first important evolution is linked to a better individual tailoring of treatments resulting in a vastly improved quality of life of the patients and leading to earlier diagnosis through collaboration of women. Up to twenty five years ago all malignant lesions in the breast were treated with radical surgery involving the amputation of the breast and the removal of the underlying muscles,

mientos posibles, aplicado de una manera correcta, en el tiempo adecuado para ello. La consecución de este objetivo exige de un masivo esfuerzo en torno a la educación médica continuada, de forma tal que sea posible ofrecer por los sistemas de salud una información estructurada y actualizada al conjunto de la comunidad médica en ejercicio.

Finalmente, los sistemas de cuidados de salud se encuentran hoy enfrentados, por vez primera, con el dilema derivado del establecimiento de prioridades. Todos nosotros hemos sido educados en la idea de que la salud no tiene precio, y hemos de aceptar ahora el hecho de que sí lo tiene. El porcentaje del producto interior bruto que muchos países de Europa Occidental destinan al cuidado de la salud está comprendido, aproximadamente, entre un 6% y un 9%. En los Estados Unidos es del 14%. La medicina puede hacer, obviamente, mucho más de lo que la sociedad puede financiar. En todas partes existe hoy una creciente preocupación por las medidas necesarias para reducir el coste de los programas de salud pero, probablemente, no conocemos bien aún los mecanismos esenciales que rigen la selección de las prioridades.

3. DESARROLLOS EN CÁNCER DE MAMA: MEJOR CALIDAD DE VIDA Y SUPERVIVENCIA

Muchas de las controversias y consideraciones anteriores quedan bien ilustradas en el campo del tratamiento del cáncer de mama.

a. Avances en el comportamiento biológico de la enfermedad

El primer hecho importante en la evolución del cáncer de mama está ligado a la individualización de los tratamientos, lo que ha conducido a un incremento general en la calidad de vida de las pacientes y a un más precoz diagnóstico de la enfermedad como consecuencia de la colaboración ofrecida por las propias enfer-

often followed by an irradiation to suppress the frequent local relapses which occurred even after such aggressive local treatment.

This treatment was mutilating, had frequent complications such as the swelling of the arm, and was often unsuccessful as, in many women, subsequent tumour localisations at a distance developed due to the fact that very often the disease was already far advanced at the time of treatment.

As this radical treatment with moderate outcome was psychologically badly perceived by the patient, it led to a lack of motivation in women to report symptoms early since diagnosis was synonymous with mutilation.

The breakthrough in breast cancer was the careful analysis of the biological behaviour of the different stages of the disease and the modulation of the local treatment in function of this. Now, there are three groups of patients: a first group with small lesions, where breast amputation is not yet necessary and where treatment can be done with a limited resection and irradiation. A second group, where a breast amputation is not deemed appropriate anymore because surgery would not be able to remove all local tumour tissue or because localisations at a distance are already present. Finally, a third group -a minority of patients- where it is still deemed best to treat with breast amputation.

This modulation has had as an immediate effect in that the quality of life of most patients has been drastically improved as the number of mutilations and complications have been greatly reduced. As a secondary effect, the possibility to have "breast-conserving" treatment, if the lesion is still small, has motivated women to participate actively in the process of early diagnosis as these efforts can now

mas. Hace aproximadamente 25 años, todas las lesiones malignas de la mama se trataban con cirugía radical, incluida la amputación de la mama y la extirpación de los músculos subyacentes, seguida de irradiación postoperatoria, administrada para prevenir los fallos locales que ocurrían frecuentemente a pesar de tan agresivo tratamiento locorregional.

El tratamiento descrito era mutilante, se asociaba con hinchazón del brazo como complicación más común y era frecuentemente insatisfactorio debido al desarrollo en muchas enfermas de focos metastásicos distales de tumor, indicativos de que la enfermedad estaba muy avanzada en el momento del tratamiento.

Como el mencionado tratamiento, a pesar de su radicalidad, era percibido como psicológicamente perjudicial por las pacientes, debido a su moderado éxito, se produjo una ausencia de motivación en las enfermas por referir los síntomas de forma temprana puesto que el diagnóstico de cáncer era sinónimo con el de mutilación.

El cambio de rumbo en el tratamiento del cáncer de mama derivó del análisis cuidadoso del comportamiento biológico de los diferentes estadios de evolución de la enfermedad y de la modulación impuesta al tratamiento por tales hallazgos. Actualmente existen tres grupos bien definidos de pacientes: a) un primer grupo de enfermas con lesiones de pequeño tamaño en el que la amputación mamaria es innecesaria y el tratamiento se reduce a una resección limitada seguida de irradiación ; b) un segundo grupo en el que la mastectomía no está indicada debido a que el elevado riesgo de diseminación distal de la enfermedad impone restricciones al tratamiento quirúrgico local y c) un tercer grupo de enfermas, minoritario, en donde está indicado el tratamiento con mastectomía como técnica de elección.

La individualización terapéutica ha tenido, como efecto inmediato, un claro incremento en la calidad de vida de las enfermas asociado a la disminución de las amputaciones y de las complicaciones inherentes a éstas. Como segundo efecto del tratamiento conservador en lesiones pequeñas, se ha producido también una mayor motivación en las enfermas para participar activamente en el proceso del diagnóstico precoz de la enfermedad,

be translated into a much less aggressive treatment. It has been interesting to see that the information on such more “patient friendly” therapy has been spread for the first time much more effectively through the lay press directly bringing the information to the general public, thereby generating the pressure on the doctors to adapt their procedures. Improved outcome through patient participation based on widespread information clearly is a new element.

b. Technological developments

The second element has been the technological development, enabling the detection of smaller lesions. The refinement of the *mammographic radiology machines* has led to vastly increased image quality and drastic decrease in the radiation dose received by the patient making its application on a wide scale acceptable. Improved *ultrasound machines* give more information on the characteristics of small lesions. Finally, the application of the magnetic resonance imaging provides information of a totally different nature. In radiology the absorption of ionising radiation gives information on density and thus on structures. In *magnetic resonance* the movements of atoms under influence of a magnetic field give also functional information on the different structures.

All these developments have made it possible to identify the nature of minimal clinical lesions or to detect malignant processes in their very initial stages even before they give clinical symptoms. As we know that with every centimeter of growth of a breast tumour, the chances for metastatic localisations increase by 10%. It is evident that early detection must lead to a greatly improved treatment outcome.

una vez aceptado que de éste se deriva un tratamiento mucho menos agresivo. Ha sido interesante, por otra parte, comprobar que la información disponible sobre una terapéutica mucho más “amistosa” con las pacientes se ha extendido, por primera vez, de una manera mucho más efectiva, a través de la prensa, llevando directamente dicha información a la opinión pública y ejerciendo, por tanto, suficiente presión sobre los médicos para adaptar los tratamientos a la nueva situación. La mejoría evolutiva de la enfermedad asociada a la participación de las enfermas como consecuencia de una más amplia información constituye, con toda claridad, un nuevo elemento a tomar en consideración.

b. Desarrollos tecnológicos

El segundo elemento en importancia ha sido el desarrollo tecnológico, que ha hecho posible la detección de tumores cada vez más pequeños. El refinamiento tecnológico de los dispositivos de radiología mamaria ha conducido a un fuerte incremento en la calidad de las imágenes, junto con una drástica disminución en la dosis de radiación recibida por las pacientes. El perfeccionamiento de los dispositivos de ultrasonografía diagnóstica proporciona, hoy, mayor información sobre las características estructurales de las pequeñas lesiones. Finalmente, la utilización de la resonancia magnética nos proporciona nueva información, no conocida hasta ahora, sobre las lesiones tumorales mamarias. En radiología diagnóstica, en efecto, la absorción de la radiación ionizante nos proporciona información sobre la densidad de las estructuras corporales. En la resonancia magnética, por el contrario, los movimientos de los átomos bajo la influencia de un campo magnético dan información funcional de las diferentes estructuras.

Con todos estos desarrollos tecnológicos ha sido posible identificar la naturaleza de lesiones clínicas mínimas y detectar procesos malignos en estadios muy precoces, antes incluso de que den manifestaciones clínicas. Sabemos que cada centímetro de crecimiento de un tumor de mama supone un aumento del riesgo de extensión metastásica de un 10%. Por tanto, parece

c. Treatment of subclinical disease

The third new approach has been the additional systemic treatment of patient groups of which it is not known whether they still have residual tumour after local therapy. Until a few years ago initial treatment of breast cancer was always limited to local interventions with surgery and/or radiotherapy. However, even when local control is achieved, failures can come from metastatic localisations which originated from the primary tumour at a time that preceded the local treatment. Therefore, after successful removal of the primary tumour, one is confronted by a patient group in which some can harbour microscopic, subclinical clusters of tumour cells which can subsequently develop into clinical metastases. The new concept has been to treat such patient groups "preventively" in the hope of eradicating the very small cell aggregates which becomes difficult at the stage when the metastases are clinically evident. Systemic treatments have been cytotoxic drugs and/or hormonal interventions, such as drugs or castration, and they have both led to a very modest though real improvement in treatment outcome. The difficulty resides in the definition of the patient populations in which the expected incidence of metastases justifies the side effects and possible long term toxicities of the treatment for the expected benefit. This leads to a very complex decision process in which the burden of treatment on a whole patient population has to be weighed against the advantage for a small part of the group.

d. Hormonal therapy

Another important advance in breast cancer has been in the field of hormonal manipulation of tumours. Breast

evidente que la detección precoz conduce a una mayor eficacia en el tratamiento.

c. Tratamiento de la enfermedad subclínica

La tercera innovación en el campo del cáncer de mama ha sido el tratamiento sistémico adicional de grupos de pacientes en las cuales se ignora la existencia de tumor residual tras el tratamiento local. Hasta hace pocos años, el tratamiento inicial del cáncer de mama se limitaba a las intervenciones locales con cirugía y/o radioterapia. Sin embargo, a pesar del control local de la enfermedad, se observaban fallos en el tratamiento como consecuencia del crecimiento de focos metastásicos desprendidos del tumor primario en un instante de tiempo cualquiera, inmediatamente anterior al tratamiento del mismo. Así pues, una vez que se ha eliminado el tumor primario podemos encontrarnos con pacientes que aún tienen agrupaciones celulares microscópicas, de carácter subclínico, que pueden desarrollarse en forma de metástasis a distancia. A este respecto, la innovación ha sido el tratar a tales pacientes de forma "preventiva" con la esperanza de erradicar agregados celulares de muy pequeño tamaño, que pudieran originar metástasis de difícil control una vez manifestadas éstas clínicamente. Como tratamientos sistémicos se han empleado drogas citotóxicas unas veces y/o manipulaciones hormonales, químicas o quirúrgicas, otras. La mejoría real asociada a estos tratamientos ha sido, sin embargo, realmente modesta. La dificultad del problema radica en la definición de los grupos de enfermas en los cuales la incidencia esperada de metástasis justifica los efectos indeseables del tratamiento y su posible toxicidad tardía a cambio de un cierto beneficio. Ello conduce a un proceso de decisión muy complejo en el cual el efecto del tratamiento sobre el conjunto total de pacientes tratadas ha de ponerse en relación con la ventaja ofrecida a una pequeña parte de las enfermas del citado conjunto.

d. Terapia hormonal

Otro importante avance en el cáncer de mama se ha producido en el campo de la manipulación hormonal de los tumores. El cáncer de mama define, junto con el cáncer de próstata, un

cancer is, together with prostate cancer, a field of active research into possibilities of hormonal manipulations of tumours. Normal cells from these two organs are sensitive to hormones and part of the tumours generating from them conserve their hormone-dependency. Research has centered as well around the action mechanism of hormones on cells, as around the mechanisms of synthesis and of feed-back control for hormone production. Several selective drugs with very low toxicity are now available which are able to control breast and prostate cancer for months and sometimes years with very few side effects.

e. Prediction and intervention in the process of cancer development

Finally, new insights in the process of cancer development will have a profound impact on the definition of future strategies. Cancer is the result of a number of events which disturb the normal well-regulated mechanism of cell loss and cell proliferation. More cells than necessary are produced, these cells having the characteristic that they destroy and invade into their neighbouring structures, circulate in the body and grow in an environment which is not normally theirs. The modification of a normal into a cancer cell is the result of damage which can be inflicted on the genetic material of the cell by numerous agents such as chemical, biological (viruses) or physical (ultraviolet or ionising irradiation) agents. However, some of these events can also already be included in the genetic information of a person at birth under the form of specific mutations. This has been known for some time and is described as the so-called "cancer families" where the incidence of specific forms of malignant disease is unusually high. Genetic re-

campo de investigación activa sobre las posibilidades terapéuticas del tratamiento hormonal de los tumores malignos. Las células normales de uno y otro tejido son sensibles a la acción hormonal y una parte de los tumores originados de ambos tejidos conserva la hormonodependencia. La investigación está centrada hoy, no sólo sobre el mecanismo de acción celular de las hormonas, sino también sobre los mecanismos de síntesis y regulación de la secreción hormonal. Ello ha conducido a la aparición de drogas selectivas y muy eficaces, con baja toxicidad, en el tratamiento de uno y otro tipo de cáncer, que pueden así quedar controlados durante meses y años con muy pocos efectos secundarios.

e. Predicción e intervención en el proceso del desarrollo del cáncer

Finalmente, los nuevos conocimientos en el proceso de carcinogénesis ejercerán un profundo impacto sobre la definición de las futuras estrategias terapéuticas. El cáncer es el resultado de un cierto número de acontecimientos que perturban el normalmente bien regulado mecanismo de proliferación y pérdida celular. Más células que las necesarias se producen cuando tiene lugar la transformación neoplásica y las células tumorales continuamente producidas tienen además la propiedad de destruir e invadir las estructuras vecinas, pasar al torrente circulatorio y anidar en microambientes tisulares distintos al de su propio origen. La transformación de una célula normal en cancerosa es el resultado de la lesión infligida al material genético de la célula en cuestión por numerosos agentes, químicos unos, biológicos (virus) otros, o físicos (radiación ultravioleta / radiación ionizante) en tercer lugar. Sin embargo, alguno de estos acontecimientos puede estar incluido en la información genética de una persona nacida con una forma específica de mutación. Este fenómeno es conocido desde hace mucho tiempo y caracteriza a las denominadas "familias de cáncer", en las cuáles la incidencia de formas específicas de enfermedad maligna es inusualmente elevada. La investigación genética ha hecho posible la identificación de un número determinado de mutaciones como elemen-

search has made progress and a number of mutations have been identified as playing a role in the development of cancer. For breast cancer, the identification of a specific gene which is linked to a very high susceptibility to develop a breast tumour is a fact. Even though this gene would probably be linked to only 5-10% of all breast cancers, the identification of this population will have very great repercussions.

f. Summary

Globally, one can say that 40% of all cancers are cured. This means that the majority of patients still dies from their disease but that nearly half of all patients are definitively cured.

Of all patients cured, more than half owe this solely to surgery, about one-third to radiotherapy, either alone or in combination with surgery, and 10% to systemic treatments. For breast cancer, chances for cure can range from 100% for very early cases to zero for very advanced cases.

Diagnostic tools have improved vastly, allowing earlier diagnosis. Treatment modalities are better adapted offering better quality of life. Progress in biological knowledge offers new tools to monitor the biology of the tumour and, in some instances, to manipulate their growth.

Healthy populations can be screened to identify disease before it becomes visible. Deciphering of the genetic code will even identify potential patients before the onset of the disease. Some drugs appear to have the potential to inhibit or reverse the process of tumour development. Nothing but good news.

The translation of all these developments into daily practice however saddles us with an increasing number of

tos clave en el desarrollo posterior de cáncer. En el cáncer de mama, la identificación de un gen específico ligado con una muy alta susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad maligna de la mama es hoy un hecho. Aun cuando este gen particular esté probablemente asociado sólo a un 5-10% de todos los cánceres de mama, la identificación de la población de enfermas portadora del mismo tendrá sin duda una gran repercusión.

f. Resumen

Globalmente, uno puede decir que, hoy, 40% de todos los cánceres pueden ser curados. Esto significa que la mayoría de los pacientes muere todavía a causa de la enfermedad pero que casi la mitad de todos ellos pueden quedar definitivamente curados.

De todos los pacientes de cáncer curados, más de la mitad deben la curación a la cirugía, aproximadamente un tercio a la radioterapia, utilizada sola o en combinación con la cirugía, y un 10%, aproximadamente también, a tratamiento sistémicos. En el cáncer de mama, las posibilidades de curación oscilan de un 100% para casos muy tempranos a 0% en formas muy avanzadas de la enfermedad.

Diversos tests diagnósticos han mejorado grandemente la situación, permitiendo un diagnóstico más precoz. Las diferentes modalidades terapéuticas se han adaptado a las necesidades individuales para ofrecer una mejor calidad de vida. El progreso en el conocimiento biológico de la enfermedad ofrece hoy nuevas formas de monitorización del comportamiento biológico de los tumores y, en algunos casos, permite controlar su crecimiento.

Poblaciones sanas pueden ser sujetas a screening con objeto de detectar la enfermedad antes de que se haga visible. El análisis de la información genética puede identificar asimismo pacientes en riesgo de enfermedad antes del comienzo de ésta. Algunas drogas parecen tener la capacidad de inhibir o revertir el proceso de desarrollo tumoral. Todo son por tanto buenas noticias.

La extrapolación de todos estos desarrollos a la práctica médica diaria nos plantea un cada vez mayor número de dilemas, algu-

dilemmas, some of which clearly transcend the exclusive field of medical decision making and many of which lack a frame of reference in the social, ethical, legal or economic domains.

Society will increasingly be confronted with the need to participate in the definition of health care strategy.

4. DILEMMAS TRANSCENDING MEDICAL DECISIONS

a. Interventions in early or pre-disease stages

1. *Screening for early disease*

The principle of "screening" is to check periodically a healthy population group with the intent to diagnose a specific disease at a stage before it produces symptoms. This improves treatment outcome by offering therapy at a time at which the disease is more amenable to cure. As in all processes, it is necessary to determine the cost and benefit of such undertaking in the widest sense of the words.

In the use of screening the benefit is the number of lives saved through earlier diagnosis. Cost is twofold: on the one hand, direct financial expense in organising and executing all the necessary investigations. On the other hand all the direct and indirect burdens resulting from such campaigns for all participating persons. The latter effect can be very diverse and range from anxiety, generated in the whole population which is invited to participate, stress for the persons who are being recalled for further investigation after discovery of possible deviations in the first

nos de los cuáles trascienden el campo de la simple decisión médica para convertirse en elementos de referencia en los dominios social, ético, legal o económico. La sociedad habrá de enfrentarse, necesariamente, en el futuro con la necesidad de participar en la definición de las estrategias para el cuidado de la salud.

4. DILEMAS QUE TRANSCIENDEN LAS DECISIONES MÉDICAS

a. Intervenciones en estadios tempranos de enfermedad o en situaciones pre-enfermedad

1. *Screening de enfermedad precoz*

El principio de screening es chequear periódicamente a grupos de población en estados de salud con el objetivo de diagnosticar una enfermedad específica en un estadio anterior a aquél en el que se producen síntomas. Ello mejora, ciertamente, los resultados del tratamiento al realizar la terapia en un momento en el que la enfermedad es más susceptible de curación. Como en todos los procesos, es necesario determinar el costo y beneficio del procedimiento utilizado en el más amplio sentido de la palabra.

El beneficio lo constituye el número de vidas salvadas como consecuencia de un más temprano diagnóstico. El costo es doble: a) por una parte, la inversión financiera directa necesaria para organizar y ejecutar las investigaciones pertinentes; b) por otra parte, las consecuencias no deseables para las personas participantes en el procedimiento utilizado. Este último efecto puede ser muy diverso, oscilando desde la ansiedad generada en la población invitada a participar, el estrés inducido en aquellas personas que queden sujetas a investigaciones o estudios posteriores como consecuencia de hallazgos en el primer examen y, posiblemente, procedimientos quirúrgicos innecesarios en pa-

exam, and possibly redundant surgical procedures for those patients where the observed suspicious signs were caused by benign lesions.

In this process of looking for small tumours, one has come into an even earlier phase of the disease as an increasing number of lesions are detected where malignant cells have not yet reached the stage of invasion in the enviroing structures. It is known that a sizeable number of these lesions will develop after a number of years into a clinically visible, invasive tumour. However, it also appears that some of these might not develop into a tumour, at least not within the remaining life span of the person involved. This means that for some of these patients we are offering an excellent service as we are treating a breast cancer in a stage where cure is nearly always the case, while in another group of patients we may be giving dubious service as we are providing treatment for a disease which might never have become significant.

To improve the overall outcome of screening it will be necessary to be able to discriminate between these different groups. Biological research in this problem is underway. This again stresses the fact that, as very often, advances in science offer new data for which it will take years to be able to fully understand their significance, it will be necessary to act immediately upon them in clinical practice. It also illustrated the problem that as soon as one gets into preventive measures, it will be complicated by the fact that, unless one can predict events 100% accurately, interventions will always carry a benefit for part of the people and a disadvantage for others.

cientes con signos sospechosos de enfermedad maligna realmente producidos por lesiones benignas.

En este proceso de búsqueda de pequeños tumores, uno está obligado a detectar la enfermedad en fases lo más tempranas posible, tratando de encontrar lesiones indicativas de la existencia de células malignas en un estadio evolutivo anterior al de la invasión de las estructuras vecinas. Se conoce hoy que un cierto número de tales lesiones se transforma, al cabo de los años, en un tumor invasor clínicamente visible. Sin embargo, se conoce también que no siempre tiene lugar la transformación neoplásica, al menos no durante el período que conocemos como esperanza de vida de la persona afecta. Esto significa que para algunos de estos pacientes estamos realizando un excelente servicio al detectar el cáncer de mama en un estadio en donde la curación es prácticamente axiomática, mientras que en otro grupo de pacientes podemos estar haciendo un dudoso servicio al tratar de encontrar una enfermedad que podría no manifestarse nunca.

Para mejorar el rendimiento de los procedimientos de screening será necesario, por tanto, mejorar la manera de discriminar uno y otro grupo de pacientes. En la resolución de este problema la investigación biológica tiene mucho que decir. Esto subraya nuevamente el hecho de que, como ocurre frecuentemente, aunque los avances en la ciencia ofrecen nuevos datos para los cuáles se precisan años de esfuerzo antes de comprender completamente su significado, se plantea como necesario introducirlos en la práctica clínica de forma inmediata. E, igualmente, este fenómeno ilustra el problema de que tan pronto como uno camina hacia medidas preventivas, las cosas se complican considerablemente puesto que a menos que se puedan predecir los acontecimientos con un 100% de seguridad, las decisiones médicas conducirán siempre al beneficio de unos y al perjuicio de otros.

2. Testing for susceptibility to cancer

Already a great deal of knowledge is available linking cancer risk to genetic factors and to certain families. The identification of specific genes is imminent and in few diseases does this seem closer than in breast cancer.

If this identification is discovered, it will open a whole new range of research orientations. It will, however, take many years before this knowledge will be translated directly into therapeutic possibilities. Meanwhile we will have a piece of information with important consequences about which one can do very little. As Teiresias said to Oedipus in the play of Sophocles "It is but sorrow to be wise, when wisdom profits not".

It is expected that only about 5 to 10% of all breast cancers will be directly related to such a gene. For these women the risk for breast cancer could be more than 50% at 50 years and more than 80% at 70 years.

What will be the immediate consequences of this knowledge? As it is a relatively small number of women which will fall in this high risk group it will not lead to a significant decrease in the risk of the rest of the population because the vast majority of all developing tumours will still be unrelated to the identified gene. Women in whom the gene will be found will be confronted with knowledge which, for at least a number of years, will offer no help in treatment. It will only identify a group of persons for which screening or preventive measures should be taken with increased intensity. This has important psychological and social consequences.

The imposition of radiological screening examinations for these women at shorter intervals than what is already suggested for the "normal" population, which would mean

2. Diagnóstico de la susceptibilidad para el cáncer

Se encuentra disponible hoy una gran cantidad de información sobre la relación riesgo de cáncer/factores genéticos/ciertas familias. La identificación de genes específicos (las evidencias al respecto son claras) es inminente y en pocas enfermedades parece este hecho tan cercano como en el cáncer de mama.

Si esta identificación se produce se abrirá un nuevo y ancho campo de investigación. Pasarán, sin embargo, muchos años antes de que el conocimiento sea susceptible de traslado al ámbito terapéutico. Mientras tanto, tendremos a nuestro alcance un cuerpo de información con importantes consecuencias acerca del cuál poco podremos hacer. Como Teiresias dijo a Edipo en la comedia de Sófocles "es triste ser sabio cuando la sabiduría no genera provecho alguno".

Se espera (lo hemos dejado dicho anteriormente) que sólo aproximadamente un 5-10% de todos los cánceres de mama puedan encontrarse relacionados con genes específicos. En tales pacientes el riesgo de presentación ulterior de cáncer mamario podría ser superior al 50% a los 50 años y mayor del 80% a los 70 años.

¿Cuáles serán las consecuencias inmediatas de este conocimiento? Como el número de mujeres pertenecientes a este grupo de riesgo es relativamente pequeño, parece claro que no se producirá una disminución significativa en el riesgo de cáncer de la población global puesto que la gran mayoría de los tumores mamarios malignos no tienen relación con genes específicos. Las mujeres en las que se encuentren el o los citados genes habrán de enfrentarse, pues, con el hecho de que, durante un cierto número de años, no podremos ofrecerles ayuda de ningún tipo en el tratamiento de un proceso existente sólo en el nivel de riesgo. Será posible, en cambio, identificar un grupo de personas en las cuáles los métodos de screening o determinado tipo de medidas de carácter preventivo deberán ser adoptadas con creciente intensidad, hecho que tendrá, sin duda, importantes consecuencias tanto personales como sociales.

La imposición del screening radiológico a estas mujeres en intervalos de tiempo más cortos que los sugeridos para la pobla-



that mammograms would have to be taken every few months, would carry a very heavy burden of repetitive uncertainty and anxiety. The only alternative available would be the preventive amputation of both breasts. This is already occurring especially in the USA and the UK in high risk families. The difficulties linked to such a decision for the women involved, are enormous as much in relation to the decision itself as to the age at which to carry it out. In the research programmes in which this problem had to be faced in a number of families, it has become evident that a significant number of women confronted with such situations need specialized support and counseling. Even if the incidence would be as low as 0.5% in the global population, this would mean for each country in the European Union potentially as much as tens to hundreds of thousands of women in need of a genetic counsellor, a specialist of which only a precious few are available.

Potentially, the most devastating effect could be on the social relationship of young women. Will it be deemed necessary to test whether one is a carrier of such a gene and to communicate this information to potential partners before engaging in marriage plans? As in the past, the presence of certain infectious diseases in a family could make social outcasts of some girls. Genetic information will focus attention as much on the specific future uncertainty of the health of the person involved as on the fact that a marriage could introduce the related gene into a family which was, until then, free from it.

This is again an illustration of the fact that scientific progress generates knowledge which is useful for the develop of a next stage of therapeutic and preventive measures which, in the long run, will advance the fight against cancer. However, more knowledge about future events

ción "normal" significaría que el test mamográfico habría de repetirse cada pocos meses generando un pesado fardo de incertidumbre y ansiedad. La única alternativa válida a este situación sería la amputación de ambas mamas, práctica hoy común en los Estados Unidos y en Reino Unido en familias de alto riesgo de cáncer. Las dificultades inherentes a una decisión semejante para muchas mujeres son enormes, tanto por lo que se refiere a la decisión en sí misma como en lo concerniente a la edad más adecuada para llevarla a efecto. En los programas de investigación en los que este problema ha de ser analizado por las familias enfermas, se ha hecho evidente que las mujeres a las que afecta dicha situación precisan de un consejo y un sostén especializados. Aun si la incidencia de cáncer fuese más baja (del orden de un 0.5% de la población femenina global) ello significaría que en cada uno de los países de Unión Europea existirían decenas de miles de mujeres necesitadas de un consejero genético, un especialista muy poco frecuente, por no decir raro, hoy, en Europa.

Potencialmente, el efecto más devastador podría producirse en el campo de las relaciones sociales de las mujeres jóvenes. ¿Sería necesario determinar si una joven perteneciente a una de las familias de riesgo conlleva o no el gen específico de cáncer de mama? ¿Sería necesario comunicar esta información a compañeros potenciales antes de comprometerse en un proyecto de matrimonio?. En el pasado, la presencia de ciertas infecciones dentro de una familia transformó en proscritos sociales a algunos miembros de la misma. La información genética hará que se preste atención tanto a la incertidumbre futura de la salud de la persona afecta como al hecho de que a través del matrimonio podría introducirse un gen específico en una familia que hasta entonces estaba libre del mismo.

Este fenómeno ilustra de nuevo el hecho de que el progreso científico genera conocimientos útiles para el desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas y medidas preventivas contra las enfermedades, las cuáles, a largo plazo, harán avanzar la lucha contra el cáncer. Sin embargo, un mayor conocimiento acerca de acontecimientos futuros puede crear problemas personales

will also create additional personal problems and ethical dilemmas for society sometimes for prolonged periods, without any direct advantage in return but hope for the future.

3. Prevention of cancer

Recently a whole new field of research has opened up with the identification of drugs which are thought to have the potential to stop the evolution of cellular deviations into tumours. This was found for instance in breast cancer to be the case for tamoxifen, an anti-estrogen which is given as hormonal treatment for existing breast cancers. It was seen that under prolonged administration of this drug, there was a slight but significant decrease of incidence of new tumours in the other breast of these patients. Studies have been activated to assess whether the preventive long term administration of this drug to a large population could lead to a reduction of breast tumours in the long term. Evidently the organisational and financial problems of such studies are huge: very large numbers of women have to be involved and must be followed up for very long periods to be able to ascertain what the advantage is and what the possible side effects are. If the study would suggest a reduction in tumour incidence, the implementation of its results on an entire population would have enormous financial implications.

From the initial studies it appears that the drug which decreases the breast cancer incidence, increases the frequency of tumours of the uterus. The number of induced uterine tumours is smaller than that of breast tumours suppressed, so it would seem that, ultimately, still an advantage would be achieved. It raises, however, the ques-

adicionales y dilemas éticos para la sociedad, a veces durante períodos de tiempo prolongados, sin otra ventaja en reciprocidad que la esperanza en el propio futuro.

3. Prevención del cáncer

Recientemente, un nuevo campo de investigación ha quedado abierto con el descubrimiento de sustancias potencialmente capaces de detener la evolución de las desviaciones celulares hacia la formación de tumores malignos. En cáncer de mama, esta propiedad la posee, por ejemplo, el Tamoxifen, un antiestrógeno utilizado como base del tratamiento hormonal en el cáncer de mama clínico. Se ha comprobado, en efecto, que la administración prolongada de Tamoxifen reduce de forma significativa la incidencia de nuevos tumores en la mama contralateral de las pacientes tratadas. Esta observación ha activado los estudios orientados a determinar si la administración, con carácter preventivo y durante largo tiempo, de esta droga podría conducir a una disminución real de los cánceres de mama a largo plazo. Evidentemente, los problemas de orden organizativo y financiero de tales estudios son considerables: muchísimas mujeres tendrían que participar en el estudio, y ser seguidas durante muy largos períodos de tiempo, para conocer con certeza la existencia o no de ventajas y la inducción o no de complicaciones. Si del estudio se infiriese una reducción significativa de los índices de incidencia tumoral, la implementación de sus resultados sobre la población en general tendría implicaciones financieras enormes.

Las observaciones iniciales sugieren que, si bien la droga en cuestión reduce la incidencia del cáncer de mama, su empleo incrementa la frecuencia de los tumores de útero. Siendo más pequeño el número de tumores uterinos inducido que el de cánceres de mama suprimidos, todo indica que, en última instancia, podría derivarse cierta ventaja de su utilización. Esta y otras observaciones similares plantean, sin embargo, la cuestión de la dificultad de predecir y estimar el costo-beneficio de intervenciones a gran escala sobre poblaciones humanas aparen-

tion of the difficulty to predict and estimate the cost-effectiveness of large-scale interventions on healthy populations for which the effects after long term follow-up cannot always be predicted. The difficulty in weighing against each other a potential benefit by the prevention of a disease and the possible induction of other diseases due to an external intervention becomes especially prominent as one considers the large parts of the population that are possibly involved in such interventional acts.

The great difficulty and enormous cost involved in the field of active prevention contrast strongly with the poor impact the information around tobacco has had. The impact of this factor is so important -up to a third of all tumours are linked to cigarette smoking- that one would think very simple information would lead to a rapid and drastic reduction of tobacco consumption and result in a decrease in cancer incidence. Instead, during the thirty years that the evidence has been available, incidence in lung cancer has still doubled for men and quadrupled in women. In some parts of Europe such as Scotland lung cancer has already overtaken in breast cancer frequency as a cause of mortality in women. We have only succeeded in decreasing the rate at which the incidence was rising and in the USA it appears that a sizeable part of the effect of the information campaign on the youth was again wiped out by a recent gigantic advertising campaign for a certain cigarette brand costing a total of 1 billion dollars.

Even more interesting is the comparison between the reactions in relation to smoking and asbestos. The Food and Drug Administration has confirmed that the risk of the passive smoking due to the fact that persons in your direct environment are regularly smoking is the same as the risk of asbestos. The famous central building of the European

temente sanas, para las cuáles los efectos de un largo tiempo de seguimiento pueden no ser evaluados con exactitud. La dificultad en comparar, uno frente a otro, el potencial beneficio de la prevención de una enfermedad y la inducción posible de otras enfermedades como consecuencia de una intervención externa, adquiere una relevancia prominente cuando se consideran los importantes segmentos de población que quedarían probablemente afectados por tal intervención.

La gran dificultad y el enorme costo involucrados en el campo de la prevención activa contrastan notablemente con el pobre impacto que la información sobre el riesgo inherente al hábito de fumar ha tenido en nuestro medio. El impacto del tabaco sobre el riesgo de cáncer es tan importante -hasta un tercio de todos los tumores humanos están etiológicamente ligados con el hábito de fumar cigarrillos- que uno piensa que la información sobre el riesgo, aun en su forma más simple, debería conducir a una drástica reducción en el consumo del tabaco y, como consecuencia, a una disminución cierta de la incidencia de cáncer. En contra de ello, tenemos la evidencia de que durante los últimos 30 años la incidencia de cáncer de pulmón se ha multiplicado por dos en el hombre y por cuatro en la mujer. En algunas partes de Europa, Escocia por ejemplo, el cáncer de pulmón ha sobrepasado al de mama como causa de mortalidad entre las mujeres y en los Estados Unidos el discreto éxito obtenido con las campañas de prevención del riesgo (disminución del índice de incremento de cáncer broncopulmonar), ha quedado en parte contrarrestado por el efecto de una gigantesca campaña de información sobre la juventud, llevada a cabo por una cierta marca de cigarrillos, cuyo costo se estima situado en torno a un billón de dólares.

Más interesante aún es la comparación entre las reacciones observadas en la relación tabaco y asbesto. La FDA ha confirmado, en efecto, que el riesgo de fumar pasivamente, debido a que personas de nuestro entorno más inmediato fuman regularmente, es idéntico al riesgo carcinogénico del amianto. El famoso edificio central de la Comisión Europea se levanta ahora vacío y desolado en Bruselas a causa del contenido en asbesto

Commission sits now empty and desolate in the middle of Brussels because its isolation layers contain asbestos. The whole EC administration has been moved to a spate of buildings scattered over the city and the provision of alternative housing and the complete emptying and subsequent rebuilding of the interior will cost hundreds of millions of ECUs.

Still, at the same time a long pending fight around an EC measure aimed at a ban of advertisement on cigarettes is not successful because a few countries refuse to go along and keep a blocking minority. Meanwhile the EC is still doling out billions of ECU as agricultural subsidies for growing tobacco, a large part of which is exported to third world countries.

This demonstrates how difficult it is to make a "prevention" message successful and how its impact will be determined by the involvement of individuals or groups.

Indeed, for asbestos elimination this is easy as people are not directly involved in the consequences of a decision. It are the government, the authorities or a relatively small number of industries which will have to bear the brunt of the consequences and pay the price of a decision to eliminate asbestos. However, even a decision to limit the possibilities to actively encourage the young people to take up cigarette smoking does not succeed in being passed thanks to the lobbying efforts of one of the most powerful industries in the world.

b. Overconsumption of health care

The increase in expenditure for health care provision is directly related to the standard of living of a country. The

de las láminas de aislamiento del mismo. La administración completa de la CE se ha trasladado a un torrente de edificios dispersos en la ciudad. El vaciamiento completo y la reedificación interior del edificio inicial costarán cientos de millones de ECUs.

Aún más, mientras que el largo proceso desarrollado en torno a la adopción por la CE de una medida encaminada a eliminar la publicidad de los cigarrillos no ha tenido éxito, debido a que algunos países han rehusado hacerlo, formando una minoría de bloqueo, la CE continúa concediendo billones de ECUs, en forma de subsidios a la agricultura, para plantar tabaco, una parte del cuál se exporta a los países del tercer mundo. Esto demuestra cuán difícil es hacer pasar con éxito el mensaje de la prevención y cómo el impacto del mismo viene determinado por el compromiso personal de los individuos o grupos.

Así, eliminar el asbestos es tarea fácil puesto que la gente, en general, no está afectada por las consecuencias de la decisión. Son los gobiernos, las autoridades o un relativamente pequeño número de industrias las que tienen que enfrentarse con las consecuencias y pagar el precio de la decisión. El caso del tabaco parece distinto puesto que las posibilidades de motivar activamente a la juventud para dejar el hábito de fumar chocan de frente con la presión constante de una de las industrias más poderosas del mundo.

b. Consumo excesivo de cuidados de salud

El incremento en la provisión de servicios de cuidados para la salud se encuentra directamente relacionado con el standard de vida de cada país. Sin embargo, las ocasionales grandes diferencias en costos no siempre se corresponden con incrementos proporcionales en la duración de la vida. La creciente medicalización de la vida moderna es debida a un conjunto de elementos, todos los cuáles empujan hacia un nivel cada vez mayor de cuidados médicos. Entre éstos los más prominentes son la demanda, rápidamente creciente, de servicios y una presión tremenda sobre los médicos para hacerles intervenir cuando se trata de mejorar la evolución futura de los pacientes. Por

sometimes very big, differences in costs are not always translated in corresponding increases in life span. This increasing medicalisation is due to a set of elements all of which are pushing towards more medical care. Among these, the most prominent are rapidly increasing demand and expectation from public and patients and the fundamental pressure on the medical doctor to actively intervene whenever he can to try to improve outcome. For instance, it has been found that the adjunction of systemic treatment after the local treatment of breast cancer can lead to a small improvement in outcome by eliminating occult metastases in a group of patients. In some groups however, it appears to be useless as disease is too advanced and in others not necessary as the incidence of metastases is very low. All research projects have been aimed at trying to identify groups where additional treatment could be justified while little or no investigations have been done to select patient groups where such treatment could be deleted. Other facts are the rapid development of biological and technological know-how which leads to a “science-driven” development of medicine and to huge pressure of the pharmaceutical and product industries whose logical aim is to develop new treatment modalities. They will invest heavily in research and development aimed at proving efficacy of new tools and pushing them into the health care channel. Little effort is done by the health providing structure to support research through which to eliminate less effective treatment modalities.

Finally the legal approach towards medicine has until now always been such that liabilities are counted usually in cases where some investigation or treatment was not done, rather than to assess the implications of overtreatment, which has lead to a defensive medical strategy.

ejemplo, se ha observado que, en cáncer de mama, la adición de un tratamiento sistémico, después del tratamiento loco-regional, puede conducir a un pequeño incremento en la supervivencia debido a la erradicación de metástasis ocultas en ciertos grupos de pacientes. En determinados pacientes, en cambio, el tratamiento sistémico es poco útil (enfermedad demasiado avanzada) y en otros pacientes resulta innecesario pues la incidencia de metástasis es muy baja. Todos los proyectos de investigación, en este campo, han tratado de identificar grupos de pacientes en los cuáles el tratamiento adicional estuviese justificado, mientras apenas se han realizado estudios cuyo objetivo fuese seleccionar pacientes dónde tal tratamiento pudiese no ser administrado. Otros factores son la rápida evolución de la tecnología y de los conocimientos biológicos, que han conducido a un fuerte desarrollo de la medicina científica y a una gigantesca presión de la industria, especialmente de las industrias farmacéuticas, cuyos objetivos lógicos son el desarrollo de nuevas modalidades de tratamiento. La inversión que éstas realizan en investigación y desarrollo tiene como fin la disponibilidad y la eficacia de nuevas herramientas de trabajo y la proyección de las mismas en el canal de los sistemas de cuidados de salud. Poco esfuerzo se ha hecho, por el contrario, en tales sistemas para crear una estructura de soporte a la investigación a través de la cuál puedan eliminarse los procedimientos terapéuticos menos efectivos.

c. **Garantía de calidad**

Como el progreso científico camina con un ritmo cada vez más acelerado, uno de los mayores retos de la Medicina actual consiste en resolver la cuestión de cómo asegurar una transferencia eficiente del conocimiento hacia una vía de provecho para todos los pacientes. Datos recientes obtenidos de estudios epidemiológicos y registros de cáncer muestran que existen importantes discrepancias en los resultados del tratamiento del cáncer en diferentes países, diferentes regiones y diferentes hospitales. Esto confirma la idea de que el mayor progreso en la evolución global de la terapéutica del cáncer se alcanzará cuan-

c. Quality assurance

As scientific progress proceeds at an ever increasing pace, the biggest challenge becomes the question as to how to ensure the efficient transfer of this knowledge in a way all patients profit. Recent data from epidemiological studies and cancer registries show that there are important discrepancies in the outcome of cancer treatment in different countries, different regions and different hospitals. This confirms that the greatest progress in the global outcome of cancer treatment could be achieved if all patients would be prescribed the state-of-the-art treatment, at the time it was indicated and if it were administered correctly.

This encompasses a wide range of processes. First, basic research has to identify the mechanisms to improve diagnosis and treatment. Secondly, developmental, clinical research has to determine whether basic discoveries are applicable in daily health care practice. The next step is to ensure that a procedure which is deemed useful is accessible for everybody. This is usually dependent on political decisions which have to create the conditions for application. In this way it has been demonstrated in the region around Seattle that radiotherapy which should be given to the breast after simple removal of a tumour was given mainly in function of the presence or absence of a radiotherapy department in the close neighbourhood. If a procedure is potentially available, it has to be prescribed whenever necessary. This is evidently the field of continued medical education which has to ensure that every development rapidly reaches all medical doctors involved. This aspect of continued education is, in medicine as in many other fields a rapidly escalating problem in view of the exponentially expanding body of knowledge which is not only related to teaching but also to professional organisa-

do todos los pacientes reciban el tratamiento adecuado a su situación de enfermedad, en el tiempo indicado para ello y de una forma lo más correcta posible.

Este problema abarca un amplio rango de procesos. Primero, la investigación básica ha de identificar los mecanismos para mejorar el diagnóstico y el tratamiento. Segundo, la investigación clínica tiene que determinar si los descubrimientos básicos son aplicables en la práctica diaria de los sistemas de salud. El escalón inmediato es asegurar que un procedimiento que se considera útil sea accesible a cualquiera. Ello resulta ser básicamente dependiente de decisiones políticas que han de crear las condiciones necesarias para su aplicación. En este orden de cosas, se ha demostrado, en la región periférica de Seattle, que la radioterapia que debe ser administrada rutinariamente a las enfermas de cáncer de mama sometidas a tratamiento quirúrgico conservador se aplica en función, principalmente, de la existencia o no de un Departamento de Radioterapia ubicado en la inmediata vecindad de las pacientes. Si un procedimiento o acto médico es potencialmente válido, debe ser prescrito y llevado a cabo cuando sea necesario. Esta es, evidentemente, una tarea a desarrollar en el campo de la educación médica continuada, que tiene que asegurar que cada desarrollo y nivel de conocimientos alcance rápidamente a todos los médicos afectados por el problema. La educación continuada es, en Medicina como en otros muchos campos de la Ciencia, un problema mayor, en vista de la expansión exponencial de los conocimientos, no sólo relacionado con la enseñanza, sino también con la organización profesional puesto que ha de hacer frente a la necesidad de la subespecialización y por tanto a la estructura de la propia Medicina y del sistema de cuidados de salud. Y estará vinculada, progresivamente, a las posibilidades de la comunicación, mediante la cuál un cuerpo enciclopédico de conocimientos, y el soporte necesario para el proceso de la decisión médica, podrán ser puestos a disposición de cualquiera que esté interesado en el proceso, incluyendo a los propios pacientes, que jugarán un papel crecientemente activo en el mismo. Una ilustración típica de este problema viene dada por lo que ha ocurrido en el trata-

tion since it has to do with the increasing need for sub-specialisation and thus with the structure of medicine and health care itself. It will be linked increasingly to the possibilities of telecommunications through which a continuously updated body of encyclopaedical knowledge and support for the medical decision making process will be put at the disposal of everybody involved in the process, including the patient who will play an increasingly active role. A typical illustration of this problem occurred in the treatment of testicular cancer. Through the introduction of a new drug, cisplatinum, it was possible to reduce the mortality with a factor of three, from 60% to 20%. This possibility was rapidly confirmed in studies in universities and cancer centers. However, in assessing a population based registry, it appeared that it took ten years for the full effect of this new treatment to be attained. Most improvements in outcome of cancer treatment are much smaller and, if a new treatment, resulting in such a marked shift, still takes so long to reach all involved doctors, it is to be feared that the continuous evolution through small, progressive changes may even take a longer time before being implemented or might have to wait until the next generation of medical doctors. Although evidence that breast sparing treatment is as effective as breast amputation for small breast tumours, in the US still only one third of patients do receive such a treatment which results in much improved quality of life as compared to the radical surgical therapy.

When the adequate treatment has been prescribed at the adequate time the determining factor will become whether it is administered correctly. The evolution of the biology and technology have lead to rapid escalation in the complexity of machines and procedures requiring an ever more

miento del cáncer testicular. La introducción en el mismo de una nueva droga (Cisplatino) ha hecho posible reducir la mortalidad por un factor de tres (del 60% al 20%). Esta posibilidad se confirmó rápidamente en estudios realizados en Universidades y Centros Oncológicos. Sin embargo, tomando en consideración los datos de población de los registros de cáncer, se ha demostrado que se precisaron al menos diez años para que se alcanzase de modo completo el efecto de este nuevo tratamiento. La mayor parte de las innovaciones en los resultados del tratamiento del cáncer son mucho más discretas. Ello explica que, si un hecho significativo tarda tanto tiempo en llegar a los médicos afectos, es de temer que la evolución científica de los hechos, realizada a través de pequeños y progresivos cambios, tenga que esperar aún un mayor período de tiempo antes de ser implementada o tenga, tal vez, que esperar hasta la siguiente generación de médicos para su pleno desarrollo. En apoyo de esta afirmación se encuentra el hecho de que, a pesar de la evidencia de que el tratamiento conservador del cáncer de mama es tan efectivo como la amputación mamaria en el tratamiento de los cánceres localizados, aún hoy en los Estados Unidos se someten a tratamiento conservador sólo un tercio de las pacientes en las que dicho tratamiento está indicado. La ganancia en calidad de vida respecto del tratamiento radical es clara, aunque al parecer todavía insuficiente como para generalizar la opción terapéutica conservadora.

Cuando el tratamiento adecuado se administra en el tiempo preciso, el factor determinante del tratamiento viene dado por la corrección del mismo. La evolución de la biología y de la tecnología han conducido a una rápida escalada en la complejidad de las máquinas y los procedimientos terapéuticos al uso requieren una cada vez más sofisticada monitorización. Estudios recientes en pacientes afectas de cáncer de mama sometidas a tratamiento, conservador han mostrado que existen amplias discrepancias en los resultados cosméticos del tratamiento así como en el nivel de recidivas locales (que puede variar por un factor mayor de tres en los diferentes Centros), y todo ello en función de la experiencia adquirida.

critical monitoring. Studies in breast conserving treatment have shown that there are vast discrepancies in the cosmetic outcome of the treatment in function of the available expertise while the incidence of local recurrences can even vary with more than a factor three in different centres.

A number of recent, widely published, accidents in radiotherapy and chemotherapy have brutally focused also the attention of the general public on this fact. Radiotherapy has been the first treatment modality in medicine to have started, through its scientific societies, a comprehensive campaign of quality assurance of the process of treatment delivery from the monitoring of the irradiation devices over the accuracy of dose calculations to the precision with which the repeated daily irradiations are carried out.

d. Cost-effectiveness assessment

Until very recently everything which was available was effectively done in daily practice. Nowadays this is no longer so. Since the early sixties, when I started my medical studies, the cost of health care in the USA has risen fourfold (calculated in inflation corrected dollars). A few months ago, a patient to whom no curative treatment could be offered anymore for a disseminated breast cancer, left our department to enter an experimental program in the USA with high dose chemotherapy and bone marrow transplant. She was told chances of success were below 10%. The bill for the few weeks of therapy was over 200.000 \$. If cure rate would be 5-10%, which still has to be proven, the price for a single cure would be as high as 2 to 4 million dollars.

In the regular chemotherapy schedules for metastatic breast cancer prices for the drugs in function of the different

Por último, un cierto número de recientes, ampliamente publicados, accidentes en radioterapia y quimioterapia han focalizado abruptamente la atención de la opinión pública sobre ambos hechos. Como consecuencia de ello, la Radioterapia ha sido la primera de las modalidades terapéuticas de la Medicina en iniciar, a través de sus Sociedades Científicas, una campaña completa de garantía de calidad del proceso terapéutico, desde la propia vigilancia de los dispositivos de irradiación y la seguridad de los cálculos de administración de la dosis hasta la precisión con la cuál las repetidas dosis diarias de radiación han de administrarse.

d. Evaluación costo-beneficio

Hasta muy recientemente, cada hecho o avance que se consideraba válido se introdujo efectivamente en la práctica médica diaria. Actualmente, esto no es así. Desde el comienzo de los sesenta, cuando yo comencé los estudios de Medicina, el costo del sistema de cuidados de la salud en los Estados Unidos se ha multiplicado por cuatro. Hace pocos meses, una enferma con cáncer diseminado de mama, a la que no podíamos ofrecer un tratamiento curativo para su enfermedad, dejó nuestro Departamento para entrar en un programa experimental en los Estados Unidos realizado combinando quimioterapia a dosis elevadas con trasplante de médula ósea. La enferma conocía que las posibilidades de éxito estaban por debajo del 10%. El presupuesto para una pocas semanas de tratamiento ascendió a 200.000 dólares. Si el índice de curación alcanzase el nivel 5-10%, lo que todavía tiene que ser demostrado, el coste de una única curación sería del orden de 2 a 4 millones de dólares.

En la quimioterapia standard del cáncer de mama metastatizado, los costos de las drogas utilizables en regímenes terapéuticos diversos oscilan, para una media de seis meses de tratamiento, de 500 a 4.000 dólares y si se añaden al tratamiento, como es usual, factores de crecimiento y antieméticos, el costo terapéutico puede alcanzar, por paciente, la cifra de 15.000 dólares. Hasta el momento, poca o ninguna diferencia se ha encontrado

possible treatments for an average of six month range from 500 to 4.000 dollars and if growth factors and antiemetic drugs are added, the bill can go as high as 15.000 dollars. Still, little or no difference in final effectiveness of the different schedules has been proven.

In all countries, consciousness develops that a further unrestrained growth cannot be afforded and mechanisms are pursued to curb the increase in cost. The heart of the matter is that no processes for evaluation have been developed to set priorities. Even though one has to be aware that any such move will be extremely difficult, it appears that only two global approaches will be possible: rationing or rationalisation. This entails the choice between cutting across the board or attempting to select options.

Health care is one of the biggest industries in the world and it is surprising therefore to see that in its pursuit of global development and progress, little attention has been paid to see whether what is spent in development and care corresponds to the magnitude of the problems in society and to the relative efficacy of specific interventions and thus on their return on investment. This will evidently lead to a clash between the interests of society and the individual. Increasing cost of procedure and decreasing chance of success would lead to a rapidly diminishing priority value of a therapeutic act for society which would deem the limited number of positive outcomes as having too high a price tag. For an individual or his family even a chance of a few percentages might be worth the try and, if society would not be able to support this it would lead to a medicine with two speeds. New developments would not be left undone but they would only be available to those who could afford it if society is not willing or able to provide it.

en la efectividad final de los diferentes esquemas de tratamiento ensayados.

En todos los países, existe hoy una fuerte corriente de opinión relativa a la imposibilidad de mantener un sistema de cuidados de salud tan oneroso y se están desarrollando mecanismos orientados a enlentecer el crecimiento del gasto sanitario. El núcleo del problema es que no se han desarrollado procesos de evaluación para establecer prioridades. Aunque se es consciente de que la adopción de una medida semejante es de extrema dificultad, parece que por el momento sólo dos soluciones globales son posibles : racionar o racionalizar. Esto significa que habrá que elegir entre cortar por lo sano o intentar la definición y selección de opciones.

El cuidado de la salud es una de las mayores industrias del mundo y resulta sorprendente ver, en la persecución del progreso y del desarrollo, cuán poca atención se ha dedicado a considerar si el gasto en desarrollo y cuidados de salud se corresponde con la magnitud de los problemas sociales y con la eficacia de las intervenciones específicas y la estimación que se pretende obtener de sus resultados. La situación conducirá, probablemente, a una colisión entre los intereses de la sociedad y los del individuo. Un incremento creciente de los procedimientos médicos, asociado a una probabilidad decreciente de éxito, determinarán una rápida disminución del valor prioritario de un acto terapéutico para la sociedad, que tratará de limitar el número de resultados positivos a tan elevado costo. Para un individuo o para su familia, en cambio, un bajo porcentaje de probabilidad de éxito en el tratamiento no tendría porqué hacer inasumible éste y si la sociedad no puede soportar el costo del mismo podríamos asistir al nacimiento de una Medicina con dos velocidades. En esta óptica, los nuevos desarrollos sólo podrían ser utilizados por aquéllos que pudiesen financiarlos si la sociedad no está dispuesta o es incapaz de sufragarlos.

Unos pocos y aislados intentos de priorización se han realizado hasta ahora. El mejor conocido de ellos es el de Oregón dónde, en 1987, como un mecanismo de redistribución, se excluyó el

A few isolated attempts at such prioritisation have been made. The most famous example being the one from Oregon where, in 1987, as a means of redistribution the cost of organ transplantation was removed from the Medicaid coverage. With this change in priorities it was hoped that basic health care could be provided to an additional 1.500 poor women and children. As wide criticism was given, a commission drew up a priority list of paired diagnoses/medical responses in ranking order with at the top the simple procedures with a frequent positive outcome and then in decreasing order procedures with increasing cost and lesser outcome. The first list was rejected by the Federal Government but a new, still provisional one, has been accepted in 1993. It contains 680 diagnoses, only the first 568 of which are covered by Medicaid. The ranking is based not only on hospital based information but also on the opinion of the general public which is obtained through telephone interviews and public meetings. If two treatments have the same benefit, the least expensive takes priority.

Another approach now being taken is managed health care where treatment of certain conditions is globally contracted out on the basis of competitive price bidding. Where the payment per individual act can indeed lead to overconsumption, it is hoped that a global approach would lead to a process of moderation through the transfer of global responsibility to the persons actively involved in health care provision.

The danger resides in the fact that criteria for quality assurance and monitoring of the care process are almost absent. Global transfer of responsibility without clear definition of such criteria will lead to underconsumption and a sharp decrease in the quality of medicine. The absence of

costo de los trasplantes de órganos de la cobertura del Sistema de Salud (Medicaid). Con este cambio de prioridades se pensó que podría ofrecerse asistencia médica básica a 1.500 mujeres y niños pobres más. Aunque la medida levantó una fuerte polémica, una comisión oficial estableció a continuación una lista prioritaria de opciones médicas (diagnóstico/respuesta) en orden decreciente, con el más simple de los procedimientos médicos asociado con una respuesta positiva arriba y, sucesivamente, otros procedimientos de diagnóstico de mayor coste y menor resultado abajo. La primera lista fué rechazada por el Gobierno Federal pero una nueva lista, todavía provisional, ha sido aceptada en 1993. Esta segunda lista contiene 680 diagnósticos, de los cuáles sólo los 568 primeros están cubiertos por Medicaid. El ranking de procesos de la citada lista se ha basado no sólo en información hospitalaria sino también en la opinión de la gente, obtenida mediante entrevistas telefónicas y reuniones públicas. Si dos tratamientos ofrecen idéntico beneficio, el menos costoso tiene la prioridad.

Otra aproximación en desarrollo actual es introducir en los sistemas de cuidados de salud el mecanismo de la oferta de precios competitivos, globalmente contratados, para la atención de diferentes situaciones de enfermedad. Mientras que el abono por acto médico puede llevar al exceso de consumo, se espera que la aproximación global pueda conducir a un proceso de moderación a través de la transferencia de responsabilidad global a las personas activamente comprometidas en el sistema de provisión de cuidados de salud.

El peligro reside en el hecho de que puedan estar ausentes en el proceso criterios básicos de garantía de calidad y vigilancia del proceso de diagnóstico o tratamiento. La transferencia global de responsabilidades, sin una clara definición de tales criterios, conduciría a un déficit de asistencia y a un brusco descenso de la calidad de la Medicina. La ausencia de datos sobre efectividad global, el desarrollo de los cuáles no se persigue por la sociedad que mantiene el sistema de cuidados de salud, es una amenaza a los estudios costo-beneficio primariamente orientados hacia la reducción del coste de la asistencia (única vía posible para

data on global effectiveness, the development of which has not been pursued by society which is paying for the system is threatening to reduce cost-effectiveness studies to primarily the aspect of cost cutting.

The field of cancer treatment has in the past years been playing a pioneer role in some of these aspects of defining quality criteria where next to, for instance, the monitoring of the radiotherapy process in general, initial attempts have been made to define state-of-the-art guidelines for all different steps in the diagnosis and treatment of breast cancer. A "Manual for breast cancer treatment" was published by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) in an attempt to transfer in a systematic way the acquisitions of a clinical research group to the general medical community.

Effective translation of research development in daily practice and efficient organisation of the health care system will require active multinational collaboration as this undertaking is too huge to be carried out entirely by all individual countries separately. This is a clear task for the European Union which however has, until now however, shrunk from this field as the domain of patient care is still very much considered the responsibility of individual Member States which appear, however, incapable or unwilling to tackle this job.

4. CONCLUSION

Some parts of this analysis may appear pessimistic. It is striking, however, to see that most of the problems we are now confronted with in cancer care and in medicine in general are due to the consequences of the rapid increase

mantener un sistema de cuidados de salud eficiente e igual para todos).

En el campo del tratamiento del cáncer se ha jugado un papel pionero, durante los últimos años, en la definición de algunos de los criterios de calidad mencionados, desde, por ejemplo, la monitorización del proceso radioterápico en general, hasta el establecimiento de protocolos o líneas maestras para todos los escalones del diagnóstico o tratamiento del cáncer. Recientemente, la Organización Europea de Investigación sobre el Tratamiento del Cáncer (EORTC) ha publicado un "Manual para el Tratamiento del Cáncer de Mama" (que resume muchos de tales criterios) mediante el cual se pretenden transferir, de manera sistemática, las adquisiciones de un grupo europeo de investigación clínica a la comunidad médica general.

La transferencia efectiva de los desarrollos de la investigación a la práctica médica diaria y una organización eficiente del sistema de cuidados de salud requieren una colaboración multinacional activa puesto que la empresa es demasiado ambiciosa para ser llevada a cabo por países aislados. Esto representa un claro objetivo para la Unión Europea, que hasta ahora ha fracasado en este campo, pues aunque la responsabilidad del cuidado de los pacientes se considera que pertenece al dominio de las competencias de los Estados Miembros, cada día se hace más evidente que éstos son incapaces de realizar correctamente dicha tarea.

4. CONCLUSIÓN

Algunas partes del presente análisis pueden parecer pesimistas. Resulta sorprendente, sin embargo, ver que muchos de los problemas con los que ahora nos enfrentamos, tanto en el cuidado de los pacientes con cáncer como en la Medicina en general, se deben a las consecuencias del rápido incremento de los conocimientos y de los hechos científicos. La naturaleza nueva de las cuestiones que hemos de resolver y la rapidez con la que se ha

of knowledge and scientific successes. The novel nature of the questions we are facing and the rapidity with which the domain has expanded are leaving us with a number of questions for which we have no ready answers. This is due to the fact that for a number of these we do not have all the components for the decision at our disposal and the guesses and assumptions one has to make are compounded by the potential consequences. Also many of these problems have not only mathematical or managerial elements but also ethical, psychological and legal aspects. All these basic elements have to be related to a rapidly evolving frame of reference, which used to shift slowly over generations, but which is now rapidly developing under the pressure of the new elements.

These are difficult times but at the same time we are in an extremely challenging and fascinating period. Medicine which had seen, until the 40's, only very minor changes over the centuries, has suddenly exploded. Due to this, unwarranted hopes have sometimes been generated. Injudicious use has led in some cases to a loss of possibilities as is now appearing in the field of infectious diseases and antibiotics. The tools which are now being prepared are intervening in life even more radically with the possibilities to manipulate cell growth and even genetic material.

The difficulties associated with all this can only encourage us to increasingly analyze, structure and assess our efforts. Even in this science-fiction whirlwind we will always find at the heart of all this the irreplaceable value of the personal relation of the doctor and the patient, which for both sides involved still constitutes one of the most important aspects of medicine. This is what keeps us going every day. This is what we still know to be our most important contribution to the patient.

expandido el dominio de las mismas nos han planteado un conjunto de problemas para los que, en principio, no tenemos respuesta. Esto es debido, en parte, al hecho de que, para un cierto número de tales problemas, no disponemos de todos los elementos necesarios para la decisión, y las hipótesis y conjeturas que hemos de hacer se mezclan con las consecuencias potenciales de las mismas. Por otra parte, algunos de estos problemas contienen no solamente elementos matemáticos o de gestión sino también aspectos éticos, psicológicos y legales. Todos estos elementos básicos han de ser relacionados entre sí, en un cuadro de referencia rápidamente evolutivo, que ha sido utilizado para caminar lentamente durante generaciones, pero que ahora se encuentra en rápido desarrollo bajo la presión de nuevas realidades.

Los actuales son tiempos de dificultad pero al mismo tiempo nos encontramos en un periodo fascinante de nuestra historia. La Medicina, que experimentó hasta la década de los 40 sólo cambios menores a lo largo de centurias, ha explotado súbitamente. Debido a ello, se han generado a veces esperanzas injustificadas. Un uso poco juicioso de los conocimientos ha conducido, en algunos casos, a la pérdida de posibilidades como se ha puesto de manifiesto ahora en el campo de las enfermedades infecciosas y de los antibióticos. Las herramientas o instrumentos de trabajo hoy disponibles permiten intervenir en la vida más radicalmente que nunca, con las posibilidades abiertas a la manipulación del crecimiento celular y del material genético.

Las dificultades asociadas con todo esto deben motivarnos para analizar, estructurar y evaluar, incesantemente, nuestros esfuerzos. En medio de esta especie de torbellino de ciencia-ficción que encontraremos siempre en el corazón de los hechos científicos, el irremplazable valor de la relación personal del médico y del paciente continúa siendo uno de los más importantes aspectos de la Medicina. Esto es lo que nos mantiene vivos cada día. Esto es lo que todavía consideramos nuestra más importante contribución a los pacientes.

CURRICULUM VITAE
DEL PROF. DR. D.
EMMANUEL VAN DER SCHUEREN

Personalialia.

Born: 24 October 1943.

Married: 15 February 1969, Marie-Anne De Somer.

Three children: Bruno.
Katrien.
Bart.

Present Position.

- Head, division of oncology, University Hospital St. Rafaël, Leuven.
- Professor of Oncology, Katholieke Universiteit, Leuven.

Present International Functions.

- Past-president European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO).
- Past-president European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).
- Executive Secretary of the Federation of European Cancer Societies (FECS).
- Co-editor "European Journal of Cancer".
- Founding President of the Section of Radiotherapy of the Professional Organisation of Medical Specialists (Union Européenne des Médecins Spécialistes: UEMS).
- Coordinator of the Educational Network for Radiotherapy of the European Union for the member States (ERASMUS) and for Central European States (TEMPUS).
- Coordinator of the Quality Assurance Network in European Union member States and in Central European Countries (EROPAQ).

Present National Functions.

- Secretary General "Belgisch Werk tegen Kanker" (Belgian Cancer League).

Education.

- Doctor in Medicine, magna cum laude, 1968, Leuven.
- Licentiaat Medische Wetenschappen (masters degree) magna cum laude, 1969, Leuven.
- Educational council for foreign medical graduates (ECFMG), 1970.
- Agregaat Hoger Onderwijs (Ph. D.) 1974, Leuven.

Clinical Training and Previous Positions.

- 1968-1971 resident department radiotherapy, Leuven (Prof. G. van der Schueren).
- 1971-1973 research associate, radiobiology laboratory, Stanford (Prof. H.S. Kaplan).
- 1974-1978 staff member, department of radiotherapy, University of Amsterdam (Prof. K. Breur).
- 1979-1991 head of the department of radiotherapy, University of Leuven.
- 1987-1990 chairman Medical Council, University Hospital, Leuven.
- 1991-now director Oncological Center, University Leuven.

Past International Functions.

1. International Societies.

- a. ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology).
- Founding Secretary (1981-1986).
 - President (1989-1991).
 - Chairman Scientific Committee of the 6th Annual Meeting, Lisbon, 1987.
- b. EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer).
- Secretary Clinical Cooperative Group Radiotherapy and Chemotherapy (Lymphoma Group) (1976-1981).
 - President Radiotherapy Group (1979-1982).
 - President Protocol Review Committee (1980-1981).
 - Chairman Quality Control Committee (1987-1989).
 - Member Scientific Advisory Committee (1982-1989).
 - Member of the council (1982-now).

- Board member (1985-now).
- Chairman Breast Cancer Cooperative Group (1989-1991).
- Member of the board of the EORTC Foundation (1989-now).
- Chairman Treatment Branch EORTC (1989-1991).
- President of the 5th Breast Cancer Working Conference, Leuven (1991).
- President EORTC (1991-1994).

c. FECS (Federation of European Cancer Societies).

- Founding Secretary (1986-now).
- Member of the Committee on "Organisation of ECCO's (European Conference of clinical Oncology)" of the FECS, 1988-now.

d. EUSOMA (European Society of Mastology).

- Chairman, radiotherapy section of the European Society of Mastology (1989-now).

2. National Functions.

- Founding President of the Belgian Society for Radiotherapy and Oncology (BVRO/ABRO).

3. International Journals.

- Founding editor "Radiotherapy and Oncology" (1983-1990).
- Editor "European Journal of Cancer" (1990-now).
- Member editorial board "Annals of Oncology" (1979-now).
- Member editorial board "Journal Européen de Radiothérapie" (1980-now).
- Member editorial board "The Breast" (1993-now).
- Advisory editor Oxford Textbook on Oncology.

4. Scientific Board of Institutes.

- Member of the "Conseil Scientifique de l'Institut Gustave Roussy", Paris (1989-).
- Member of the "Conseil Scientifique de la Fondation Curie", Paris (1990-1993).
- Member "Scientific Council Nederlands Kanker Instituut - A. van Leeuwen-hoekhuis", Amsterdam (1979-1984) (1990-now).
- Member "Scientific Committee Institut F. Leclerc", Dijon, France (1993-now).

- member "Scientific Committee European Institute of Oncology", Milan, Italy (1992-now).

Awards and Keynote lectures.

- Keynote lecture ASTRO (American Society for Therapeutic Radiology and Oncology), New Orleans, Louisiana, 1988.
- First "Clinical Research Award of the Federation of European Cancer Societies (FECS)" with a keynote lecture on "Factors in decision making in breast cancer" (ECCO5 Conference, London, 1989).
- Louise Buchanan lecture for the British Oncological Association (BOA), July 1990, Hammersmith: "Biological basis of radiotherapy".
- Keynote lecture Meeting of the Japanese Radiological Society, Kyoto, 1991. "Breast conserving therapy: principles of management and technical aspects".
- Honorary member of the Hellenic Society for Radiation Oncology, 1991.
- Keynote lecture Swedisch Society of Medicine "Quality control in radiotherapy", Stockholm, 1992.
- Second Biennial Meeting on Physics in Clinical Radiotherapy, Prague, 1993. Honorary Physicist Award "Quality control in radiotherapy: interaction between the medical doctor and the physicist".

PUBLICATION LIST

EMMANUEL VAN DER SCHUEREN

Department of Radiotherapy
University Hospital St. Rafaël
Capucijnenvoer 35
3000 Leuven

1. W. de Loecker, E. van der Schueren and F. De Wever.
The effects of long term cortisol treatment on the glycine-U-¹⁴C incorporation in skeletal muscle proteins of rats.
Arch. Intern. Pharmacol. 183: 352-359, 1970.
2. E. van der Schueren
Bijdrage tot het werkingsmechanisme van ioniserende stralen door onderzoek van het proteïnemetabolisme van de huid.
Verhandelingen van de Koninklijke Vlaamse Academie voor Geneeskunde van België 32: 335-450, 1970.
3. E. van der Schueren, R. Jullet, W. De Loecker and S.C. Brooks.
Protein and nucleic acid synthesis in tissue fractions of rat skin.
Arch. Inter. Physiol. Bioch. 79: 225-267, 1971.
4. E. van der Schueren, R. Jullet, D. Doms and W. De Loecker.
The effect of ionising radiation on the incorporation of 2-¹⁴C Glycine into the proteins of epiderm and derm fraction of rat skin.
Arch. Intern. Physiol. Bioch. 80: 469-479, 1972.
5. E. van der Schueren, R. Jullet, D. Doms and W. De Loecker.
The long-term effects of X-radiation on nucleic acid and protein metabolism in rat skin.
Int. J. Radiat. Biol. 22: 361-366, 1972.
6. E. van der Schueren and W. De Loecker.
The effects of ionising radiation on protein metabolism in the skin of hairless mice.
Radiol. Clin. Biol. 42: 16-23, 1973.

7. E. van der Schueren, D.A. Youngs and K.C. Smith.
Changes in survival of *E. coli* K-12 cells as a function of the medium in which they are X-irradiated: a *rec* and *exr* gene-dependent phenomenon.
Int. J. Radiat. Biol. 24: 355-362, 1973.
8. E. van der Schueren, D. Doms, F. De Wever and W. De Loecker.
The effects of X-irradiation on the incorporation of Thymidine-³H into DNA and of L-Leucine-¹⁴C (U) into the proteins of rat skin.
Strahlentherapie 146: 115-120, 1973.
9. E. van der Schueren, K.C. Smith and H.S. Kaplan.
Modification of DNA repair and survival of X-irradiated *pol*, *rec* and *exr* mutants of *Escherichia coli* K-12 by 2,4-dinitrophenol.
Radiat. Res. 5: 346-355, 1973.
10. E. van der Schueren and K.C. Smith.
Inhibition of the *exrA* gene-dependent branch of the DNA excision repair system in *E. coli* K-12 by 2,4 dinitrophenol.
Protochem. Photobiol. 19: 95-102, 1974.
11. D.A. Youngs, E. van der Schueren and K.C. Smith.
Separate branches of the *uvr*-gene dependent excision repair process in ultraviolet-irradiated *E. coli* K-12 cells; their dependence upon growth medium and the *polA*, *recA*, *recB* and *exrA* genes.
J. Bacteriol. 117: 717-725, 1974.
12. E. van der Schueren, D.A. Youngs and K.C. Smith.
Sensitization of ultraviolet irradiated *E. coli* K-12 cells by different agars: inhibition of a *rec* and *exr* gene dependent branch of the *uvr* gene-dependent excision repair process.
Protochem. Photobiol. 20: 9-13, 1974.
13. E. van der Schueren
Leerbaarheid en herstel van *Escherichia coli* K-12 cellen na bestraling.
Acco, Leuven, pp. 102, 1974 (Thesis, Aggregaat van het Hoger Onderwijs).
14. K.C. Smith, D.A. Youngs and E. van der Schueren
Involvement of the *uvrD*, *exrA* and *recB* genes in the control of the postreplicational repair process.
In: *Molecular mechanisms for repair of DNA, part A*, 331-333, 1975, Plenum Publishing Corporation, Eds.: P. Hanawalt and R. Setlow.
15. D.A. Youngs, E. van der Schueren and K.C. Smith.
Dependence upon growth medium and the *polC*, *recA*, *rec>B*, *recC* and *exrA* genes of separate branches of the *uvr* gene-dependent excision process in *E. coli* K-12 cells.
In: *Molecular mechanisms for repair of DNA, part B*, 443-451, 1975, Plenum Publishing Corporation, Eds.: P. Hanawalt and R. Setlow.
16. W. de Loecker, E. van der Schueren, M.L. Stas and D. Doms.
The effect of X-irradiation on collagen metabolism in rat skin.
Int. J. Radiat. Biol. 29: 351-358, 1976.
17. E. van der Schueren, D.A. Youngs and K.C. Smith.
Influence of a *uvr D* mutation on survival and repair of X-irradiated *Escherichia coli* K-12 cells.
Int. J. Radiat. Biol. 31: 507-518, 1977.
18. W. Jansen, E. van der Schueren and K. Breur.
Thermal enhancement of the radiation response of the skin and a mammary carcinoma in mice.
In: *Cancer therapy by hyperthermia and radiation*. Ed. C. Streffer, Urban and Schwarzenberg, Baltimore/Munich, 1978, pp. 255-256.
19. D.S. Joshi, G.W. Barendsen and E. van der Schueren.
Thermal enhancement of the effectiveness of X-radiation for induction of reproductive death in cultured mammalian cells.
Int. J. Radiat. Biol. 34: 233-43, 1978.
20. K. Breur and E. van der Schueren.
Radiotherapie.
Syllabus voor studenten in geneeskunde, 1978, 154 pp.

21. K.C. Smith, D.A. Youngs, E. van der Schueren, K.M. Carlson and N.J. Sargentini.
Excision repair and mutagenesis are complex processes.
In: "DNA repair mechanisms", p. 247-250, 1978. Academic Press, Eds.: P.C. Hanawalt, E.D. Friedberg and C.F. Fox.
22. E. van der Schueren, D.G. González and K. Breur.
Management of patients with early stages of ovarian carcinoma.
In: "Controversies in Cancer Treatment", Masson, Ed.: M. Staquet, pp. 189-210, 1979.
23. K. Breur and E. van der Schueren.
Adjuvant therapy in the management of osteosarcoma: need for critical reassessment.
In: "Recent Results in Cancer Research", vol. 68, Springer Verlag, Eds.: G. Mathé, S. Salmon and G. Bonadonna, pp. 5-15, 1979.
24. E. van der Schueren, K. Breur, O. Schweisguth, P.A. Voute, P. Cohen and D. Machin.
Assessment of the role of chemotherapy and radiotherapy as adjuvant in the treatment of osteosarcomas of the limbs. A trial of the EORTC (Clinical Cooperative Group Radiotherapy/Chemotherapy) and of the SIOP.
Europ. J. Cancer 15: 1.001-1.003, 1979.
25. J. Haveman, E. van der Schueren and K. Breur.
Possibilities of an in vivo cell tritiation method for the assessment of the radiosensitivity of microscopic tumours.
Brit. J. Cancer 41 (suppl. IV), 304-305, 1980.
26. E. van der Schueren and K.K. Ang.
Design in clinical trials for the treatment of ovarian cancer. In "Ovarian Cancer", Advances in Biosciences, vol. 26, Ed. C.E. Newman et al., Pergamon Press, Oxford and New York, 1980, pp. 79-91.
27. E. van der Schueren, W. Van den Bogaert and D.G. González.
The role of radiotherapy in the treatment of ovarian carcinoma. In "Ovarian Cancer", Advances in Biosciences vol. 26. Ed. C.E. Newman et al., Pergamon Press, Oxford and New York, 1980, pp. 151-164.
28. D. González, K. Breur and E. van der Schueren.
Preliminary results in advanced head and neck cancer with radiotherapy by multiple fractions a day.
Clin. Radiol. 31: 417-421, 1980.
29. K.K. Ang, E. van der Schueren and A.J. van der Kogel.
Feasibility of multiple daily fractionation in high dose radiotherapy of malignant gliomas.
J. Europ. Radioth. 2: 1-7, 1981.
30. A.L.J. Schuster-Uitterhoeve, D. González-González, E. van der Schueren and K. Breur.
Surgery and combined surgery and radiotherapy of thymomas: a review of 40 cases.
J. Europ. Radioth. 2: 9-16, 1981.
31. E. van der Schueren and W. Van den Bogaert.
Adjuvant chemotherapy for early breast cancer. Letter to the editor.
N. Engl. J. Med. 304: 1.105, 1981.
32. J. Haveman, W. Jansen, E. van der Schueren and K. Breur.
The radiosensitivity of microscopic tumours of a transplantable mammary adenocarcinoma in mice.
Brit. J. Cancer 43: 864-870, 1981.
33. J. Wondergem, J. Haveman, E. van der Schueren, H. Van den Hoeven and K. Breur.
The influence of Misonidazole on the radiation response of murine tumours of different size; possible artifacts caused by Nembutal anesthesia.
Int. J. Radiat. Oncol. 7: 755-760, 1981.
34. W. Van den Bogaert, K.K. Ang, A. Drochmans, E. van der Schueren and J. Wildiers.
Acute Vitamin-B1 deficiency (Wernicke encephalopathy) in connection with radiotherapy for oral cavity cancer.
Journal Belge de Radiologie 64, 281-283, 1981.



35. E. van der Schueren and K. Breur.
Role of lung irradiation in the adjuvant treatment of osteosarcoma.
In: "Adjuvant therapies of Cancer", Eds. G. Mathé, G. Bonadonna
and S.S. Salmon.
Rec. Results Canc. Res. 80: 98-102, 1982.
36. W. Van den Bogaert, J. Wildiers, E. van der Schueren, K.K.
Ang and A. Drochmans.
Acute Vitamine B1 deficiency (Wernicke's encephalopathy) in
connection with radiotherapy for oral cavity cancer. A case
report.
Belg. T. Radiol. 64: 281-283, 1981.
37. W. Van den Bogaert and E. van der Schueren.
Critique of "Radiotherapy with thrice-a-day fractionation in a
short overall time: clinical experience" (letter to the editor).
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7: 1.133, 1981.
38. W. Van den Bogaert, F. Ostyn en E. van der Schueren.
Carcinoma van de glottis: stemverlies, noodzakelijke prijs voor
genezing?
J. Head Neck Path. 1: 14-16, 1982.
39. K.K. Ang, A.J. van der Kogel and E. van der Schueren.
Inhalation anesthesia in experimental radiotherapy: a reliable
and time-saving system for multifractionation studies in a clinical
department.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8: 145-148, 1982.
40. L. Dewit, W. Van den Bogaert, E. van der Schueren.
Carcinoma of the oral tongue: a retrospective study of 72 patients.
Strahlentherapie 158: 263-269, 1982.
41. W. Van den Bogaert, F. Ostyn and E. van der Schueren.
Glottic cancer limited to the vocal cord. Is radiotherapy alone
adequate?
Acta Radiologica 21: 33-37, 1982.
42. K.K. Ang, E. van der Schueren, G. Notter, C. Chenal, J.C.
Horiot, J. Raps, H. van Peperzeel and J.C. Goffin.
High dose multiple daily fractionation radiotherapy in
combination with Misonidazole as a treatment of high grade
malignant gliomas. A pilot study of the Radiotherapy Group of
the EORTC.
In: "Progress in Radiation Oncology" edit. Kärcher and Kogelnik,
Raven Press, New York, pp. 197-201, 1982.
43. W. Van den Bogaert, F. Ostyn and E. van der Schueren.
De behandeling van carcinomen beperkt tot de ware stemband:
heelkunde of radiotherapie.
Belg. T. voor Geneesk. 38: 1.081-1.084, 1982.
44. J. Wondergem, J. Haveman, E. van der Schueren, H. Van den
Hoeven and K. Breur.
Effect of hyperthermia and Misonidazole on the radiosensitivity
of a transplantable murine tumour: influence of factors modifying
the fraction of hypoxic cells.
Int. J. Radiat. Oncol. 8: 1.323-1.331, 1982.
45. K.K. Ang, E. van der Schueren, A.J. van der Kogel and R. Van
der Bergh.
A modified time-dose-fractionation schedule in the radiotherapy
of malignant brain tumours.
In: "Treatment of neoplastic lesions of the nervous system",
Pergamon Press, 1982, Eds. J. Hildebrand and J. Gangji, pp.
103-105.
46. D. González-González, E. van der Schueren and K. Breur.
Results of postoperative radiotherapy in ependymomas: a review
of twenty-six cases.
In: "Treatment of neoplastic lesions of the nervous system",
Pergamon Press, 1982, Eds. J. Hildebrand and J. Gangji, pp.
111-115.
47. J.C. Horiot, A. Nabid, G. Chaplain, S. Jampolis, W. Van den
Bogaert, E. van der Schueren, G. Arcangeli, D. González, V.
Svoboda, H.P. Hamers.

- Clinical experience with multiple fractions per day (MFD) in the radiotherapy of head and neck carcinoma.
J. Europ. Radioth. 3: 79-89, 1982.
48. W. Van den Bogaert, E. van der Schueren, J. Wildiers, P. Otten, F. Ostyn, J. Gruwez and R. Bouillon.
The role of radiotherapy in the treatment of thyroid cancer.
Belg. T. Radiol. 65: 257-262, 1982.
 49. J. Wondergem, J. Haveman and E. van der Schueren.
Influence of anesthesia, clamping of the leg and distress of the animal during treatment on the radiation induced skin reactions of mouse feet.
Int. J. Radiat. Biol. 41: 689-695, 1982.
 50. A.B. Miller and E. van der Schueren.
Evaluation of diagnostic procedures and other aids to patient management.
In: "Evaluation of methods of treatment and diagnostic procedures in cancer".
UICC Technical Report Series, Vol. 70, Edit. R. Flamant and C. Fohanno, Geneva 1982, p. 101.
 51. K.K. Ang and E. van der Schueren.
The tolerance to multiple daily fractionated radiotherapy for the treatment of prostatic and bladder carcinoma: a feasibility study.
Int. J. Radiat. Oncol. 8: 1.665-1.670, 1982.
 52. K.K. Ang, E. van der Schueren, G. Notter, J.C. Horiot, C. Chenal, F. Fauchon, J. Raps, H. Van Peperzeel, J.C. Goffin, M. Vessière and M. Van Glabbeke.
Split course multiple daily fractionated radiotherapy schedule combined with Misonidazole for the management of grade III and IV gliomas.
Int. J. Radiat. Oncol. 8: 1.657-1.664, 1982.
 53. W. Van den Bogaert, E. van der Schueren, J.C. Horiot, G. Arcangeli, D. González and V. Svoboda.
The feasibility of high-dose multiple daily fractionation (MDF) and its combination with anoxic cell sensitizers in the treatment of advanced head and neck cancer.
Int. J. Radiat. Oncol. 8: 1.649-1.655, 1982.
 54. M. Waer, K.K. Ang, M. Vandeputte and E. van der Schueren.
Influence of overall treatment time in a fractionated total lymphoid irradiation as an immunosuppressive therapy in allogeneic bone marrow transplantation in mice.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 8: 1.915-1.921, 1982.
 55. J.C. Horiot, A. Nabid, G. Chaplain, S. Jampolis, W. Van den Bogaert, E. van der Schueren, G. Arcangeli, D. González, V. Svoboda, H.P. Hamers.
Clinical experience with multiple daily fractionation in the radiotherapy of head and neck carcinoma.
The Cancer Bulletin 34: 230-233, 1982.
 56. W. Van den Bogaert, F. Ostyn en E. van der Schueren.
De behandeling van uitgebreide carcinomen uitgaande van de ware stemband.
Tijdschr. Geneesk. 39: 187-194, 1983.
 57. Y. Vanrenterghem, M. Waer, E. van der Schueren, K.K. Ang, T. Lerut, M. Vandeutte, J. Gruwez, R. Bouillon and P. Michielsens.
Renal transplantation in diabetics after total lymphoid irradiation (TLI).
Dialysis and Transplantation 12: 104-105, 1983.
 58. A. Rijnders, J. Van Dam and E. van der Schueren.
Total body irradiation technique and dosimetry.
J. Europ. Radioth. 3: 194-195, 1982.
 59. W. Van den Bogaert, F. Ostyn and E. van der Schueren.
The significance of extension and impaired mobility in cancer of the vocal cord.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9: 181-184, 1983.
 60. W. Van den Bogaert, F. Ostyn and E. van der Schueren.
The primary treatment of advanced vocal cord cancer: laryngectomy or radiotherapy?
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 9: 329-334, 1983.

61. E. Van Limbergen, W. Van den Bogaert en E. van der Schueren. Conservatieve behandeling vanvroeg invasief cervixcarcinoma. Belg. Tijdschr. Geneeskunde 39: 679-684, 1983.
62. Y. Vanrenterghem, M. Waer, K.K. Ang, T. Lerut, R. Bouillon, I. Vandeputte, M. Vandeputte, E. van der Schueren, J. Gruwez and P. Michielsens. Renal cadaveric transplantation in diabetics after total lymphoid irradiation (TLI). *Kidney International* 23 (suppl. 14): S69-S73, 1983.
63. L. Dewit, K.K. Ang and E. van der Schueren. Acute side effects and late complications in radiotherapy of the localized adenocarcinoma of the prostate. *Cancer Treat. Rev.* 10: 79-89, 1983.
64. E. van der Schueren, W. Van den Bogaert and K.K. Ang. Radiotherapy with multiple fractions per day (MFD). In: *Biological basis of radiotherapy*, eds. M. Peckham, G. Adams, G. Steel, pp. 195-210, Elsevier, Amsterdam.
65. K.K. Ang, M. Waer, E. van der Schueren and M. Vandeputte. Facilitation of allogeneic bone marrow engraftment in mice after total lymphoid irradiation by a combination with total body irradiation. *Transplantation* 36: 11-15, 1983.
66. K.K. Ang, A.J. van der Kogel and E. van der Schueren. The effect of small radiation doses on the rat spinal cord: the concept of partial tolerance. *Int. J. Radiat. Oncol.* 9: 1.487-1.491, 1983.
67. R. De Wilde, W. Boeckx, E. van der Schueren, P. Guelinckx and J. Gruwez. A scanning electron microscopic study of microvascular anastomoses on irradiated vessels: short-term effect of irradiation. *Microsurgery* 4: 193-200, 1983.
68. W. Van den Bogaert, F. Ostyn and E. van der Schueren. The different clinical presentation, behaviour and prognosis of tumours originating in the epilarynx and the lower supraglottis and the implications for their management. *Radiother. Oncol.* 1: 117-131, 1983.
69. M. Waer, Y. Vanrenterghem, K.K. Ang, E. van der Schueren, M. Vandeputte and P. Michielsens. Total lymphoid irradiation (TLI) as an immunosuppressive treatment for transplantation: a review of experimental and clinical data. *Transplantation and Clinical Immunology* 15: 13-24, 1983.
70. K.K. Ang, A.J. van der Kogel and E. van der Schueren. The kinetics of repair of sublethal damage in the rat spinal cord during fractionated irradiations. *Radiother. Oncol.* 1: 247-253, 1984.
71. K.K. Ang, E. van der Schueren en W. Van den Bogaert. Het prostaatcarcinoma: het natuurlijk beloop en evaluatie bij diagnose. *Tijdschr. Geneesk.* 40: 555-563, 1984.
72. L. Dewit, K.K. Ang en E. van der Schueren. Uitwendige radiotherapie als behandelingsmethode voor het gelokaliseerde prostaatcarcinoma. *Tijdschr. Geneesk.* 40: 575-582, 1984.
73. K.K. Ang, E. van der Schueren, L. Dewit, R. Vereecken, H. Verduyn en H. Van Poppel. Prostaatcarcinoma. II. Therapeutisch gedragslijnen. *Tijdschr. Geneesk.* 40: 565-574, 1984.
74. M. Tubiana, M. Henry-Amar, M. Hayat, M. Burgers, M. Qasim, R. Somers, W. Sizoo and E. van der Schueren. The EORTC treatment of early stages of Hodgkin's disease. The role of radiotherapy. For the EORTC Radiotherapy-Chemotherapy Group. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10: 197-210, 1984.

75. K.K. Ang, W. Landuyt, A. Rijnders and E. van der Schueren. Differences in repopulation kinetics in mouse skin during split course multiple fractions per day (MFD) or daily fractionated irradiations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10: 95-99, 1984.
76. W. Van den Bogaert, F. Ostyn, P. Lemkens and E. van der Schueren. Are postoperative complications more frequent and more serious after irradiation for laryngeal and hypopharyngeal cancer? *Radiother. Oncol.* 2: 31-36, 1984.
77. M. Waer, K.K. Ang, E. van der Schueren and M. Vandeputte. Influence of radiation field and fractionation schedule of total lymphoid irradiation (TLI) on the induction of suppressor cells and stable chimerism after bone marrow transplantation in mice. *J. Immunol.* 132: 985-990, 1984.
78. M. Waer, K.K. Ang, E. van der Schueren and M. Vandeputte. Allogeneic bone marrow transplantation in mice after total lymphoid irradiation: influence of breeding conditions and strain of recipient mice. *J. Immunol.* 132: 991-996, 1984.
79. M. Waer, Y. Vanrenterghem, K.K. Ang, E. van der Schueren, P. Michielsens and M. Vandeputte. Comparison of the immunosuppressive effect of fractionated total lymphoid irradiation (TLI) versus conventional immunosuppression (CI) in renal cadaveric allotransplantation. *J. Immunol.* 132: 1.041-1.048, 1984.
80. L. Dewit, J. Van Dam, A. Rijnders, K.K. Ang and E. van der Schueren. A modified radiotherapy technique in the treatment of medulloblastoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 10: 231-241, 1984.
81. F.X. Xu, E. van der Schueren and K.K. Ang. Acute reactions of the lip mucosa of mice to fractionated irradiations. *Radiother. Oncol.* 1: 369-374, 1984.
82. W. Van den Bogaert, F. Ostyn en E. van der Schueren. Prognostische factoren bij carcinomen van de larynx en de hypopharynx. *J. Head and Neck Pathology* 3: 25-27, 1984.
83. L. Dewit, E. van der Schueren, K.K. Ang, R. Van den Bergh, R. Dom and J.M. Brucher. Low grade astrocytoma in children treated by surgery and radiation therapy. *Acta Radiologica* 23, 1-7, 1984.
84. L. Dewit, E. van der Schueren. Radiation treatment planning for the localized prostatic carcinoma: methods and rationale. *Strahlentherapie* 160: 474-484, 1984.
85. M. Waer, K.K. Ang, E. van der Schueren and M. Vandeputte. Increased incidence of murine graft versus host disease after allogeneic bone marrow transplantation by previous infusion of syngeneic bone marrow cells. *Transplantation* 38: 396-400, 1984.
86. Y. Vanrenterghem, M. Waer, K.K. Ang, E. van der Schueren, J. Gruwez, R. Bouillon and P. Michielsens. Cadaveric kidney transplant in diabetes after total lymphoid irradiation. *Transplantation Proc.* 16: 636-639, 1984.
87. L. Vanuytsel, K.K. Ang en E. van der Schueren. Meningiomen: Natuurlijk beloop en behandelingsmodaliteiten. *Tijdschr. Geneesk.* 41: 97-102, 1985.
88. W. Van den Bogaert, E. van der Schueren, K. Vantongelen, J.C. Horiot, G. Chaplain, G. Arcangeli, D. González and V. Svoboda. Late results of multiple fractions per day (MFD) with misonidazole in advanced cancer of the head and neck. A pilot study of the EORTC Radiotherapy Group. *Radiother. Oncol.* 3: 139-144, 1985.

89. K.K. Ang, A.J. van der Kogel and E. van der Schueren.
Lack of evidence for increased tolerance of rat spinal cord with decreasing fraction dose below 2 Gy.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11: 105-110, 1985.
90. K.K. Ang, F.X. Xu, L. Vanuytsel and E. van der Schueren.
Repopulation kinetics in irradiated mouse lip mucosa: the relative importance of treatment protraction and time distribution of irradiations.
Radiation Research 101: 162-169, 1985.
91. K.K. Ang, Y. Vanrenterghem, M. Waer, M. Vandeputte, P. Michielsen and E. van der Schueren.
Kidney allograft tolerance in diabetic patients after total lymphoid irradiation (TLI).
Radiother. Oncol. 3: 193-199, 1985.
92. W. Van den Bogaert, F. Ostyn and E. van der Schueren.
Hypopharyngeal cancer. Results of treatment with radiotherapy and combination of surgery and radiotherapy.
Radiother. Oncol. 3: 311-318, 1985.
93. J. Wondergem, J. Haveman and E. van der Schueren.
Influence of thorax irradiation on the survival of mice with spontaneous or artificial lung metastases.
Int. J. Radiat. Oncol. 11: 1.127-1.136, 1985.
94. E. Van Limbergen, W. Van den Bogaert, E. van der Schueren en T. Lerut.
De locoregionale behandeling van stadium I en II borstkliercarcinoma.
Tijdschr. Geneesk. 41: 749-755, 1985.
95. J.C. Horiot, W. Van den Bogaert, W. De Pauw, M. Van Glabbeke, D.G. González and E. van der Schueren.
EORTC prospective trials of altered fractionation using multiple fractions per day (MFD).
Proceedings XVI International Congress of Radiology, Hawaii, USA, 1985, pp. 95-98.
96. E. van der Schueren, K.K. Ang, J.C. Horiot, D.G. González, M. Van Glabbeke, M. De Pauw.
Concentrated radiotherapy schedules: role of repair and repopulation.
Proceedings XVI International Congress of Radiology, Hawaii, USA, 1985, pp. 93-103.
97. W. Landuyt, E. van der Schueren and K.K. Ang.
The effect of Actinomycin D on radiation induced reactions of the lip mucosa of mice.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11: 1.503-1.512, 1985.
98. G. Arcangeli, C. Nervi, A. Guerra, W. Van den Bogaert, E. van der Schueren, J.C. Horiot, D.G. González and V. Svoboda.
Multiple fractions per day in radiotherapy of head and neck cancer: an updated study of the EORTC Radiotherapy Group.
In "Head and Neck Cancer", volume I, 346-349. Eds. P. Chrétien, M. Johns, D. Shedd, E. Strong and P. Ward.
B.C. Decker Inc., Toronto and C.V. Mosby, Toronto, Saint Louis, London, 1985.
99. W. Heyns, A. Drochmans, E. van der Schueren and G. Verhoeven.
Endocrine effects of high-dose ketoconazole therapy in advanced prostatic cancer.
Acta Endocrinologica 110: 276-283, 1985.
100. G. Tricot, M.A. Boogaerts, E. van der Schueren, M. Casteels-Van Daele and R. Verwilghen.
Evaluation of bone marrow transplantation for hematological disorders.
Acta Clin. Belg. 40: 75-83, 1985.
101. K.K. Ang, F.X. Xu, W. Landuyt and E. van der Schueren.
The kinetics and capacity of repair of sublethal damage in mouse lip mucosa during fractionated irradiations.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 11: 1.977-1.983, 1985.

102. M. Waer, Y. Vanrenterghem, K.K. Ang, E. van der Schueren, P. Michielsens and M. Vandeputte.
Immunological profiles of renal allograft recipients treated with three immunosuppressive regimens, including total lymphoid irradiation, Cyclosporine, or Azathioprine.
Transplantation Proceedings 17: 656-661, 1985.
103. K.K. Ang, A.J. van der Kogel, E. van der Schueren.
Effect of combined AZQ and radiation on the tolerance of the rat spinal cord.
J. Neuro-Oncology 3, 349-352, 1985.
104. M. Waer, Y. Vanrenterghem, E. van der Schueren, P. Michielsens and M. Vandeputte.
Phenotypic and functional analysis of suppressor cells in renal transplant patients receiving Cyclosporine or 2,-000 rad of total lymphoid irradiation (TLI).
Transplant Proc. 17: 2.539-2.542, 1985.
105. M. Waer, Y. Vanrenterghem, L. Roels, K.K. Ang, R. Bouillon, T. Lerut, J. Gruwez, E. van der Schueren and P. Michielsens.
Total lymphoid irradiation in renal cadaveric transplantation in diabetics.
Lancet 2, 1.354, 1985.
106. Y. Feng, L. Vanuytsel, W. Landuyt, K.K. Ang and E. van der Schueren.
The combined effect of Bleomycin and irradiation on mouse lip mucosa. Part I: influence of timing, sequence and mode of drug administration with single dose irradiation.
Radiother. Oncol. 6: 143-151, 1986.
107. W. Van den Bogaert, E. van der Schueren, J.C. Horiot, G. Chaplain, M. de Vilhena, S. Raposo, J. Leonor, S. Schraub, C. Chenal, E. Barthelme, A. Daban, F. Eschwège, D. González, J.W. Leer, H. Hamers, V. Svoboda, A. Rigon, G. Arcangeli, H. Sack, M. De Pauw, M. Van Glabbeke.
Early results of the EORTC randomized trial on multiple fractions per day and misonidazole in advanced head and neck cancer.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12: 587-591, 1986.
108. L. Vanuytsel, Y. Feng, W. Landuyt, J.W. Leer and E. van der Schueren.
The combined effect of Bleomycin and irradiation on mouse lip mucosa. Part II: influence on the accumulation and repair of sublethal damage during fractionated irradiation.
Radiother. Oncol. 6: 267-273, 1986.
109. L. Vanuytsel, K.K. Ang, L. Vandebussche, R. Vereecken and E. van der Schueren.
Radiotherapy in multiple fractions per day for prostatic carcinoma: late complications.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 12: 1.589-1.595, 1986.
110. W. Landuyt, K.K. Ang and E. van der Schueren.
Combinations of single doses and fractionated treatments of cisdichlorodiammineplatinum (II) and irradiation: effect on mouse lip mucosa.
Br. J. Cancer 54: 579-586, 1986.
111. W.U. Shipley, E. van der Schueren, T. Kitagawa, M.K. Gosporadowicz, H. Frommhold, L. Magno, S. Mochizuki, W. Van den Bogaert and B. van der Werf-Messing.
Guidelines for radiation therapy in clinical research and bladder cancer.
In: "Developments in Bladder Cancer".
Eds. G.R. Prout, Jr., T. Nijima, F. Schroder and L. Denis. A. Liss Publishers, New York, 109-121, 1986.
112. M. Waer, K.K. Ang, E. van der Schueren and M. Vandeputte.
Influence of splenectomy on the induction of transplantation tolerance and suppressor cells in mice conditioned with total lymphoid irradiation (TLI).
Transplantation Proc. 18: 1.362-1.364, 1986.
113. M. Waer, J. Ceuppens, Y. Vanrenterghem, E. van der Schueren, P. Michielsens and M. Vandeputte.
Identification of a major LEU7OKT8 positive T lymphocyte subpopulation in renal transplant patients pre-treated with total lymphoid irradiation (TLI).
Leukemia Research 10: 883-886, 1986.

114. M. Waer, B. Van Damme, E. van der Schueren, P. Michielsens and M. Vandeputte.
Treatment of NZB mice with prednisone, cyclophosphamide or TLI.
Kidney International 30: 636-637, 1986.
115. J.C. Horiot, K.A. Johansson, D.G. González, E. van der Schueren, W. Van den Bogaert and G. Notter.
Quality assurance control in the EORTC Cooperative Group of Radiotherapy. 1. Assessment of radiotherapy staff and equipment.
Radiother. Oncol. 6: 275-284, 1986.
116. M. Waer, Y. Vanrenterghem, L. Roels, K.K. Ang, R. Bouillon, T. Lerut, J. Gruwez, E. van der Schueren and P. Michielsens.
Immunological and clinical observations in diabetic kidney graft recipients pretreated with total lymphoid irradiation.
Transplantation 46: 371-379, 1987.
117. K.K. Ang, W. Landuyt, F.X. Xu, L. Vanuytsel and E. van der Schueren.
The effect of small radiation doses per fraction on mouse lip mucosa assessed using the concept of partial tolerance.
Radiother. Oncol. 8: 79-86, 1987.
118. M. Waer, Y. Vanrenterghem, E. van der Schueren, P. Michielsens and M. Vandeputte.
Identification of a major OKT₃OKT₈Leu₇ positive subpopulation in retransplant recipients treated with total lymphoid irradiation.
Transplantation Proc. 19: 1.570-1.571, 1987.
119. J.W.H. Leer, W. Landuyt and E. van der Schueren.
Irradiation of murine lip mucosa in combination with 5-Fluorouracil, administered by single dose injection or continuous infusion.
Radiother. Oncol. 10: 31-37, 1987.
120. K.K. Ang, H.D. Thames, A.J. van der Kogel and E. van der Schueren.
Is the rate of repair of radiation-induced sublethal damage in rat spinal cord dependent on the size of dose per fraction?
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13: 557-562, 1987.
121. L. Vanuytsel, K.K. Ang, K. Vantongelen, A. Drochmans, L. Baert and E. van der Schueren.
Ketoconazole therapy for advanced prostatic cancer: feasibility and treatment results.
J. Urol. 137: 905-908, 1987.
122. E. Van Limbergen, W. Van den Bogaert, E. van der Schueren and A. Rijnders.
Tumour excision and radiotherapy and primary treatment of breast cancer. Analysis of patient and treatment parameters and local control.
Radiother. Oncol. 8: 1-9, 1987.
123. P. Scalliet, W. Landuyt et E. van der Schueren.
Effets d'une irradiation sur la muqueuse labiale chez la souris en fonction du débit. Comparaison à l'effet du fractionnement.
C.R. Soc. Biol. 181: 70-77, 1987.
124. H. Van Poppel, L. Vanuytsel, H. Claes, L. Baert and E. van der Schueren.
Late complications of multiple fraction radiotherapy for prostate cancer.
Verhandlungsbericht der Deutschen Gesellschaft für Urologie, 38. Tagung 23-28. September 1986, Würzburg.
Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1987.
125. P. Scalliet, W. Landuyt and E. van der Schueren.
Effect of decreasing the dose rate of irradiation on the mouse lip mucosa. Comparison with fractionated irradiations.
Radiother. Oncol. 10: 39-47, 1987.

126. W. Landuyt, J. Keizer, A. Chin and E. van der Schueren.
Evaluation of mouse lip mucosa reactions after combinations of cisdiammine-1, 1-cyclobutanedicarboxylate platinum (II) (CBDA) and irradiation: single and fractionated treatments.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 13: 1.367-1.370, 1987.
127. E. van der Schueren, M. Waer, Y. Vanrenterghem, M. Vandeputte and P. Michielsens.
Clinical application of immunological effects of TLI.
In: "Radiation Research", ed. E.M. Fielden, J.F. Fowler, J.H. Hendry and D. Scott, Taylor & Francis, 1988.
128. M. Waer, E. van der Schueren and M. Vandeputte.
Immune modulating effects of fractionated total lymphoid irradiation (TLI): experimental studies.
In: "Radiation Research", ed. E.M. Fielden, J.F. Fowler, J.H. Hendry and D. Scott, Taylor & Francis, 1988.
129. K.A. Johansson, J.Cl. Horiot and E. van der Schueren.
Quality assurance control in the EORTC Cooperative Group of Radiotherapy. 3. Intercomparison in an anatomical phantom.
Radiother. Oncol. 9: 289-298, 1987.
130. W. Landuyt, A.J. van der Kogel, M. De Roo, M. Hoogmartens, K.K. Ang and E. van der Schueren.
Unilateral kidney irradiation and late retreatment with cis-DDP: functional measurements with ⁹⁹Tc-DMSA isotope.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14: 95-101, 1988.
131. L. Vanuytsel, Y. Feng, W. Landuyt, A. Begg and E. van der Schueren.
Effect of simultaneous administration of bleomycin on the acute skin reactions of mice after single and fractionated doses of radiation.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14: 103-108, 1988.
132. J.C. Horiot, W. Van den Bogaert, K.K. Ang, E. van der Schueren, H. Bartelink, D. González, M. De Pauw and M. Van Glabbeke.
EORTC trials using radiotherapy with multiple fractions per day - a 1978-1987 survey.
In: *Front. Radiat. Ther. Onc.*, Karger, Basel, Vol. 22: 149-161, 1988.
133. E. van der Schueren and J. van Dongen.
Management of early stage breast cancer: current status of treatment. Workshop report.
European J. Cancer Clin. Oncol. 24: 89-93, 1988.
134. E. van der Schueren, W. Landuyt, K.K. Ang, A.J. van der Kogel.
From 2 Gy to 1 Gy per fraction: sparing effect in rat spinal cord.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14: 297-300, 1988.
135. P. Scalliet, R.K.L. Erfmann, W. Landuyt and E. van der Schueren.
A simple graphical method for deriving kinetics of repair from fractionated and protracted irradiations.
Brit. J. Radiol. 61: 90-93, 1988.
136. H.J. Keizer, R. Pauwels, W. Landuyt, J. Balzarini, E. van der Schueren and E. De Clercq.
Combined effects of bromovinyldeoxyuridine and fractionated or continuous administration of 5-Fluorouracil in P388 leukemia-bearing mice.
Cancer Letters 39: 217-223, 1988.
137. P. Carde, J.M.V. Burgers, M. Henry-Amar, M. Hayat, W. Sizoo, E. van der Schueren, M. Monconduit, E.M. Noordijk, J. Lustman-Marechal, A. Tanguy, B. De Pauw, J.M. Cosset, A. Cattan, M. Schneider, J. Thomas, J.H. Meerwaldt, R. Somers and M. Tubiana on behalf of the EORTC Lymphoma Cooperative Group.
Clinical stages I and II Hodgkin's disease: a specifically tailored therapy according to prognostic factors.
J. Clin. Onc. 6: 239-252, 1988.
138. L. Vanuytsel, Y. Feng, W. Landuyt and E. van der Schueren.
Effect of continuous infusion of Bleomycin on repopulation in mouse lip mucosa during fractionated irradiation.
NCI Monographs 6: 55-58, 1988.
139. J. Cox and E. van der Schueren.
Time/dose/fractionation trials.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14: 51-56, 1988.



140. J.C. Horiot, W. Van den Bogaert, K.K. Ang, E. van der Schueren, H. Bartelink, D. González, M. De Pauw and M. Van Glabbeke. Trials using RT with multiple fractions per day. In: Radioterapia e trattamenti integrati. A. Banfi, A. Lattuada, A. Santoro, R. Zucali, Casa Editrice Ambrosiana Milano, 17-25, 1988.
141. L. Vanuytsel, Y. Feng, W. Landuyt, H.D. Thames and E. van der Schueren. Effect of continuous infusion of bleomycin on the time for completion of repair of sublethal radiation damage in mouse lip mucosa during fractionated irradiation. *Radiother. Oncol.* 12: 333-337, 1988.
142. P. Scalliet, W. Landuyt and E. van der Schueren. Letter to the editor: Kinetics of repair: its influence in low dose rate irradiations. *Radiother. Oncol.* 11: 249-251, 1988.
143. H.D. Thames, K.K. Ang, F.A. Stewart and E. van der Schueren. Does incomplete repair explain the apparent failure of the basic LQ model to predict spinal cord and kidney responses to low doses per fraction? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 54: 13-19, 1988.
144. E. van der Schueren and J.D. Cox. Lung sites. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 14: S127-133, 1988.
145. M. Waer, B. Van Damme, P. Leenaerts, L. Roels, E. van der Schueren, M. Vandeputte and P. Michielsen. Treatment of murine lupus nephritis with cyclophosphamide or total lymphoid irradiation. *Kidney International* 34: 678-682, 1988.
146. E. Van Limbergen, E. van der Schueren, J.A. Gruwez en I. Dewever. De behandeling van het anaal kanaal carcinoma. *Tijdschr. Gastro-enterologie* 18: 401-418, 1988.
147. G. Marchal, P. Van Hecke, P. Demaerel, E. Decrop, C. Kennes, A.L. Baert and E. van der Schueren. Detection of liver metastases with superparamagnetic iron oxide in 15 patients: results of MR imaging at 1.5T. *Am. J. Radiol.* 152: 771-775, 1989.
148. J.M. Cosset, M. Henry-Amar, J.M.V. Burgers, E.M. Noordijk, B. Van de Werf-Messing, J.H. Meerwaldt, E. van der Schueren, on behalf of the EORTC Lymphoma Group. Late radiation injuries of the gastro-intestinal tract in the H2 and H5 EORTC Hodgkin's disease trials: emphasis on the role of exploratory laparotomy and fractionation. *Radiother. Oncol.* 13: 61-68, 1989.
149. V. Palathumpat, E. van der Schueren, M. Vandeputte and M. Waer. Induction of immunological tolerance after allogeneic thymus transplantation and total lymphoid irradiation. *Transplantation Proc.* 21: 1.108-1.109, 1989.
150. R.D. Rubens, H. Bartelink, E. Engelsman, J.L. Hayward, N. Rotmensz, R. Sylvester, E. van der Schueren, J. Papadimitrakou, S.D. Vasilarios, J. Wildiers and P.J. Winter. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC Breast Cancer Cooperative Group Trial (10792). *Europ. J. Cancer Clin. Oncol.* 25: 667-678, 1989.
151. P. Scalliet, W. Landuyt and E. van der Schueren. Repair kinetics as a determining factor for late tolerance of central nervous system to low dose rate irradiation. *Radiother. Oncol.* 14: 345-353, 1989.
152. P. Scalliet, W. Landuyt, S. Vynckier, E. van der Schueren and A. Wambersie. Kinetics of sublethal damage recovery in mouse lip mucosa comparing low and high LET radiation. *Strahlenther. Onkol.* 165: 268-271, 1989.

153. M. Hulshof, L. Vanuytsel, W. Van den Bogaert and E. van der Schueren.
Localization errors in mantle-field irradiation for Hodgkin's disease.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17: 679-683, 1989.
154. J. Menten, W. Landuyt, A.J. van der Kogel, K.K. Ang and E. van der Schueren.
Effects of high dose intraperitoneal Cytosine Arabinoside on the radiation tolerance of the rat spinal cord.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17: 131-134, 1989.
155. K. Vantongelen, N. Rotmensz and E. van der Schueren.
Quality control of validity of data collected in clinical trials.
Europ. J. Cancer Clin. Onc. 25: 1.241-1.247, 1989.
156. E. Van Limbergen, E. van der Schueren and K. Vantongelen.
Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for mammary cancer. 1. Proposal of a quantitative scoring system.
Radiother. Oncol. 16: 159-167, 1989.
157. W. Van den Bogaert, J.C. Horiot and E. van der Schueren.
Radiotherapy with multiple fractions per day.
In: *The Biological Basis of Radiotherapy, Second Edition*, G.G. Steel, G.E. Adams, A. Horwich (eds.), 1989.
158. E. van der Schueren, W. Landuyt and P. Scalliet.
Repair of "sublethal damage": key factor in normal tissue tolerance to fractionated and low dose rate irradiation.
In: "Normal Tissue Tolerance", *Frontiers of Radiation Therapy in Oncology* nr 23, Ed.J.M. Vaeth, J. Meyer, Karger, Basel, 60-74, 1989.
159. E. Van Limbergen, A. Rijnders, E. van der Schueren, T. Lerut and R. Christiaens.
Cosmetic evaluation of breast conserving treatment for breast cancer. 2. The influence of treatment techniques on cosmetic results after tumor excision and radiotherapy.
Radiother. Oncol. 16: 253-267, 1989.
160. D. De Ruyscher, M. Waer, M. Vandeputte and E. van der Schueren.
Immunological changes after loco-regional radiotherapy and fractionated total body irradiation (TBI) in mice.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 17: 1.237-1.245, 1989.
161. S. Bentzen, H.D. Thames, E.L. Travis, K.K. Ang, E. van der Schueren, L. Dewit and D.O. Dixon.
Direct estimation of latent time for radiation injury in late-responding normal tissues: gut, lung and spinal cord.
Int. J. Radiat. Biol. 55: 27-43, 1989.
162. M. Tubiana, M. Henry-Amar, P. Carde, J.M.V. Burgers, M. Hayat, E. van der Schueren, E.M. Noordijk, A. Tanguy, J.H. Meerwaldt, J. Thomas, B. De Pauw, J.M. Cosset and R. Somers.
Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stages I and II in Hodgkin's disease.
The EORTC Lymphoma Group controlled clinical trials: 1964-1987.
Blood 73: 47-56, 1989.
163. M. Waer, Y. Vanrenterghem, E. van der Schueren, M. Vandeputte, P. Leenaerts, P. Michielsen and L. Roels.
Factors determining the success rate of total lymphoid irradiation in clinical kidney transplantation.
Transplantation Proc. 21: 1.796-1.797, 1989.
164. D. De Ruyscher, M. Waer, E. van der Schueren en M. Vandeputte.
Experimentele en klinische aspecten van interleukin-2, tumor-infiltrerende lymfocyten (TIL) en lymfokine geactiveerde killer cellen (LAK) bij de behandeling van gemetastaseerde tumoren.
Tijdschr. Geneesk. 10: 751-756, 1990.
165. E. Van Limbergen, E. van der Schueren, W. Van den Bogaert and J. Van Wing.
Local control of operable breast cancer after radiotherapy alone.
Eur. J. Cancer 26: 674-679, 1990.

180. C. Mitine, G. Leunens, J. Verstraete, N. Blanckaert, J. Van Dam, A. Dutreix and E. van der Schueren.
Is it necessary to repeat quality control procedures for head and neck patients?
Radiother. Oncol. 21: 201-210, 1991.
181. A. Ptaszynski, W. Van den Bogaert, J. Menten en E. van der Schueren.
Dreigende ruggemergcompressie door wen gezwel vereist dringende behandeling.
Tijdschr. voor Geneeskunde 48: 1.159-1.167, 1992.
182. A.B.M.F. Karim, E. van der Schueren, D.G. González, M. Van Glabbeke.
Radiotherapy of malignant gliomas.
Springer Verlag Book: Glioma. Principles and Practice in Neuro-Oncology; 121-124, Eds. A.B.M.F. Karim, E.R. Laws Jr, 1992.
183. E. Van Limbergen en E. van der Schueren.
Carcinomen van het anale kanaal.
Tijdschr. voor Geneeskunde 353-355, 1992.
184. G. Leunens, J. Verstraete, W. Van den Bogaert, J. Van Dam, A. Dutreix and E. van der Schueren.
Human errors in data transfer during the preparation and delivery of radiation treatment affecting the final result: "garbage in, garbage out".
Radiother. Oncol. 23, 217-222, 1992.
185. J.A. van Dongen, H. Bartelink, I.S. Fentiman, T. Lerut, F. Mignolet, G. Olthuis, E. van der Schueren, R. Sylvester, D. Tong, J. Winter, K. van Zijl.
Factors influencing local relapse and survival and results of salvage treatment after breast conserving therapy in operable breast cancer: EORTC trial 10801, Breast conservation compared with mastectomy in TNM stage I and II breast cancer.
Eur. J. Cancer 415, 801-805, 1992.
186. D. De Ruyscher, M. Waer, M. Vandeputte, R. Aerts, K. Vantongelen and E. van der Schueren.
Changes of lymphocyte subsets after local irradiation for early stage breast cancer and seminoma testis: long-term increase of activated (HLA-DR+) T-cells and decrease of "naive" (CD4-CD45R) T-lymphocytes.
Eur. J. Cancer 28: 1.729-1.734, 1992.
187. J.W.H. Leer en E. van der Schueren.
Radiotherapeutische principes.
In "Oncologie", A. Zwaveling, R.J. van Zonneveld, A. Schaberg, Alphen aan den Rijn, Samson Stafleu, 148-160, 1992.
188. E. van der Schueren.
Breast cancer: lots of data, steady but slow clinical progress.
EORTC Breast Cancer Working Conference, 3-6 September 1991, Leuven.
Eur. J. Cancer 28: 317, 1992.
189. J. Van Dam, C. Vaerman, N. Blanckaert, G. Leunens, A. Dutreix and E. van der Schueren.
Are port films reliable for in vivo exit dose measurements?
Radiother. Oncol. 25: 67-72, 1992.
190. D. De Ruyscher, W. Landuyt, M. Waer, M. Vandeputte and E. van der Schueren.
The influence of neonatal thymectomy on the development of radiation myelopathy in rats.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 24: 133-137, 1992.
191. A. Dutreix, E. van der Schueren and G. Leunens.
Letter to the editors: "Quality control at the patient level: action or retrospective introspection".
Radiother. Oncol. 25: 146-147, 1992.
192. E. van der Schueren, J.C. Horiot, G. Leunens, R. Rubens, W. Steward, J.A. van Dongen, A.T. van Oosterom and K. Vantongelen.
Quality assurance in cancer treatment. Report of a Working Party from the European School of Oncology.
Eur. J. Cancer 29a: 1993.

193. G. Leunens, J. Verstraete, A. Dutreix and E. van der Schueren. Assessment of dose inhomogeneity at target level by in vivo dosimetry: can the recommended 5% accuracy in the dose delivered to the target volume be fulfilled in daily practice. *Radiotherapy and Oncology* 25: 242-250, 1993.
194. K. Kesteloot, W. van den Bogaert and E. van der Schueren. Het Belgisch overheidsbeleid in the radiotherapie in de periode 1980-1992. *Acta Hospitalia* 1, 5-18, 1993.
195. K. Kesteloot, W. Van den Bogaert and E. van der Schueren. Bedrijfseconomische evaluatie van het Belgisch overheidsbeleid in de radiotherapie sinds 1991. *Acta Hospitalia* 1, 21-38, 1993.
196. K. Kesteloot, A. Dutreix and E. van der Schueren. A model for calculating the costs of in vivo dosimetry and portal imaging in radiotherapy departments. *Radiother. Oncol.* 28: 108-117, 1993.
197. C. Mitine, A. Dutreix and E. van der Schueren. Black and white in accuracy assessment of megavoltage images: the medical decision is often grey. *Radiotherapy and Oncology* 28: 31-36, 1993.
198. C. Weltens, G. Leunens, A. Dutreix, J.M. Cosset, F. Eschwège and E. van der Schueren. Accuracy in mantle field irradiations: irradiated volume and daily dose. *Radiotherapy and Oncology* 19: 18-26, 1993.
199. G. Stuben, W. Landuyt and E. van der Schueren. Different immobilisation procedures during irradiation influence the estimation of α/β ratios in mouse lip mucosa. *Strahlentherapie und Onkologie* 11: 678-683, 1993.
200. K. Haustermans, K. Geboes, T. Lerut, J. Van Thillo, W. Coosemans, M. Waer and E. van der Schueren. Cell kinetics and epidermal growth factor receptor expression: useful guides in esophageal cancer? In: *Recent Advances in Diseases of the Esophagus*, Eds. Nabeya-Hanaoka-Nogami, Springer Verlag, Tokyo, 404-411.
201. G. Leunens, J. Menten, C. Weltens, J. Verstraete and E. van der Schueren. Quality assessment of medical decision making in radiation oncology: variability in target volume delineation for brain tumours. *Radiotherapy and Oncology* 29: 169-175, 1993.
202. J.C. Horiot, J. Bernier, K.A. Johansson, E. van der Schueren, H. Bartelink. Minimum requirements for quality assurance in radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 29: 103-104, 1993.
203. A. Dutreix, E. van der Schueren, S. Derreumaux and J. Chavaudra. Preliminary results of a quality assurance network for radiotherapy centres in Europe. *Radiotherapy and Oncology* 29: 97-101, 1993.
204. J.C. Horiot, E. van der Schueren, K.A. Johansson, J. Bernier, H. Bartelink. The programme of quality assurance of the EORTC radiotherapy group. A historical overview. *Radiotherapy and Oncology* 29: 81-84, 1993.
205. K. Kesteloot, G. Louwet, G. Vandeveld, E. van der Schueren. The cost comparison of the use of fixed versus non-fixed versus individualised shielding blocks in radiotherapy. *Radiotherapy and Oncology* 29.
206. G. Leunens, J. Van Dam, A. Dutreix, E. van der Schueren. Importance of in vivo dosimetry as part of a quality assurance programme in tangential breast treatments. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 28: 285-296, 1993.

207. C. Weltens, J. Van Dam, G. Leunens, A. Dutreix, E. van der Schueren.
Reliability of clinical port films for measuring dose inhomogeneities in radiotherapy for head and neck tumours.
Radiotherapy and Oncology 30: 167-170, 1994.
208. G. Leunens, J. Verstraete, J. Van Dam, A. Dutreix and E. van der Schueren.
Experience in in-vivo dosimetry investigations in Leuven.
IAEA-TECDOC-734: 283-289, 1994.
209. J.C. Horiot, E. van der Schueren, K.A. Johansson, J. Bernier and H. Bartelink.
Quality assurance in Radiotherapy.
In: Current Radiation Oncology, vol. 1, Ed. J.S. Tobias and P.R.M. Thomas, Edward Arnold, London, Boston, Melbourne, Auckland, 365-381, 1994.
210. K. Haustermans, A.J. van der Kogel, B. Vanacker, E. van der Schueren.
Influence of combined use of nicotinamide and carbogen on rat spinal cord radiation tolerance.
Radiotherapy and Oncology 31: 123-128, 1994.
211. K. Kesteloot, G. Louwet, G. Vandevelde, E. van der Schueren.
A cost comparison of the use of fixed versus non-fixed versus individualised shielding blocks in radiotherapy.
Radiotherapy and Oncology 31: 151-160, 1994.
212. G. Leunens, J. Van Dam, A. Dutreix, E. van der Schueren.
Checking equipment, procedures, staffing, software and transfer of data with In Vivo dosimetry in tangential breast treatments.
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1994.



Biblioteca Universitaria de Granada



01042423