

La aportación de los medicamentos quimioterapéuticos al tratamiento del cáncer

EL VALOR DEL MEDICAMENTO



FUNDACIÓN
Farmaindustria

La aportación de los medicamentos quimioterapéuticos al tratamiento del cáncer

EL VALOR SOCIAL DEL MEDICAMENTO

Esta publicación forma parte del programa de trabajo de la FUNDACIÓN FARMINDUSTRIA sobre *El valor del medicamento*, realizado en colaboración con un equipo de Health Outcomes Research Europe dirigido por Xavier Badía.

El contenido de esta publicación es responsabilidad de sus autores y no refleja necesariamente el punto de vista de FARMINDUSTRIA.

Diciembre 2002



Tabla de contenidos

Puntos clave	3
Introducción	4
¿Qué es el cáncer?	5
¿Cuántas personas están enfermas de cáncer en el mundo y en España?	7
Mortalidad por cáncer en España	8
Un antes y un después en el tratamiento del cáncer: la aportación de los medicamentos quimioterapéuticos	12
La calidad de vida de los pacientes con cáncer en la era de los tratamientos quimioterapéuticos	18
El impacto económico de los medicamentos quimioterapéuticos	19
El futuro del cáncer	20
Conclusión	21
Notas bibliográficas	22

Puntos clave

- 1** El cáncer es la segunda causa de mortalidad adulta e infantil en los países desarrollados y en España, y la primera en el grupo de edad de 35-64 años.
- 2** En el año 2000, alrededor de 90.000 hombres y 75.000 mujeres fueron diagnosticados de cáncer por primera vez.
- 3** En 1998 murieron en España 92.327 personas por tumores malignos.
- 4** El cáncer afecta significativamente a la calidad de vida de los pacientes y a su capacidad para llevar a cabo las actividades de la vida diaria: en 1999 hubo en España 259.098 pacientes hospitalizados por cáncer, que causaron 3.247.416 estancias hospitalarias.
- 5** El tratamiento del cáncer se basa principalmente en la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, combinada o no con hormonoterapia.
- 6** El tratamiento más habitual es la cirugía, utilizada en el 59,4% de los casos, seguida de la quimioterapia, que se emplea en el 25,8% de los pacientes.
- 7** Estos tratamientos son eficaces en la lucha contra el cáncer en muchos casos. En cánceres avanzados o metastásicos, el tratamiento más frecuente es la administración de medicamentos quimioterapéuticos que han demostrado tasas de respuesta de hasta un 60% en cáncer de pulmón y hasta un 80% en cáncer de mama.
- 8** Actualmente existen más de 50 medicamentos que pueden utilizarse solos o en asociación como quimioterapia y la proliferación de opciones farmacológicas ha sido mayor en las últimas décadas.
- 9** Gracias a las actividades de prevención y detección precoz del cáncer y al arsenal terapéutico actualmente disponible, las muertes por cáncer entre los pacientes menores de 64 años en España se han reducido desde 1992 y siguen disminuyendo.
- 10** El descenso anual de la mortalidad ha sido de 0,5% en hombres y de 0,9% en mujeres entre 1990 y 1998.
- 11** En el caso del cáncer infantil, la reducción en la mortalidad en España ha sido espectacular: se ha disminuido un 36% en niños y un 45% en niñas entre 1966 y 1990.
- 12** Gracias a las intervenciones y medicamentos disponibles, la supervivencia a cinco años desde el diagnóstico ha aumentado del 36,2% al 42% en hombres y del 51,4% al 56% en mujeres entre 1985 y 1994.
- 13** Además de eficacia clínica, los medicamentos quimioterapéuticos han demostrado mejorar significativamente la calidad de vida de los pacientes con cáncer.
- 14** Estos medicamentos, aun teniendo un precio elevado, son una opción eficiente para el sistema de provisión de salud cuando se evalúa su coste-efectividad.
- 15** Afortunadamente, existe gran variedad de actividades de investigación en marcha en la lucha contra el cáncer: se está trabajando para mejorar los tratamientos disponibles, se exploran aproximaciones terapéuticas innovadoras, como la inmunoterapia (vacunas BCG, interferón) o la terapia génica, y hay aproximadamente 402 medicamentos en fase de investigación y desarrollo.
- 17** Tanto los resultados actuales de los tratamientos como los esfuerzos en investigación y desarrollo farmacéutico permiten augurar que el próximo siglo será clave en la lucha contra el cáncer.



El cáncer supone la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados.

Introducción

El cáncer es una de las enfermedades más comunes en los países desarrollados y engloba un conjunto de enfermedades con un impacto humano y económico muy importantes. Se trata de enfermedades que suponen la segunda causa de mortalidad infantil y adulta. Asimismo, el cáncer tiene un impacto muy significativo sobre los pacientes que lo sufren y sobre su entorno, familiares y amigos ya que, a menudo, los pacientes con cáncer en fase avanzada no pueden desarrollar con normalidad sus actividades de la vida diaria. Efectivamente, el cáncer se encuentra entre las primeras enfermedades en cuanto al impacto sobre las pérdidas de productividad y la discapacidad temporal o permanente (carga total de la enfermedad).

Afortunadamente, en el último siglo, y sobre todo en las últimas décadas, la investigación farmacológica, junto con mayores actividades de prevención, detección y tratamiento precoz del cáncer, han conseguido transformar el pronóstico de la enfermedad y permitir que muchos pacientes sobrevivan y puedan llevar a cabo una vida normal y plena.

¿Qué es el cáncer?

La palabra cáncer engloba todo un conjunto de más de 100 patologías diferentes producidas por un crecimiento y propagación sin control de células anormales, lo que proporciona una idea de la complejidad del problema de salud que plantea¹.

El tabaco es el principal agente cancerígeno exógeno, tiene relación con el cáncer de pulmón, esófago, estómago, cavidad bucal, laringe y vejiga urinaria

Existen una serie de mecanismos de control que posibilitan el crecimiento ordenado de las células para mantener el correcto funcionamiento de todos los sistemas que configuran nuestro organismo. En ocasiones, estos mecanismos son incapaces de controlar el crecimiento de una célula o de un grupo celular (clon), que comienzan a crecer de manera descontrolada, dando lugar a un crecimiento sin regulación de las mismas, con ausencia de diferenciación, y con la invasión de tejidos locales, regionales y metástasis², que producen un proceso neoplásico o tumor. Las metástasis consisten en el crecimiento de células neoplásicas malignas que invaden estructuras adyacentes desestructurándolas, a la vez que son capaces de extenderse a otras áreas diferentes del organismo bien por vía linfática y/o hematológica, produciendo siembras a distancia.

No todos los procesos neoplásicos o tumores son de características malignas, algunos de ellos se presentan como una pequeña tumoración sin repercusión clínica que, salvo contadas excepciones, no representan una amenaza para la vida del paciente. El problema surge cuando ese grupo de células adquiere una capacidad de proliferación autónoma y no regulada y sufre un crecimiento continuo con pérdida de la diferenciación celular (anaplasia). El cáncer es una neoplasia maligna.

El cáncer puede desarrollarse en cualquier tejido de cualquier órgano y a cualquier edad, aunque la aparición de cáncer es más frecuente conforme aumenta la edad³. Fundamentalmente en la aparición del cáncer coexisten unos factores endógenos (o internos), determinados por la dotación genética y otros exógenos (o externos), mediados por la exposición ambiental del individuo, que actúan conjunta o aisladamente³.

Entre los agentes cancerígenos exógenos más conocidos se encuentran el tabaco, la dieta, el alcohol, la inactividad física, las radiaciones ionizantes, factores iatrogénicos y la exposición a determinados microorganismos. Por lo que respecta al tabaco, se le considera el primer agente cancerígeno, relacionado con los cánceres de pulmón, esófago, estómago, cavidad bucal, laringe y vejiga urinaria. Se le atribuye influencia en el 35% de todos los tumores en hombres y en el 10-15% en mujeres. La relación tabaco-cáncer sigue una progresión lineal.

Sin embargo, varios tipos de cáncer están mediados por factores genéticos. En el caso del cáncer de mama, el de ovario o el colorrectal, se ha demostrado que la herencia genética (antecedentes familiares) desempeña un papel importante en la aparición de la neoplasia. En los últimos años, la biología molecular está identificando nuevas alteraciones genéticas muy específicas relacionadas con el cáncer y susceptibles de ser transmitidas por herencia.

Los diversos tipos de cáncer se clasifican según la parte del cuerpo en la que se inician, así como por su apariencia bajo el microscopio. Entre los diversos sistemas de clasificación existentes, existe uno internacionalmente aceptado que divide la enfermedad en cuatro grandes tipos de cáncer.



La herencia genética desempeña un papel importante en el cáncer de mama o en el de ovario.

Entre el 80 y el 90% de los tumores malignos son carcinomas epidermoides cuyo tratamiento inicial suele ser quirúrgico



La detección precoz es una de las principales herramientas de la lucha contra la enfermedad.

En primer lugar existen los carcinomas epidermoides que derivan de las células epiteliales de revestimiento cutáneo y mucosa de las vías respiratorias, cavidad oral, cérvix uterino, canal anal y esófago, formando tumores malignos de tratamiento inicial fundamentalmente quirúrgico. Del 80% al 90% de todos los cánceres están dentro de esta categoría.

En segundo lugar existen los adenocarcinomas que proceden de los elementos glandulares de los órganos digestivos (estómago, colon, páncreas), parótida, riñón, próstata o mama, entre los más comunes.

En tercer lugar están los denominados sarcomas. Éstos tienen su origen en órganos mesenquimales y de sostén, como el esqueleto (osteosarcomas), el tejido graso (liposarcomas) o los músculos (rabdomyosarcomas). En esta categoría se incluyen también los tumores de los órganos formadores de sangre, como las leucemias, los linfomas o el mieloma múltiple.

Por último, están los llamados tumores especiales, que incluyen el melanoma (derivado de los melanocitos —células de la piel—), el tumor carcinoide o el feocromocitoma, así como el grupo de tumores del sistema nervioso.

Asimismo, en el desarrollo del cáncer pueden considerarse cinco etapas, en función de la localización del mismo y de su extensión. En el cáncer *in situ*, las células cancerosas están presentes sólo en la capa de células en la que se desarrollaron y no se han propagado a otras partes de dicho órgano u otras zonas del cuerpo. Tras ésta, aparece la etapa local, algo más extensa. Posteriormente, la regional, seguida del cáncer invasivo en que las células cancerosas se han diseminado fuera de la capa original del tejido (metástasis).

Por lo general, transcurren 10 años o más en promedio entre las exposiciones y/o mutaciones iniciales de las células y el cáncer detectable en el paciente. La detección precoz es una de las principales herramientas de la lucha contra la enfermedad.

Resultados obtenidos de estudios realizados en el entorno español muestran que cuando se localizan la enfermedad en un 56% de los pacientes con cáncer atendidos en unidades específicas oncológicas, está ya en fase metastásica, y en un 48,7% de los casos la extensión metastásica es ósea. En estas fases, el dolor, que es el síntoma que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes oncológicos^{4,5}, junto con la aparición de astenia, anorexia, debilidad y pérdida de peso, ya está presente en el 75-90% de los pacientes⁶.

¿Cuántas personas están enfermas de cáncer en el mundo y en España?

El cáncer constituye uno de los problemas de salud prioritarios en el mundo. Se trata de la segunda causa de mortalidad infantil y adulta en los países desarrollados. El cáncer constituye, también en España, la segunda causa de muerte después de las enfermedades cardiovasculares, y en el grupo de edad entre 35-64 años es la primera causa de muerte³⁷. El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer entre las mujeres, con una tasa de mortalidad ajustada del 17,4%. El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer entre hombres, con una tasa del 48,5%. En España y en el resto de países desarrollados la incidencia de cáncer es más elevada en los hombres que en las mujeres.

Los tipos de cáncer que causan mayor mortalidad en los adultos son el de pulmón, próstata, estómago, colon y vejiga urinaria en los hombres, y mama, colon, estómago, páncreas y ovario en las mujeres. En la infancia, el cáncer más frecuente es la leucemia, seguida de los cánceres del sistema nervioso.

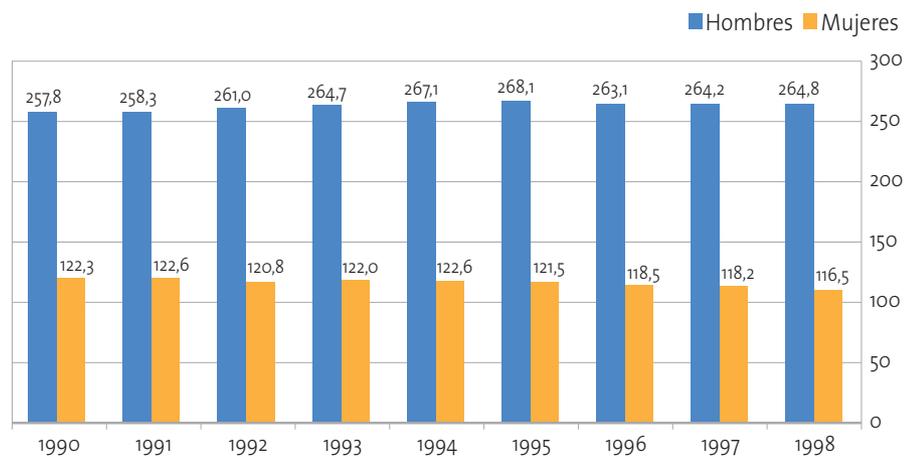
Según su tipología, el cáncer de mama es la primera causa de muerte entre las mujeres, con una tasa de mortalidad del 17,4%; en los hombres es el de pulmón, con una tasa del 48,5%

Las estimaciones más recientes en torno a la prevalencia del cáncer en España, es decir, el número de personas que viven con cáncer o han sido diagnosticadas de cáncer en algún momento, se sitúa en el 3,6% de la población, afectando por tanto a 1.420.751 españoles⁸. La distribución de la prevalencia según los tipos de cáncer muestra una gran variabilidad. El cáncer más frecuente en ambos géneros es el linfoma no hodgkiniano y el menos frecuente el cáncer de hígado. Asimismo, estudios recientes han estimado que en el año 2000, alrededor de 90.000 hombres y 75.000 mujeres fueron diagnosticados como nuevos casos de cáncer⁹.

Mortalidad por cáncer en España

El primer indicador utilizado para conocer el impacto del cáncer es la tasa de mortalidad y la evolución del número de muertes producidas por tumores¹⁰. En la gráfica 1 se muestra la tasa de mortalidad ajustada por población en todos los grupos de edad en España entre 1990 y 1998. La tasa de mortalidad en España es inferior a la registrada en países europeos como el Reino Unido, Francia o Italia y algo superior a la observada en Portugal. Como puede observarse, dichas tasas han aumentado ligeramente en hombres y se han reducido ligeramente en mujeres en España en la última década.

Tasas de mortalidad por cáncer

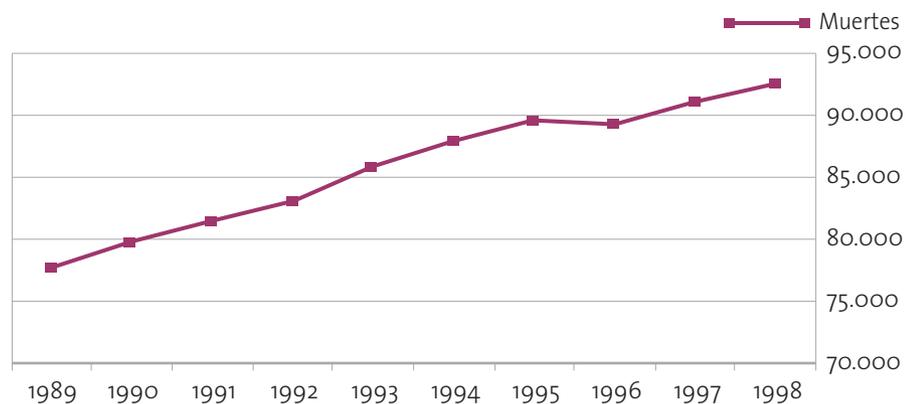


Gráfica 1
Evolución de la mortalidad
por cáncer en España
entre 1990 y 1998.

Fuente: Centro Nacional de Epidemiología 2002. Área de Análisis Epidemiológico y Situación de Salud. Mortalidad por grandes grupos y sexo (1989-1998). Disponible en: <http://cne.isciii.es> Consultado en: junio de 2002.

En la gráfica 2 se muestra cómo recientemente y en números absolutos los fallecimientos por cáncer han ido aumentando hasta 1998, sobre todo, debido al envejecimiento de la población. En ese año, en España murieron 92.327 personas por cáncer. El aumento de la esperanza de vida explica en gran medida que a pesar de la prevención, la detección precoz, los avances farmacológicos y el arsenal terapéutico disponible en la lucha contra el cáncer, la mortalidad siga aumentando.

Evolución de las muertes por cáncer

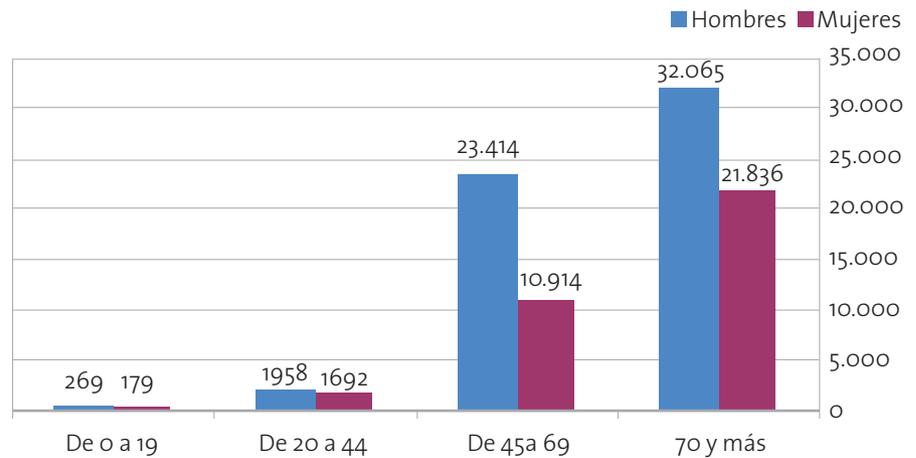


Gráfica 2
Muertes por cáncer
en España
entre 1989 y 1998
Fuente: defunciones según
causa de muerte, INE 2002.

Asimismo, en la gráfica 3 se muestra la distribución de la mortalidad por cáncer en España según grupos de edad y género en 1998. La mortalidad por cáncer es mucho más elevada entre los hombres que entre las mujeres y también en los grupos etarios más avanzados.

Muertes por cáncer en según la edad

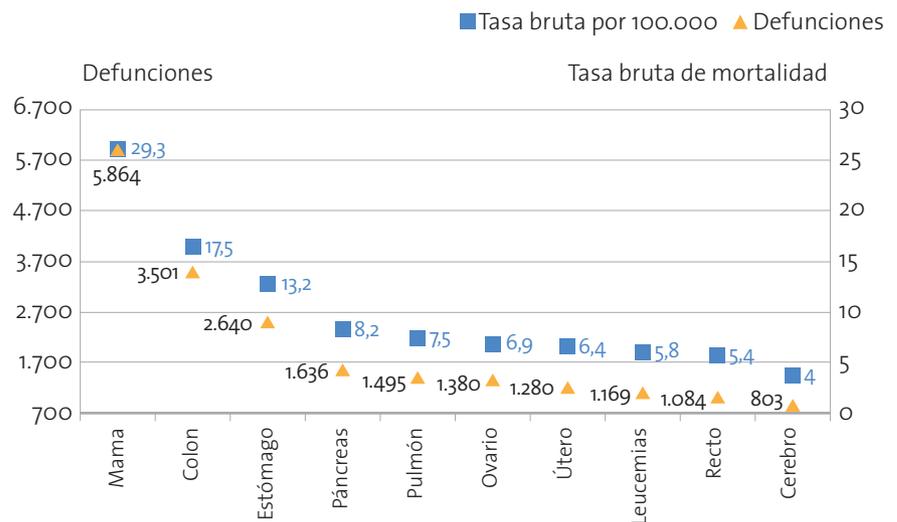
Gráfica 3
Mortalidad por cáncer en España según edad y género en 1998.
Fuente: defunciones según causa de muerte, INE 2002.



Los cánceres que causan la mayor mortalidad entre hombres y mujeres varían. En las gráficas 4 y 5 se muestran los datos para los 10 tipos de cáncer que causan mayor mortalidad según género.

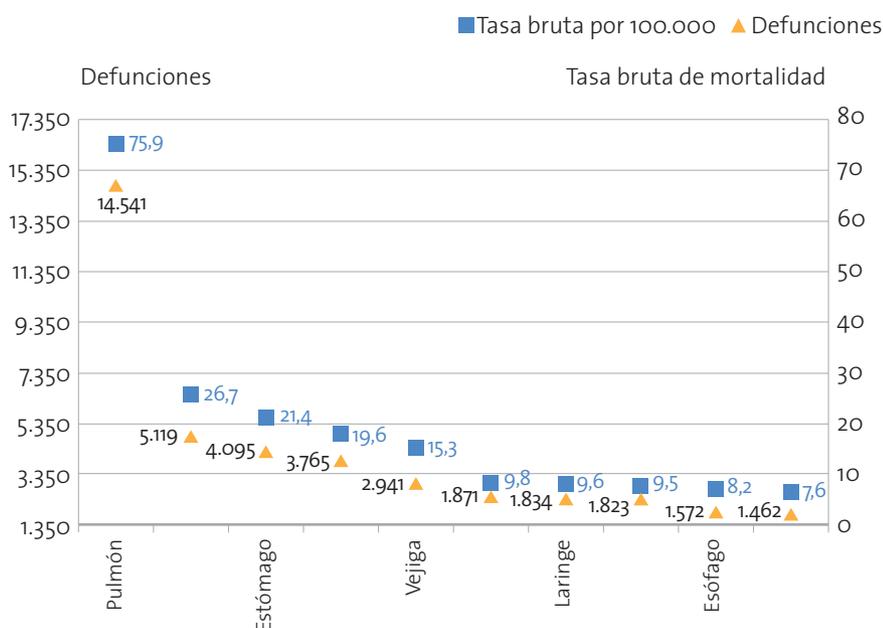
Defunciones y tasa bruta de mortalidad entre mujeres

Gráfica 4
Mortalidad por diversos tipos de cáncer entre mujeres en España en 1994.
Fuente: adaptado de Alonso Gordo et al. 1999.



Defunciones y tasa bruta de mortalidad entre hombres

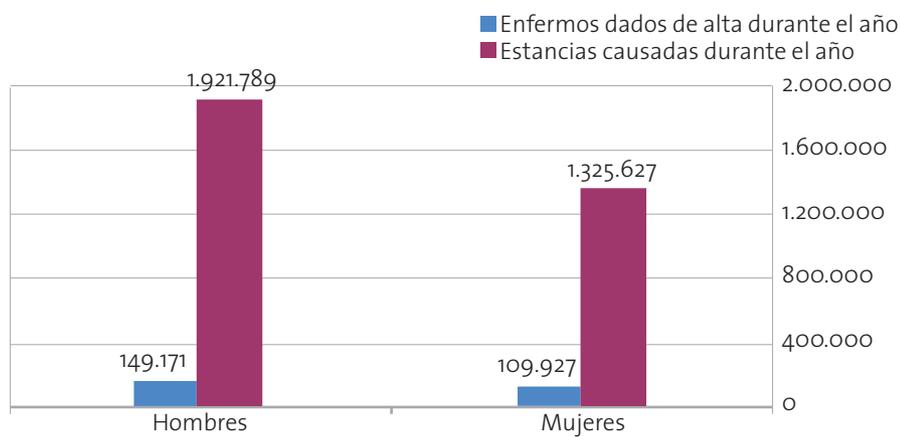
Gráfica 5
Mortalidad por
diversos tipos de cáncer
entre hombres
en España en 1994.
Fuente: adaptado de Alonso Gordo
et al. 1999.



Otro de los indicadores importantes del impacto de estas enfermedades es que afectan significativamente la capacidad de los pacientes para llevar a cabo sus actividades de la vida diaria ya que, sobre todo en las fases avanzadas, muchos pacientes requieren cuidados médicos y de enfermería, así como hospitalizaciones continuas. En la gráfica 6 se muestra la relación entre las hospitalizaciones (enfermos dados de alta) y las estancias hospitalarias (número de ingresos) causadas por cáncer en España en el año 1999.

Enfermos hospitalizados en 1999

Gráfica 6
Enfermos dados de alta
y estancias hospitalarias
causadas por cáncer
en España en 1999.
Fuente: encuesta de morbilidad
hospitalaria, INE 2002





Los costes directos, de atención y tratamiento de la enfermedad suponen el 25% de los gastos.

Cómo muestra la gráfica 6, existen muchas más estancias que enfermos dados de alta, lo que supone unos ingresos reiterados de una proporción importante de los pacientes con cáncer. Todos estos ingresos y las pérdidas de productividad por mortalidad prematura o incapacidad temporal permiten hacerse una idea de lo importante que es la carga económica del cáncer, además de la humana. Debe tenerse en cuenta que los datos de la gráfica son parciales y limitados, ya que no reflejan la utilización de recursos y servicios sanitarios que se derivan del tratamiento quimioterapéutico y radioterapéutico, dado que la inmensa mayoría de los pacientes se tratan en régimen ambulatorio y hospital de día.

En España no existen estudios que evalúen la carga de la enfermedad oncológica como tal, pero puede suponerse que el patrón será similar al de países de nuestro entorno con sistemas públicos de salud, como Canadá. Tal como se muestra en el siguiente esquema, entre los cinco primeros diagnósticos en términos de carga de la enfermedad o coste total, el cáncer es el cuarto, siendo responsable de casi el 17% de todos los costes. La distribución de los mismos muestra cómo los costes directos, de atención y tratamiento de la enfermedad suponen únicamente el 25% de los costes generados por el cáncer, ya que tres cuartas partes de la carga de la enfermedad se deben a la mortalidad prematura y a la incapacidad temporal de los pacientes".

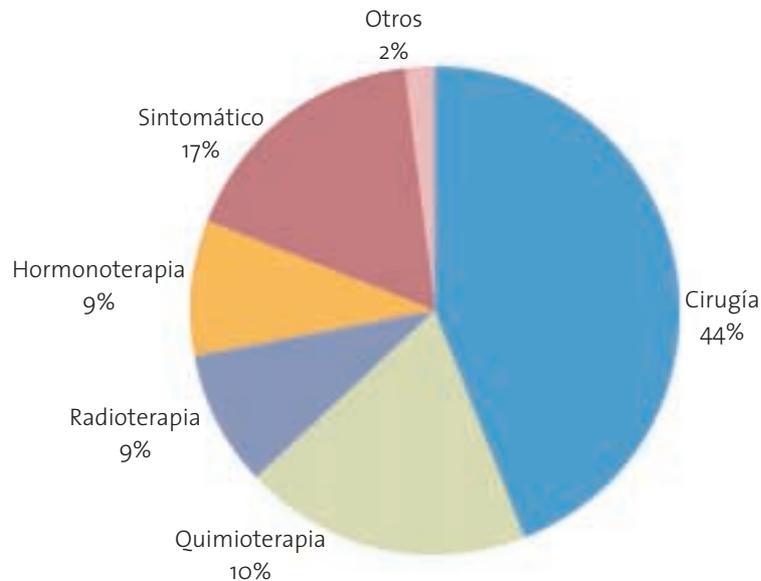
Diagnósticos	Costes directos	Costes indirectos	Coste total
Enfermedades cardiovasculares	37,27	62,73	25,58
Enfermedades musculoesqueléticas	13,83	86,17	23,07
Lesiones	21,76	78,24	18,60
Cáncer	24,64	75,36	16,95
Enfermedades respiratorias	31,12	68,88	15,80
TOTAL			100,00

Fuente: adaptado de Buske L. 1997.

Un antes y un después en el tratamiento del cáncer: la aportación de los medicamentos quimioterapéuticos

El tratamiento básico del cáncer se basa en tres pilares fundamentales, que son la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia (combinada o no con hormonoterapia), que pueden administrarse solos o en asociación. Además, se utilizan otros tratamientos, como el trasplante de médula ósea, la inmunoterapia —con vacunas con bacilos BCG, bacilos de Calmette-Guerin, o medicamentos como interferón—, o la terapia génica³². El tratamiento del cáncer depende de diversos factores, como la extensión, el tipo de tumor y otras características del paciente, como la edad, el género, o las enfermedades asociadas. A partir de esta información, el médico puede hacer un pronóstico y una selección terapéutica correcta pero, en general, la cirugía, la terapia farmacológica (quimioterapia) y la radioterapia son herramientas eficaces en la lucha contra el cáncer en la mayoría de los casos. En la gráfica 7 se muestra la distribución de los tratamientos a los pacientes oncológicos. Como se ve, el tratamiento más utilizado es la cirugía, seguida de la quimioterapia y del tratamiento de los síntomas del cáncer tales como el dolor³³.

Distribución de los tratamientos



Gráfica 7
Distribución de los
tratamientos a
los pacientes con cáncer*.

Fuente: Ripio Lozano 1999.
Informe RIMCAN.

* Los porcentajes no suman 100
puesto que los pacientes reciben
varios tratamientos a la vez.

La cirugía es el tratamiento más antiguo y, con frecuencia, la primera opción para muchos casos de cáncer, pero principalmente cuando éste está localizado. El método consiste en extirpar el tumor junto con el tejido circundante que pudiera contener células cancerosas.



Los anestésicos y la antisepsia son las primeras aportaciones de la investigación farmacológica.

La radioterapia consiste en la irradiación de determinados tejidos u órganos con radiaciones ionizantes de alta energía. La liberación de esta energía en las células produce una lesión de biomoléculas de forma directa o a través de la oxidación producida por el ion superóxido. La radiación destruye sobre todo las células que se dividen rápidamente. Pero la radiación también puede dañar los tejidos normales, especialmente aquéllos en que las células se reproducen rápidamente, como la piel, los folículos capilares, la pared interna de los intestinos, los ovarios, los testículos y la médula ósea¹⁴.

La contribución de la investigación farmacológica a la lucha contra el cáncer empieza ya en el siglo XIX¹⁵, cuando se produjeron dos grandes aportaciones a la cirugía. La primera fue la introducción de los anestésicos, en 1846, por William Morton, y la segunda fue la introducción de los principios de la antisepsia por Joseph Lister, en 1867. Pero, durante el siglo XX, afortunadamente, la inversión en investigación y desarrollo ha permitido incorporar nuevos medicamentos (quimioterapia y hormonoterapia) que han cambiado profundamente el abordaje del cáncer y el pronóstico de la enfermedad.

En 1898, Paul Erlich aisló el primer agente alquilante y, con él, acuñó la palabra quimioterapia para referirse a la acción de este tipo de medicamento sobre el cáncer. Durante las dos décadas siguientes, se sintetizaron componentes arsenicales, y ya en 1910, tras 605 experimentos, se descubrió un componente llamado salvarsan que producía agentes alquilantes y a partir del que se desarrolló una sustancia conocida como mostaza nitrogenada.

Además de existir diversas formas de administración de la quimioterapia (oral, endovenosa, intrarterial, intratecal), ésta se utiliza con diversas finalidades en el tratamiento del cáncer. En el siguiente esquema se muestra el tipo de quimioterapia disponible en cada caso y su finalidad.

TIPO DE QUIMIOTERAPIA	FINALIDAD
Preventiva	Administrada a la vez que otro tratamiento, generalmente radioterapia, para evitar la proliferación de la enfermedad.
Neoadyuvante (de inducción o primaria)	Previa a un tratamiento locorregional, como la cirugía o la radioterapia, con la finalidad de aumentar la reseccabilidad, realizar un tratamiento no mutilante y/o reducir la posibilidad de recaída.
Quimioterapia adyuvante o complementaria	Administrada tras el tratamiento locorregional con la finalidad de reducir la posibilidad de recaída.
Curativa	Administrada como tratamiento básico y con la finalidad de curar la enfermedad
Paliativa	Administrada como tratamiento fundamental para controlar síntomas.

Fuente: elaboración propia a partir de DeVita VT 2000.



El uso de medicamentos quimioterapéuticos es un tratamiento efectivo en muchos casos.

Los medicamentos quimioterapéuticos son un tratamiento efectivo contra muchos tipos de cáncer en general, habiéndose demostrado que reducen el riesgo de muerte por cáncer. Uno de los grandes avances en la lucha contra el cáncer fue el inicio de la utilización de combinaciones de medicamentos quimioterapéuticos en los años setenta, que mostraron elevadas tasas de respuesta terapéutica primero en leucemias y linfomas y, más tarde, en tumores sólidos¹⁶. Por ejemplo, en el cáncer de pulmón, los regímenes de medicamentos quimioterapéuticos han mostrado, desde hace años, tasas de respuesta entre un 30% y un 60% de los pacientes (combinación de mitomicina, vinblastina, vindesina y cisplatino). Combinaciones más recientes han mostrado tasas de respuesta aún más elevadas¹⁷. En el caso del cáncer de mama metastásico se han registrado tasas de respuesta parcial o completa a la quimioterapia de combinación como primer tratamiento en el 45% al 80% de las pacientes¹⁸.

Estas tasas de eficacia se explican, globalmente, por la forma de acción de los medicamentos disponibles. Los medicamentos quimioterapéuticos, antineoplásicos o citotóxicos, actúan sobre las células tumorales impidiendo su proliferación. La mayor parte de medicamentos actúan sobre el ciclo celular, interfiriendo en la síntesis del ADN y del ARN o inhibiendo la maquinaria celular que hace posible que se sinteticen nuevos elementos para formar de nuevo células tumorales¹⁹.

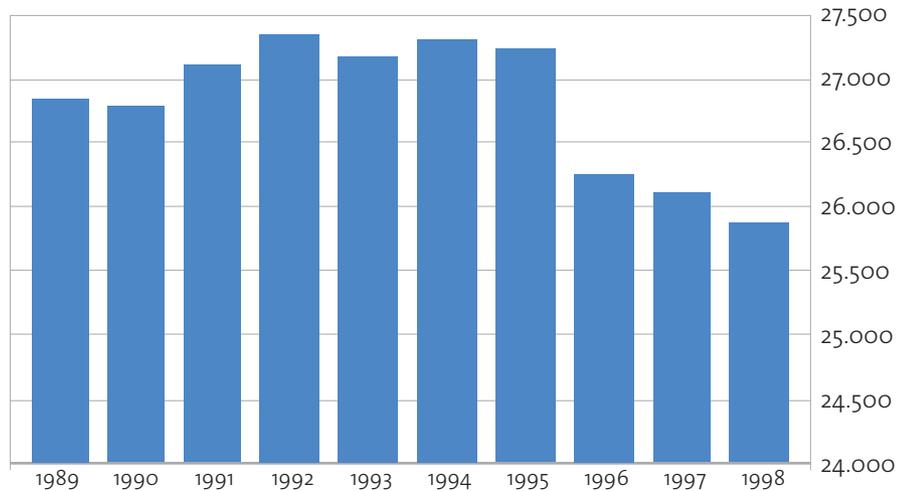
Actualmente, en el tratamiento quimioterapéutico pueden utilizarse más de 50 medicamentos para combatir el cáncer y prevenir el crecimiento, la multiplicación y la diseminación de las células cancerosas. Entre 1949 y 1993 se han aprobado para su utilización 16 principios activos alquilantes y 15 hormonas y esteroides, hasta 1996 aparecieron 9 antimetabolitos, 17 alcaloides de plantas y antibióticos, 12 medicamentos sintéticos para el cáncer y desde 1986 han aparecido 5 principios activos biológicos que han transformado el tratamiento del cáncer²⁰. El paciente de cáncer puede recibir tratamiento con un sólo medicamento o con una combinación de medicamentos. En el siguiente esquema se muestran las principales familias de medicamentos utilizados en quimioterapia y su respectivo mecanismo de acción.

CITOSTÁTICOS			
1. ACTIVOS SOBRE EL ADN			
1.1 AGENTES ALQUILANTES	1.2 ANTIMETABOLITOS	1.4 ANTIBIOTICOS CITOSTATICOS	
1.1.1 MOSTAZAS NITROGENADAS Ciclofosfamida Clorambucilo Ifosfamida Melfalán Trofosfamida	1.2.1 ANÁLOGOS DE LAS PIRIMIDINAS Capecitabina Citarabina Fluorouracilo Ftorafur Gemcitabina Tegafur	1.4.1 ANTRACICLINAS Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Mitoxantrona Pirarubicina Amsacrina	
1.1.2 NITROSOUREAS Carmustina Estramustina Fotesmustina Lomustina Prednimustina	1.2.2 ANÁLOGOS DE LAS PURINAS Cladribina Fludarabina Pentostatina Tioguanina	1.4.2 OTROS Bleomicina Mitomicina	
1.1.3 ETILENOIMINAS Altretamina Tiotepa	1.2.3 ANÁLOGOS DE ÁCIDO FÓLICO Metotrexato Raltitrexed	1.5 DERIVADOS DE LA EPIPODOFILOTOXINA	
1.1.4 ALQUILSULFONATOS Busulfán Treo sulfán	1.3 COMPLEJOS DE PLATINO Carboplatino Cisplatino Oxaliplatino	Etopósido Tenipósido	
1.1.5 TRIAZENOS Dacarbazina Procarbazina Temozolomida		1.6 CAMPTOTECINAS	
		1.6.1 IRINOTECÁN 1.6.2 TOPOTECÁN	
2. INHIBIDORES DE LA MITOSIS			
2.1 ALCALOIDES DE LA VINCA Vinblastina Vincristina Vindesina Vinorelbina		2.2 TAXOIDES Docetaxel Paclitaxel	
3. FACTORES EXTRACELULARES			
3.1 ANTAGONISTAS DE LOS ESTRÓGENOS	3.2 ANTAGONISTAS DE LOS ANDRÓGENOS	3.3 PROGESTÁGENOS	
3.4 ANÁLOGOS DE LHRH		3.5 INTERFERONES	
4. POTENCIADORES DE DEFENSAS INMUNITARIAS			
4.1 FACTOR DE LA NECROSIS TUMORAL	4.2 INTERLEUCINAS	4.3 ANTICUERPOS MONOCLONALES	4.4 VACUNAS BCG

Fuente: *Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2002.*

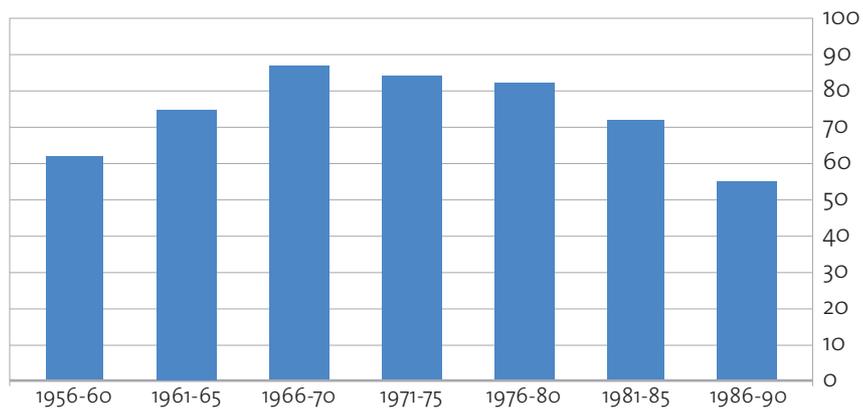
La evolución de los indicadores más importantes de la enfermedad permiten ser optimistas, a pesar del envejecimiento de la población. En la gráfica 8 se observa que, incluso en términos absolutos, la mortalidad en los grupos de edad hasta los 64 años se ha ido reduciendo en los últimos años. Teniendo en cuenta otras estimaciones en España, la tasa de mortalidad global para todas las localizaciones de los tumores se redujo, sobre todo, a partir de los años 1991 y 1992, tanto en el caso de los hombres como en el de las mujeres²¹, con un descenso anual de 0,5% y del 0,9% respectivamente entre 1990 y 1998 gracias a los programas de prevención, a la intervención precoz en fases tempranas del cáncer y a los tratamientos disponibles. En el caso del cáncer infantil, las reducciones en las tasas de mortalidad en España han sido aún más importantes, disminuyendo en un 36% en niños y en un 45% en niñas entre los periodos 1966-1970 y 1986-1990²², tal como puede apreciarse en la gráfica 9.

Mortalidad por cáncer en menores de 65 años



Gráfica 8
Mortalidad por cáncer en España en población de entre 0 y 64 años entre 1989 y 1998.
Fuente: defunciones según causa de muerte, INE 2002.

Mortalidad por cáncer en niños y jóvenes



Gráfica 9
Evolución de la mortalidad por cáncer en niños y jóvenes en España entre 1956 y 1990 (tasa por 1.000.000 de habitantes).
Fuente: Pollán et al. 1995.



Los avances farmacológicos han permitido reducir la mortalidad por cáncer en los últimos años.

Otro indicador relevante en el análisis de la evolución de estas enfermedades es la supervivencia a cinco años desde el diagnóstico. Esta variable indica la proporción de pacientes con cáncer que sobreviven cinco años o más a la enfermedad y da una idea de la letalidad de la misma en cada momento. De acuerdo con un estudio llevado a cabo en Cataluña, la supervivencia a los cinco años era del 36,2% en los hombres y del 51,4% en las mujeres en el periodo 1985-1989, situando a España en una región intermedia a nivel europeo. Sin embargo, gracias a la extensión de las intervenciones farmacológicas y no farmacológicas contra el cáncer, dicha tasa de supervivencia ha pasado al 42% en hombres y al 56% de las mujeres en el periodo 1990-1994, es decir, en tan sólo cinco años⁸. Cabe señalar, sin embargo, que esta tasa todavía sufre gran variabilidad en función del tipo de tumor que se esté estudiando.

Como se ha visto, en España, el cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en las mujeres hasta 1998²³. Sin embargo, según un informe publicado en el *Journal of the National Cancer Institute* de Estados Unidos, la mortalidad por cáncer de mama se redujo un 2,4% anualmente entre 1992 y 1998, gracias a una detección más precoz y a los nuevos tratamientos, incluyendo los nuevos medicamentos contra el cáncer.

Algunos ejemplos de nuevos medicamentos quimioterapéuticos que cubren nuevas necesidades médicas en pacientes con cáncer incluyen interferón, imatinib o tamoxifeno. En pacientes con mesotelioma maligno tratados con quimioterapia basada en cisplatino y doxorubicina, con tasas de respuesta del 25%, la adición de interferón aumentó la respuesta al 30% consiguiendo tasas de supervivencia a un año del 45%²⁴. Este medicamento, con acción inmunestimulante y antineoplásica, se ha utilizado en el tratamiento de niños con leucemia y hepatitis B, mejorando los valores virológicos, bioquímicos e histológicos de los pacientes²⁵. Imatinib, un nuevo medicamento para pacientes con leucemia mieloide crónica que no responden a las terapias disponibles ha mostrado tasas de respuesta hematológica del 88%, estando las tasas de respuesta hematológicas relacionadas con la supervivencia²⁶. Asimismo, la utilización de medicamentos adyuvantes para el tratamiento del cáncer de mama avanzado, como tamoxifeno, han mostrado tasas de respuesta del 32,6% y retraso en el tiempo de progresión de la enfermedad de 8,3 meses en promedio²⁷. Este mismo medicamento ha mostrado que la enfermedad se estabiliza en el 46,8% de los pacientes cuando otros tratamientos han fracasado en el cáncer de ovario avanzado y resistente²⁸.



Los avances terapéuticos han logrado mejorar la calidad de vida de los pacientes.

En la actualidad, la mayoría de los cánceres son potencialmente curables. La prevención juega un papel fundamental y es una estrategia clave para reducir la mortalidad

La calidad de vida de los pacientes con cáncer en la era de los tratamientos quimioterapéuticos

Uno de los objetivos de la investigación farmacológica del cáncer es obtener medicamentos más eficaces y seguros para aumentar tanto la cantidad como la calidad de vida de los pacientes. Los avances terapéuticos conseguidos gracias a la introducción de medicamentos quimioterapéuticos han conseguido transformar el pronóstico de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Además de haber demostrado eficacia clínica en términos de remisión de muchos tumores malignos y en términos del alivio de los síntomas del cáncer, los medicamentos disponibles, tanto quimioterapéuticos como paliativos²⁹ de síntomas como el dolor, consiguen, además, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con cáncer y que recuperen su capacidad para llevar a cabo sus actividades de la vida diaria, pudiendo reincorporarse al trabajo y contribuyendo a reducir la carga global de la enfermedad.

Concretamente, la quimioterapia administrada a pacientes con cáncer de pulmón ha probado reducir los síntomas de la neoplasia, a la vez que ha conseguido mejorar las funciones física, social, cognitiva y emocional de los pacientes³⁰. Incluso en cánceres de mal pronóstico, como el de páncreas, los tratamientos con quimioterapia sistémica combinada de varios medicamentos han conseguido no sólo aumentar la supervivencia sino también la calidad de vida de los pacientes durante ese tiempo³¹. En general, la remisión de la enfermedad y el alivio de los síntomas del cáncer gracias a la quimioterapia se ha podido asociar a ganancias en la calidad de vida de los pacientes³².

Todos estos logros en la lucha contra el cáncer son atribuibles a diversos factores como la prevención y la detección precoz del cáncer pero, también, muy especialmente, a los tratamientos y combinaciones terapéuticas disponibles gracias a la investigación científica y farmacológica del último siglo. Actualmente, la mayoría de los cánceres son potencialmente curables si se detectan en fases tempranas. La prevención juega un papel fundamental y es una estrategia clave para reducir la mortalidad. No obstante, por el momento, el cribaje del cáncer como mecanismo de reducción de la mortalidad se ha mostrado eficaz únicamente en el cáncer de mama y cuello de útero, por lo que su impacto se limita al género femenino y a determinados grupos de edad⁸. La detección precoz y la combinación terapéutica siguen siendo las intervenciones más significativas sobre la evolución de estas enfermedades y su impacto humano y económico.

La quimioterapia puede presentar algunos problemas, como las náuseas, vómitos, fatiga, caída del cabello, mucositis e irritación de la boca y amenorrea, que afectan a la calidad de vida de los pacientes o la resistencia que crean algunas células malignas a la medicación. Sin embargo, las últimas generaciones de tratamientos se dirigen a mantener o aumentar la eficacia aportando una mejora en el perfil de seguridad, lo que sin duda aumentará la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, existe gran va-

Algunas terapias contra el cáncer, cuestionadas por su potencial coste, han demostrado ser más eficaces al compararlas con los gastos originados por otros tratamientos médicos habituales

riedad de medicamentos disponibles específicos para evitar o paliar los efectos adversos de la quimioterapia, tales como los vómitos o la mielosupresión, y su desarrollo ha permitido mitigar algunos problemas que presentaba la administración de medicamentos quimioterapéuticos a dosis altas.

El impacto económico de los medicamentos quimioterapéuticos

Se ha discutido mucho sobre el coste de adquisición de los medicamentos de quimioterapia. Sin embargo, aunque pueda parecer elevado, dicho coste se compensa por la reducción en hospitalizaciones de los pacientes, por la disminución de procedimientos quirúrgicos muy costosos y por las ganancias de productividad que genera aumentar la supervivencia de los pacientes cuando pueden seguir llevando a cabo sus actividades de la vida diaria. La utilización de técnicas de análisis coste-efectividad, que evalúan no sólo los costes sino también los beneficios terapéuticos, ha permitido mostrar que terapias contra el cáncer cuestionadas por su coste potencial, como la quimioterapia adyuvante para el cáncer de mama con ganglios negativos, son coste-efectivas, es decir, eficientes, cuando se comparan con otros tratamientos médicos habituales. De hecho, ante esta evidencia, algunos grupos pioneros de investigación contra el cáncer ya han recomendado que la selección de los tratamientos en las guías de práctica clínica no se fundamente sobre el precio de los medicamentos sino sobre su relación de coste-efectividad⁸. En el siguiente esquema se muestra el coste por año de vida ajustado por calidad adicional (AVAC) conseguido gracias a la quimioterapia³³. Como se observa en el mismo, el coste por AVAC varía considerablemente en función del tipo de cáncer, del tipo de medicamento y del tipo de paciente, pero los valores se encuentran en el rango de otras intervenciones del sistema nacional de salud.

Intervención	Coste / AVAC (Euros)*
Quimioterapia adyuvante a la cirugía (15% de ganancia en la esperanza de vida) <i>versus</i> cirugía solo en pacientes con cáncer colorrectal	8.860 €
Quimioterapia adyuvante <i>versus</i> no quimioterapia adyuvante en mujeres de 45 años con cáncer de mama tras la cirugía	21.877 €
Quimioterapia primaria <i>versus</i> mejor opción alternativa en pacientes con cáncer gástrico	32.815 €
Quimioterapia con agentes biológicos <i>versus</i> quimioterapia tradicional en pacientes con leucemia mieloide crónica	105.009 €

Fuente: *Harvard School of Public Health 1998.*

*Transformado de dólares americanos.



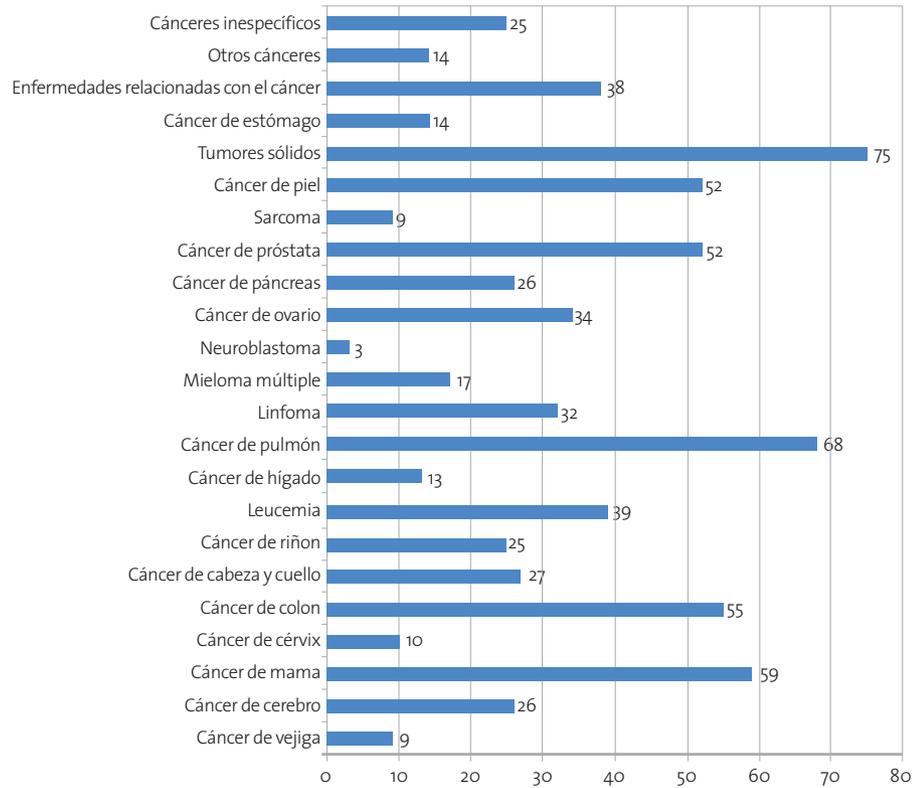
Actualmente, se están investigando 402 nuevos medicamentos contra el cáncer.

El futuro del cáncer

Afortunadamente, médicos de todo el mundo han llevado y siguen llevando a cabo múltiples ensayos clínicos que investigan en la prevención, la detección, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer, así como en los efectos psicológicos de la enfermedad y su impacto en la calidad de vida de los pacientes.

Actualmente, los ensayos clínicos más recientes se dirigen a la investigación en una serie de áreas. Se está investigando en nuevos fármacos³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷ que van a permitir el descubrimiento y la disponibilidad de nuevos tratamientos efectivos contra el cáncer. Concretamente, hay actualmente 402 nuevos medicamentos para el cáncer en investigación, algunos de ellos biotecnológicos, tal como muestra la gráfica 10.

Nuevos medicamentos en desarrollo



Gráfica 10
Nuevos medicamentos en investigación y desarrollo para diversos tipos de cáncer en el mundo*.

Fuente: Survey. New medicines in development for cancer. PhRMA 2001.

* Hay medicamentos en investigación para más de un tipo de cáncer y que aparecen en más de una categoría.

Asimismo, se está estudiando la efectividad de los medicamentos ya existentes en nuevas indicaciones, lo que permite esperar que existan nuevas combinaciones y posibilidades terapéuticas para muchos pacientes con mayor rapidez³⁸⁻³⁹. Se está trabajando para reducir los efectos adversos de los medicamentos disponibles y en la optimización de las dosis y duración de los tratamientos de quimioterapia⁴⁰⁻⁴¹⁻⁴², así como en el lanzamiento de más presentaciones de quimioterapia oral, que aumenten la satisfacción de los pacientes con el tratamiento de su enfermedad. Por último, gracias a la inversión de la industria farma-

La investigación genética permitirá continuar desarrollando la capacidad diagnóstica y terapéutica

céutica, se están explorando también nuevos tipos de terapias, como la inmunoterapia y el potencial descubrimiento de la primera vacuna contra un cáncer humano⁴³, la terapia génica⁴⁴ o la quimioprevención o quimiosupresión. Estos últimos son términos relativamente nuevos en oncología, que permiten augurar que estarán disponibles medicamentos de quimioterapia con efectos protectores en etapas anteriores a la invasión o metastatización de las células. Asimismo, la investigación genética permitirá continuar desarrollando la capacidad diagnóstica y terapéutica actual.

Todas estas actividades de investigación permiten esperar que los esfuerzos continuos reducirán efectivamente la carga humana y económica del cáncer en el siglo XXI.

Conclusión

El cáncer es una enfermedad que ha afectado a más de 1.400.000 personas en España y con gran impacto humano y económico en las sociedades desarrolladas. Constituye una de las principales causas de muerte, discapacidad y preocupación actualmente. Sin embargo, cada vez hay disponibles mayor número de medicamentos que, solos o combinados, consiguen reducir la mortalidad (entre 0,5% y 1% anual según el género), aumentar la supervivencia a cinco años (en casi cinco puntos porcentuales), y que producen mejoras en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes y la de sus familias, permitiendo a algunos pacientes reincorporarse a sus actividades de la vida diaria, entre ellas, el trabajo. En efecto, todos estos marcadores han ido mejorando en la última década gracias a actividades de prevención, a una detección más precoz, a la combinación de intervenciones quirúrgicas, de radioterapia y quimioterapia, a la disponibilidad de medicamentos para evitar algunos efectos adversos de la medicación y a que las compañías farmacéuticas han permitido que estén disponibles tratamientos más efectivos en el tratamiento del cáncer. Debido a ello, la esperanza de vida de los pacientes con cáncer sigue aumentando en general y especialmente en algunos tipos de cáncer, como el de mama.

Si se observa el gran nivel de actividad investigadora que existe actualmente tanto en España como en el resto de países industrializados, con el abordaje de nuevas aproximaciones terapéuticas, el desarrollo de más de 400 nuevos fármacos y la mejora y optimización de los ya existentes, se puede ser optimista respecto al pronóstico del cáncer en el próximo siglo.

Notas bibliográficas

- 1 Borràs J. M., Borràs J., Viladiu P., Bosch F.X. *Introducción general*. En Borràs J. M., Borràs J., Viladiu P., Bosch F.X. *Epidemiología y prevención del cáncer en Cataluña*. Institut Català d'Oncologia: Barcelona; 1997. p. 35-37.
- 2 Merck Sharp & Dohme de España, S.A. *Oncología. Manual Merck 2001*. Madrid, España.
- 3 Alonso J. M., Bellas B., Cierco P., Gávez M., González J., Martín N., Melús E., Marzo M. *Prevención del cáncer*. Aten. Primaria 1999; vol. 24 (supl 1): 76-98.
- 4 Proyecto Catalgia. Servicios de Oncología y Servicios de Cuidados Paliativos de Cataluña y Baleares, 2001. Disponible en <http://www.catalgia.org>.
- 5 Carvajal A., García del Pozo J., Martín Arias K., Martín de Diego I., Rueda A. M., Caro-Patón T. y col. *Cambios en el patrón de consumo de analgésicos opioides en España*. Med. Clin. (Barc) 1997; 109: 281-283.
- 6 *Estudio de prevalencia del dolor irruptivo y sus características* (ESPIDCAT). Coordinadores: Gracia A., Lirio J. L., Madrid F., Moreno F., Vives R. Noviembre 1999 (datos no publicados).
- 7 DeVita V. T., Hellman S., Rosenberg S.A. *Cáncer. Principios y práctica de oncología*. 5ª ed. Arán: Madrid 2000.
- 8 Departamento de Sanidad y Seguridad Social. *Plan director de oncología en Cataluña 2001-2004*. Marzo 2001.
- 9 Ocaña-Riola R., Martínez-García C. *Predicción de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer en España para el año 2000*. Aten. Primaria 1999; 24: 563-568.
- 10 López G. *Lograr el control del cáncer. Informe Sespas 2000: la salud pública ante los desafíos de un nuevo siglo*. 4ª Ed. EASP: Andalucía; 2000. p. 157-164.
- 11 Busck L. *The economic burden of illness*. CMAJ 1997;5:157-620.
- 12 Web Limfoma.net. Cancer. Accesible en URL: <http://www.linfoma.net/cancer>. Accedido en enero 2002.
- 13 Ripoll Lozano M.A. *Informe RIMCAN 1999*.
- 14 Green J., Kirwan J., Tierney J., Symonds P., Fresco L., Williams C., Collingwood M. *Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix (Cochrane Review)*. Cochrane Database Syst Rev. 2001;4: CD002225.
- 16 De Vita V. T. *Principios del tratamiento del cáncer: quimioterapia*. En *Cáncer. Principios y práctica de oncología*. Vol 1 5ª ed. Arán: Madrid 2000.
- 17 Ginsberg R. J., Vokes E. E., Raben A. *Cáncer de pulmón de célula no pequeña*. En *Cáncer. Principios y práctica de oncología*. Vol 1 5ª ed. Arán: Madrid 2000.
- 18 Dickson R. B., Lippman M. E. *Cáncer de mama*. En *Cáncer. Principios y práctica de oncología*. Vol 2 5ª ed. Arán: Madrid 2000.
- 19 Oliver C., Martin C. *Guía informativa sobre el tratamiento quimioterapéutico para el paciente 2000*. Disponible en www.oncologia.org.ar/quimioterapia.html. Accedido en enero de 2002.
- 20 CGCOF. *Base de datos del medicamento. CGCOF. 2002*. Disponible en <http://www.portalfarma.com>. Accedido en enero de 2002.
- 21 Fernández E., González R. J., Borràs J.M. et al. Evolución de la mortalidad por cáncer en Cataluña (1975-1998). 2001;116:605-609.

- 22 Pollán M., López Abente G., Ruíz Tovar M., Martínez de Aragón M.V. *Childhood and adolescent mortality in Spain: mortality time trends 1956-1990*. *European J. Cancer* 1995;31:1811-1821.
- 23 Disponible en <http://db.doyma.es/cgi-bin/wdbcgi.exe/doyma/mrevista.resumen?pidento13013425>. Accedido en enero de 2002.
- 24 Mesothelioma Web. *Cisplatin, doxorubin and interferon shows activity in mesothelioma*. Disponible en <http://www3.mdanderson.or/oncolog/antiangiogenmayo1.html> Accedido en enero de 2002.
- 25 Kasirga E et al. *Efficacy of interferon-alpha 2b treatment in children with chronic hepatitis who have previously undergone therapy for cancer*. *Pediatr Int* 2000;42:642-646.
- 26 West Midlands Medicines Information Service. *Imatinib*. Noviembre 2001. Disponible en <http://www.ukmicentral.nhs.uk/newdrugs/reviews/imatinib.pdf>. Accedido en: Enero de 2002.
- 27 Bonneterre J. et al. *Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 post-menopausal women: results of the tamoxifen or arimidex randomised group efficacy and tolerability study*. *J. Clin. Oncol.* 2000;18:3748-3757.
- 28 Rolski J. et al. *Evaluation of efficacy and toxicity of tamoxifen in patients with advanced chemotherapy resistant ovarian cancer*. *Ginekol Pol.* 1998; 69: 586-589.
- 29 Jordhoy M. S., Fayers P., Loge J.H., Ahlner-Elmqvist M., Kaasa S. *Quality of life in palliative cancer care: results from a cluster randomised trial*. *J. Clin. Oncol.* 2001;15:3884-3894.
- 30 Klastersky J., Paesmans M. *Response to chemotherapy, quality of life benefits and survival in advanced non-small cell lung cancer: review of literature results*. *Lung. cancer* 2001;34:95-101.
- 31 Kitagawa H. et al. *Chemotherapy to advanced pancreatic cancer in an ambulatory setting improved survival and quality of life*. *Gan To Kagaku Ryoho* 2001;28:1684-1687.
- 32 Laksuta C. M. et al. *Quality of life in ovarian cancer patients receiving chemotherapy*. *Gynecol Oncol* 2001;81:490-495.
- 33 Harvard School of Public Health. *Comprehensive league table of cost-utility analyses published through 1997*, with ratios converted to 1998 U.S. dollars.
- 34 Abrahamova J., Wagnerova M., Kubala E., Malec V., Simova E., Sirakova I., et al. *Vinorelbine, epirubicin and methotrexate (VEM) as primary treatment in locally advanced breast cancer*. *Oncologist* 2001; 6(4): 347-52.
- 35 Leonard R., Hardy J., van Tienhoven G., Houston S., Simmonds P., David M., Mansi J. *Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial of 6% miltefosine solution, a topical chemotherapy in cutaneous metastases from breast cancer*. *J. Clin. Oncol.* 2001. Nov. 1;19(21):4150-9.
- 36 Ozmen V., Cabioglu N., Dolay K., Bilir A., Kecer M., Aydinler A. et al. *Biological considerations in locally advanced breast cancer treated with anthracycline-based neoadjuvant chemotherapy: thymidine labelling index is an independent indicator of clinical outcome*. *Breast Cancer Res Treat.* 2001. Jul.; 68(2):147-57.
- 37 Tsuchiya S., Ohe Y., Sugiura T., Fuwa N., Kitamoto Y., Mori K. et al. *Randomized phase I study of standard-fractionated or accelerated-hyperfractionated radiotherapy with concurrent cisplatin and vindesine for unresectable non-small cell lung cancer: a report of Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG 9601)*. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2001 Oct 1;31(10):488-494.
- 38 Shelley M. D., Barber J., Mason M. D. *Surgery versus radiotherapy for muscle invasive bladder cancer (Cochrane Review)*. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2001;3:CD002079.
- 39 Van De, Ansink A. *Primary groin irradiation vs primary groin surgery for early vulvar cancer. (Cochrane Review)*. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4:CD002224.

- 40 Dearnaley D. P., Khoo V. S., Norman A. R., Meyer L., Nahun A., Tait D., et al. *Comparison of radiation side effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial.* Lancet 1999; 353: 267-272
- 41 Beckman J. A., Thakore A., Kalinowski B. H., Harris J. R., Creager M. A. *Radiation therapy impairs endothelium-dependent vasodilation in humans.* J. Am. Coll. Cardiol. 2001 Mar 1;37(3):761-5.
- 42 Macbeth F., Toy E., Coles B., Melville A., Eastwood A. *Palliative radiotherapy regimens for non-small cell lung cancer (Cochrane Review).* Cochrane Database Syst Rev. 2001;3:CD002143.
- 43 Institut Català d'Oncologia. *Epidemiologia i prevenció del càncer a Catalunya.* 1975-1992. ICO 1993.
- 44 Miles B. J., Shalev M., Aguilar-Cordova E., Timme T. L., Lee H.M., Yang G. et al. *Prostate-specific antigen response and systemic T cell activation after in situ gene therapy in prostate cancer patients failing radiotherapy.* Hum. Gene Ther. 2001 Nov.;12(16):1955-67.

FUNDACIÓN

Farmaindustria

Serrano, 116
28006 Madrid
T. +34 91 515 93 50
F. +34 91 563 73 80
www.farmaindustria.es

