

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica**



**EVOLUCIÓN EN LA TERAPÉUTICA HOSPITALARIA DEL  
CÁNCER**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

Fernando Piedra Sánchez

Bajo la dirección de la doctora

María del Carmen Francés Causapé

**Madrid, 2004**

**ISBN: 84-669-2517-1**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**



# **EVOLUCIÓN EN LA TERAPÉUTICA HOSPITALARIA DEL CÁNCER**

**Tesis que presenta para optar al Grado de Doctor**

**D. Fernando Piedra Sánchez**

**Directora**

**Prof. Dr. D<sup>a</sup>. María del Carmen Francés Causapé**

**Madrid, 2004**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA  
CATEDRA DE HISTORIA DE LA FARMACIA  
Y LEGISLACION FARMACEUTICA  
MUSEO DE LA FARMACIA HISPANA

Prof. Dr. M<sup>a</sup> del Carmen Francés  
28040 Madrid

**MARIA DEL CARMEN FRANCÉS CAUSAPÉ, CATEDRÁTICA DE  
UNIVERSIDAD DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA  
FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE DE MADRID**

**INFORMA:**

Que D. Fernando **PIEDRA SÁNCHEZ** ha finalizado la Memoria para aspirar al grado de Doctor titulada " Evolución en la Terapéutica Hospitalaria del Cáncer", realizada bajo mi dirección.

Dado que dicha Memoria reúne los requisitos exigidos para su tramitación, es por lo que autorizo su presentación. De todo lo cual informo, a petición del interesado, en Madrid a tres de Mayo de dos mil cuatro.

A handwritten signature in black ink, reading 'M<sup>a</sup> del Carmen Francés Causapé', written over a horizontal line.

Fdo **Dra. María del Carmen Francés Causapé**  
Catedrática de Historia de la Farmacia y  
Legislación Farmacéutica

Mi agradecimiento a la Prof. Dra. D<sup>a</sup>. María del Carmen Francés Causapé, Catedrática de Universidad del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, a D. Jaime Esteban Moreno, Médico Especialista en Microbiología y Parasitología de la Fundación Jiménez Díaz, a D<sup>a</sup>. Milagros Polo Ordoqui, Médico Adjunto del Servicio de Documentación Clínica (Archivo y Codificación) de la Fundación Jiménez Díaz, a D<sup>a</sup>. María Jesús Mazarío Sopeña, del Negociado de Difusión del Departamento de Estadística del Ayuntamiento de Madrid y a D. Pedro de la Barrera Chaparro, Farmacéutico Especialista en Farmacia Hospitalaria de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios del Ministerio de Sanidad y Consumo, sin cuya colaboración no habría podido ser realizada la presente Tesis Doctoral.

A mis padres y hermanas.

## ÍNDICE

	Página
I.- ANTECEDENTES.....	7
II.- CÁNCER Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA .....	10
II.1.- Normativa legal .....	11
II.2.- Cáncer .....	14
II.3.- Ciclo celular .....	17
II.4.- Tratamiento .....	19
II.5.- Quimioterapia .....	19
II.6.- Resistencias .....	22
II.7.- Terapias de combinación .....	22
III.- OBJETIVOS .....	23
IV.- METODOLOGÍA .....	25
IV.1.- Bases de datos .....	28
IV.2.- Hoja de cálculo y gráficos .....	29
V.- RESULTADOS .....	31
V.1.- Cáncer de cabeza y cuello .....	34
V.2.- Cáncer de cérvix uterino .....	39
V.3.- Cáncer de colon y recto .....	43
V.4.- Cáncer de endometrio .....	50
V.5.- Cáncer gástrico .....	54
V.6.- Cáncer de mama .....	60
V.7.- Cáncer de ovario .....	72
V.8.- Cáncer de páncreas .....	78
V.9.- Cáncer de próstata .....	83
V.10.- Cáncer de pulmón microcítico .....	87
V.11.- Cáncer de pulmón no microcítico .....	93
V.12.- Cáncer de riñón .....	101
V.13.- Cáncer trofoblástico gestacional .....	105
V.14.- Cáncer urotelial superficial .....	109
V.15.- Cáncer urotelial infiltrante .....	113
V.16.- Cáncer de vulva .....	118
V.17.- Hepatocarcinoma .....	122
V.18.- Leucemia linfática crónica .....	126
V.19.- Leucemia mieloide aguda .....	132
V.20.- Leucemia mieloide crónica .....	139
V.21.- Linfoma de Hodgkin .....	143

V.22.- Linfomas no Hodgkin .....	149
V.23.- Melanoma maligno .....	162
V.24.- Mieloma múltiple .....	166
V.25.- Sarcoma de Kaposi .....	172
V.26.- Sarcomas excepto Kaposi .....	176
V.27.- Tumores cerebrales .....	181
V.28.- Tumores germinales .....	185
VI.- DISCUSIÓN .....	189
VII.- CONCLUSIONES .....	219
VIII.- REFERENCIAS .....	221
IX.- FUENTES Y BIBLIOGRAFÍA .....	239
IX.1.- Fuentes .....	240
IX.1.1- Documentales .....	240
IX.1.2- Impresas .....	240
IX.1.2.1.- Publicaciones periódicas oficiales .....	240
IX.1.2.2.- Otras .....	240
IX.1.3.- Informáticas .....	241
IX.1.3.1.- Bases de datos .....	241
IX.1.3.2.- Páginas Web .....	241
IX.2.- Bibliografía .....	242
IX.2.1.- Libros .....	242
IX.2.2.- Artículos de revistas .....	243
X.- ANEXO .....	263
X.1.- Evolución de la población en Centro y Arganzuela .....	264
X.2.- Pirámide de población del municipio de Madrid .....	265
X.3.- Pirámide de población del distrito Centro .....	266
X.4.- Pirámide de población del distrito de Arganzuela .....	267
X.5.- Glosario de medicamentos .....	268
X.5.1.- Antineoplásicos y año de autorización para la comercialización en España .....	268
X.5.2.- Antineoplásicos importados .....	269

## I.- ANTECEDENTES

El cáncer es una enfermedad tan antigua como la vida en nuestro planeta, el precio que paga la humanidad por su existencia<sup>1</sup>. La diversidad biológica actual es el resultado de la evolución de las especies que sólo fue posible gracias a la mutabilidad del código genético: una imperfección en la copia, en el mantenimiento y en la reparación del ADN; y esta cierta propensión al error es la que permite que una célula pueda adquirir la capacidad de proliferar incontroladamente y de invadir otras partes del organismo generando metástasis. Hay manifestaciones cancerosas en fósiles muy antiguos y el cáncer fue conocido en la Antigüedad. Aparece mencionado en los primeros escritos de la Historia, como el papiro de Ebers y el Ramayana de los Vedas. Ya Hipócrates, en el siglo V a.C., describió varios tipos de cánceres a los que denominó carcinomas (*χαρχίωμα*), y las representaciones en pintura y escultura de tumores malignos son conocidas desde antiguo. Sólo una expectativa vital limitada hizo que su incidencia fuese relativamente escasa. A medida que aumentó la esperanza de vida a lo largo del siglo XX, el cáncer, que está relacionado con el envejecimiento de la población, fue aumentando su incidencia hasta convertirse en la actualidad en la segunda causa de muerte de la población española y para el siglo XXI la Unión Europea en su programa Europa Contra el Cáncer considera que dos de cada tres europeos van a padecer cáncer<sup>2</sup>.

En España, los últimos datos disponibles del Instituto Nacional de Estadística<sup>3</sup> del año 2001 indicaban que sobre un total de 360.131 defunciones (189.714 varones y 170.417 mujeres) el cáncer fue la segunda causa de muerte con 97.714 defunciones (27,1%) después de las enfermedades cardiovasculares (34,5%). El cáncer responsable del mayor número de fallecimientos fue el de bronquios y pulmón con 18.190 defunciones, seguido del de colon con 9.119, del de estómago con 6.111 y el de mama en mujer con 5.914. En el varón, las principales causas de muerte por cánceres fueron el cáncer de bronquios y pulmón con 16.234 defunciones (el 8,6 % de todas las causas de muerte en varones), el de próstata con 5.659 muertes (3,0 %) y el de colon responsable del fallecimiento de 5.047 hombres (2,7%). En la mujer, el cáncer de mama fue el más significativo con 5.914 muertes (3,5 % de todas las causas de fallecimiento en mujeres) seguido del de colon con 4.072 (2,4%), del cáncer de estómago con 2.349 (1,4%) y del cáncer de bronquios y pulmón, que con 1.956 defunciones (1,2%) ocupa ya el cuarto lugar. En la Comunidad Autónoma de Madrid la mayor incidencia correspondió al cáncer de bronquios y pulmón con 40,24 defunciones por 100.000 habitantes seguido

del de colon con 20,13, el de mama en mujer con 13,66, el de estómago con 13,59 y el de próstata con 10,77 fallecimientos por cada 100.000 habitantes.

A pesar de estas cifras, los conocimientos acumulados por la Ciencia durante los últimos 25 años, desde que en 1980 se aisló el primer oncogén, son esperanzadores y nos han permitido entender qué es el cáncer: una acumulación de errores en el complejo sistema que las células tienen para regular su proliferación. Y estos conocimientos han empezado a dar resultados en una nueva generación de medicamentos diseñados para interferir específicamente en los mecanismos moleculares necesarios para formar un tumor con la esperanza de, si no es posible curar el cáncer, poder convertirlo en una enfermedad crónica de manera similar a como las nuevas generaciones de antirretrovirales han conseguido con el síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA).

Cuando un receptor de membrana de la célula está alterado y funciona autónomamente, sin señales externas, se activa la proliferación celular. Anticuerpos monoclonales como Cetuximab que interacciona, al igual que los inhibidores de la tirosina-kinasa, sobre el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF o erbB-1) presente particularmente en los cánceres de colon y recto, pulmón y cabeza y cuello; o Trastuzumab, que actúa sobre el receptor HER-2/neu (o erbB-2) sobreexpresado en un 20-30% de tumores de mama, son dos ejemplos de antineoplásicos selectivos.

Otros anticuerpos monoclonales no son específicos para receptores que se encuentran sobreexpresados en células tumorales, afectando también a células sanas, pero si no afectan a la células madre es posible una recuperación del organismo como sucede en los tumores hematopoyéticos con Rituximab (anti CD20) utilizado en linfomas no Hodgkin de células B, Gemtuzumab ozogamicin (anti CD33) en la leucemia mieloide aguda y Alemtuzumab (anti CD52) en la leucemia linfocítica crónica.

La inactivación del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) que provoca el anticuerpo monoclonal Bevacizumab, inhibiendo la angiogénesis y deteniendo la migración y proliferación de las células endoteliales y la permeabilidad vascular, en el cáncer de colon y recto y en otros tumores sólidos como los de mama, riñón, páncreas, hígado y pulmón no microcítico, es otro ejemplo de acción selectiva.

La inhibición de los proteosomas, enzimas responsables de la degradación proteica, que provoca Bortezomib en el mieloma múltiple conduce a un estado de estabilización celular que induce la apoptosis o muerte celular.

La comprensión de los oncogenes, activados en algunos tumores, y de los genes supresores, inactivados en otros, permitirá el desarrollo de nuevos medicamentos.

## II.- CÁNCER Y ATENCIÓN FARMACÉUTICA

En los últimos años la Farmacia Hospitalaria ha experimentado un desarrollo en el Sistema Nacional de Salud orientado no sólo al medicamento y su uso en la enfermedad, sino también hacia el paciente; incorporándose al equipo asistencial para aumentar la seguridad y resultados de la terapéutica y, en definitiva, aumentar su calidad de vida<sup>4</sup>.

La disponibilidad de más medicamentos y los avances en los métodos de diagnóstico han hecho que la farmacoterapia del cáncer haya experimentado un notable cambio en la última década. Además, la escalada de costes que han supuesto las últimas generaciones de citostáticos hace que el análisis farmacoeconómico con conceptos como coste-efectividad, calidad de vida y supervivencia ajustada a la calidad de vida sean habituales en todos los estudios clínicos con antineoplásicos<sup>5</sup>.

La complejidad de los esquemas de tratamiento, la necesidad de individualizar las dosis a cada paciente, los efectos adversos y las condiciones de administración han determinado que el área de Onco-Hematología sea una de las más complicadas y relevantes dentro de la actividad diaria de los servicios de farmacia hospitalarios, hasta el punto de que en los EE.UU. el Board of Pharmaceutical Specialties (BPS), con el respaldo de la American Pharmaceutical Association<sup>6</sup>, estableció como una de sus especialidades la de Farmacia Oncológica, con programa de formación desde el año 1996 y con los primeros farmacéuticos acreditados desde 1998.

### II.1.- NORMATIVA LEGAL

La experiencia con los medicamentos antineoplásicos ha demostrado que la exposición a éstos puede producir efectos teratogénicos, carcinogénicos o ambos. Por otra parte, el contacto directo o la inhalación durante la preparación de estos medicamentos puede producir mareos, náuseas, dolores de cabeza y dermatitis; es necesario, por tanto, adoptar medidas de seguridad a fin de proteger al personal sanitario de los riesgos potenciales. En 1985 la Sociedad Americana de Farmacéuticos de Hospital publicó una guía para el manejo de los medicamentos citotóxicos<sup>7</sup> y en 1986 la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria elaboró un informe sobre el manejo de los medicamentos citostáticos<sup>8</sup>.

Para evitar los riesgos potenciales de su manipulación reiterada y su eventual exposición accidental la Comunidad de Madrid, mediante la Orden de 22 de abril de 1992, reguló las normas de funcionamiento y requisitos de los Centros, Servicios y Establecimientos que manejan medicamentos citotóxicos<sup>9,10</sup>, reconociendo la función

clínica del farmacéutico de hospital como responsable del control de estos medicamentos a nivel hospitalario<sup>11</sup>. La entrada definitiva en vigor de esta Orden, en mayo de 1993<sup>12</sup>, dio el impulso definitivo a la creación de unidades de preparación de medicamentos citotóxicos en los Servicios de Farmacia de aquellos hospitales que todavía no contaban con ellas y a la consolidación de las unidades existentes.

Posteriormente, en 1994, la Comunidad de Madrid ante el vacío legal que representaba entonces la Ley 42/1975 de 18 de noviembre sobre Desechos y Residuos Sólidos Urbanos, reguló mediante el Decreto 61/1994<sup>13</sup> la gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos; definiendo a estos últimos como compuestos por restos de medicamentos citotóxicos y de todo material que haya estado en contacto con ellos y que presentan riesgos carcinogénicos, mutagénicos y teratogénicos. Por último, el Decreto 83/1999<sup>14</sup> de la Comunidad de Madrid, que desarrollaría la nueva Ley 10/1998 de Residuos de 21 de abril, sustituyó al decreto del año 94 para adaptar la política de residuos a la imperante en la Unión Europea<sup>15</sup>.

Asimismo, entre las funciones a desarrollar por los Servicios de Farmacia de los hospitales por la Ley de Ordenación y Atención Farmacéutica<sup>16</sup> de 1998 de la Comunidad de Madrid, que desarrolla la Ley del Medicamento de 1990<sup>17</sup>, se encuentra el establecimiento de un sistema para conocer el tratamiento con medicamentos de cada uno de los pacientes hospitalizados, o que se encuentren bajo la responsabilidad del Hospital, con objeto de incorporar la atención farmacéutica a los pacientes.

Recientemente, el Ministerio de Sanidad y Consumo reguló las actividades de las distintas Unidades Asistenciales de los Centros Sanitarios mediante el Real Decreto 1227/2003 de 10 de octubre, que desarrolla la Ley 16/2003 de Cohesión y Calidad del Sistema Nacional de Salud de 28 de mayo, por las que se establecen las bases para la Autorización de Centros, Servicios y Establecimientos Sanitarios<sup>18</sup> y en el que se definen las funciones de las distintas Unidades Asistenciales de los Centros Sanitarios, entre ellas: la de Oncología (U.19) como responsable de realizar el estudio, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con neoplasias, la de Hematología Clínica (U.79) como responsable de realizar el estudio, diagnóstico y tratamiento de pacientes afectados de patología relacionada con la sangre y los órganos hematopoyéticos y la de Farmacia (U.83) como responsable de la selección, adquisición, conservación, dispensación, preparación, seguimiento e información sobre los medicamentos a utilizar en el centro y aquellos que requieren una especial vigilancia, supervisión y control del equipo multidisciplinar de salud.

Además, con el fin de reducir las inequidades, elevar la calidad de la atención y aumentar la información sobre el Cáncer el Ministerio de Sanidad y Consumo estableció, por la Orden SCO/1225/2003 de 8 de mayo, las directrices para la elaboración del Plan Integral del Cáncer<sup>19</sup> con los objetivos de disminuir las variaciones injustificadas en el acceso a los servicios preventivos y a los servicios clínicos de calidad; reducir las inequidades ante el riesgo de padecer la enfermedad; mejorar la información a pacientes, familiares, profesionales, gerentes y responsables políticos; lograr una mejor atención a los pacientes con cáncer; fortalecer los sistemas de vigilancia y de información sobre el cáncer; rehabilitar y reinserir socialmente a quienes ya han desarrollado la enfermedad y, cuando sea el caso, paliar los sufrimientos de quienes lo han desarrollado; y fomentar la investigación básica, aplicada y operativa para aumentar las oportunidades de evitar el cáncer y de tratar, rehabilitar y cuidar a quienes lo padecen.

Igualmente, el Tratado Constitutivo de la Unión Europea<sup>20</sup> establece en su artículo 152 que las políticas y acciones de la Comunidad garantizarán un alto nivel de protección de la salud humana para lo que se tomarán medidas de fomento destinadas a protegerla y mejorarla. Por eso, la lucha contra el cáncer ha tenido un carácter prioritario en el ámbito de acción de la salud pública establecido por la Unión Europea. Ya en 1990 la Unión Europea adoptó un plan de acción cuatrienal (1990-1994) en el marco del Programa “Europa contra el cáncer”<sup>21</sup>. Por ser el cáncer una enfermedad cuya etiología no se conoce en su totalidad y haber evidencias de su relación con factores medio-ambientales la Unión Europea estableció en 1994 un Plan de Acción de Lucha Contra el Cáncer<sup>22</sup>. Por otra parte, el Comité de las Regiones recomendó en el año 2001 que para alcanzar ese objetivo era necesario estudiar la inversión en salud en Europa y en consecuencia la necesidad de analizar el coste socio-económico de la falta de salud<sup>23</sup>.

**II.2.- CÁNCER**

A pesar del conocimiento desde antiguo de la existencia de esta enfermedad, sólo recientemente hemos empezado a comprender su naturaleza. Un cáncer está formado por células del organismo que funcionan de forma anómala y en la que los procesos fisiológicos que tienen lugar en las células normales están fuera de control. Ello es consecuencia de dos procesos: el aumento de la proliferación de un grupo de células, dando lugar al tumor o neoplasia, y la posterior adquisición de estas células de la capacidad de invadir otros tejidos u órganos. Si sólo se da el primer proceso hablamos de un tumor benigno, cuya curación completa por extirpación quirúrgica no suele ser problema. Si las células de un tumor son capaces de invadir los tejidos circundantes o los distantes, a través del torrente sanguíneo o linfático formando metástasis, hablamos de un tumor maligno o cáncer. Existen 200 tipos de células en el organismo y todas potencialmente pueden originar un tumor, si bien el 90% de los tumores son carcinomas, generados por células epiteliales. Los otros tipos mayoritarios de cánceres son los sarcomas, derivados de células del tejido conectivo o muscular, las leucemias, linfomas y mielomas, originados por células sanguíneas, y los neuroblastomas y gliomas, derivados de células del tejido nervioso

En un adulto hay cerca de mil billones de células, de las que se duplican diariamente entre 0,1-1 billón para cubrir las necesidades del organismo, sólo para mantener la cantidad de eritrocitos son necesarias 2,5 millones de divisiones celulares por segundo. Esto hace entre 27.000-29.000 billones de divisiones celulares a lo largo de la vida de un individuo, asignando una incidencia de cáncer a una de cada tres personas la probabilidad de desarrollar un cáncer es de una de cada 70.000-80.000 billones de divisiones celulares<sup>24</sup>.

El cáncer es siempre una enfermedad genética debido a la acumulación de varios errores, mutaciones, en el ADN. La probabilidad de desarrollar un cáncer depende de tres circunstancias<sup>25</sup>: a) de la constitución genética: algunas mutaciones se heredan y ello explica el que unas personas sean más susceptibles que otras a desarrollar un tumor, b) de las condiciones ambientales en las que desarrolla su vida: algunas mutaciones son provocadas por agentes biológicos (virus, parásitos), químicos (tabaco, alcohol, dieta, sustancias carcinogénicas) y físicos (radiaciones) y c) del azar: entre una mutación y la siguiente pueden pasar años o décadas.

El 99,99 por ciento de las mutaciones que se producen son reparadas, todos los seres humanos tienen pequeños tumores que no se desarrollan; pero en las personas ancianas, al vivir más, tienen más alteraciones genéticas que ocurren con el paso del tiempo, y a ello, hay que añadir un aumento de susceptibilidad a los agentes carcinogénicos por los cambios que ocurren en el organismo durante el envejecimiento: inestabilidad genética, disminución de los mecanismos reparadores del ADN, inmunosupresión, etc<sup>26</sup>.

#### A) Proliferación.

Todas las células de un tumor derivan de una sola célula, los tumores son monoclonales, la posibilidad de que provengan de varias células, policlonales, se ha descartado analizando los marcadores genéticos de las células tumorales. Este hecho implica que la alteración se tiene que transmitir de la célula cancerosa inicial a sus células descendientes, existiendo dos posibilidades: por una mutación o cambio genético en la secuencia del ADN o por un cambio epigenético o alteración en el modo en que se expresan los genes. La evidencia de que las células cancerosas siempre dan lugar a células cancerosas, y nunca a células normales, indica que la mayoría de los cánceres son consecuencia de cambios o mutaciones en el ADN.

Las mutaciones causantes de un cáncer tienen lugar en tres tipos de genes: los proto-oncogenes, los genes supresores de tumores y los genes de reparación del ADN. Los proto-oncogenes son los genes encargados de dar lugar a las proteínas que favorecen la división celular, mientras que los genes supresores originan proteínas que frenan este proceso. La velocidad de crecimiento de una célula es el resultado de la acción simultánea de ambos tipos de genes. Una mutación en un proto-oncogén (como en los genes ras, erb-B o RASK) que da como resultado una producción excesiva o anormal de proteínas; o una mutación en un gen supresor<sup>27</sup> (como en los genes p53, BRCA1, BRCA2) con una limitada, anormal o nula expresión, puede dar lugar a un crecimiento celular descontrolado. Los genes de reparación del ADN son los encargados de reparar los errores producidos en la incorporación de nucleótidos durante la replicación del ADN, y de reparar las alteraciones inducidas en el ADN por radiaciones y agentes químicos. Una mutación en un gen de reparación del ADN conduce a la aparición de mutaciones en el genoma, que tendrán efectos cancerígenos cuando afecten a proto-oncogenes o a genes supresores de tumores.

**B) Invasibilidad.**

Para la diseminación de las células tumorales son necesarios tres procesos: el primero de ellos es la reducción de la adhesividad para separarse de las células vecinas a las que generalmente están unidas mediante una disminución de la expresión y/o alteración de su función de las proteínas encargadas de la adhesión intercelular. La segunda etapa es la degradación de la matriz extracelular como consecuencia de un incremento de la expresión y secreción de proteasas y de la disminución de la producción de los inhibidores de estas proteasas. La expresión de las proteasas está inducida por factores de crecimiento, citokinas y varios oncogenes. La última etapa es la movilidad celular, tras despegarse de las células vecinas y degradar la matriz circundante las células tumorales pueden desplazarse y diseminarse. Algunos componentes de la matriz extracelular como la lamina, fibronectina y el colágeno tipo IV estimulan la motilidad direccional o quimiotaxis.

**C) Metástasis.**

Para dar lugar a una metástasis las células tumorales tienen que acceder a la circulación sanguínea o linfática, bien por la llegada a los vasos situados en las inmediaciones, o bien, más frecuentemente, por la inducción de la formación de nuevos vasos sanguíneos o angiogénesis<sup>28</sup>. Sin la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los ya preexistentes no sólo no pueden diseminarse las células tumorales, sino que mueren por deficiencia de nutrientes y oxígeno. Una vez que las células tumorales han conseguido alcanzar la circulación sanguínea o linfática deben de hacer frente al probable ataque del sistema inmune, después deben adherirse a la pared de los vasos, y por último, extravasarse, quedando establecidas como una colonia tumoral que iniciará otro proceso de angiogénesis para asegurar su crecimiento. Es conocida la tendencia que cada tipo de tumor tiene a formar metástasis en órganos específicos, existen dos hipótesis para explicarlo: la primera predice la existencia de receptores y señales en los tejidos a colonizar; la segunda hipótesis propone que la preferencia del tejido a colonizar depende del número de células tumorales que llegan a través de la circulación. Probablemente ambas hipótesis no sean excluyentes. En todo caso, el establecimiento de una célula tumoral o de un grupo de ellas no implica necesariamente que se vaya a desarrollar una metástasis, pueden quedar latentes durante un tiempo debido a la ausencia de señales adecuadas, durante el cual pueden ser destruidas por diversos mecanismos inmunológicos, o incluso, entrar en apoptosis. Es su capacidad proliferativa

e invasiva, la composición de la matriz extracelular y la respuesta a los factores de crecimiento y a los factores angiogénicos tisulares los que determinan la formación de metástasis.

### II.3.- CICLO CELULAR

El ciclo celular<sup>29</sup>, por el que una célula da lugar a otras dos, generalmente dura 24 horas y consta de cuatro fases: G<sub>1</sub>, S, G<sub>2</sub> y M.

La fase G<sub>1</sub> es el periodo de 6 a 12 horas que sigue a una división celular previa a la síntesis o replicación de ADN. Durante esta fase, la célula dobla de tamaño y su masa debido a la síntesis de todos sus componentes. Si la célula detiene su proceso de división y, permanece durante días, meses o años en estado de reposo sin aumento de masa, la fase se denomina G<sub>0</sub>. La fase S, de síntesis de ADN, corresponde al tiempo de 6-8 horas durante el cual se replica el ADN. Cada cromosoma pasa a tener dos cromátidas, dos moléculas de ADN de cadena doble, que son copia la una de la otra. La fase G<sub>2</sub> es el periodo comprendido entre la finalización de la duplicación del ADN y la escisión en dos células hijas. La fase final es la M, mitosis, por la cual la célula se divide en dos células hijas. Durante la primera fase de la mitosis, la profase, desaparece la membrana celular. A continuación, en la metafase, los cromosomas se unen a los microtúbulos en la zona media celular formando la placa ecuatorial. En la siguiente fase, la anafase, las cromátidas hermanas se separan desplazándose cada una hacia un polo de la célula. En la telofase, las cromátidas se encuentran en los polos de la célula y la célula puede escindir-se, citocinesis, por la zona ecuatorial dando lugar a dos células hijas.

Los medicamentos citotóxicos afectan a todas las células del organismo, incluido las sanas, y esa falta de selectividad es la responsable de sus efectos adversos y de las limitaciones en su uso. Pueden actuar en fases específicas del ciclo celular, los denominados antineoplásicos específicos de fase, o actuar en cualquier fase del ciclo celular, los antineoplásicos no específicos de fase<sup>30</sup>. Los primeros por ello son más activos en tumores en crecimiento que en neoplasias con bajo índice proliferativo.

\* *Antineoplásicos específicos de fase:*

- Actúan sobre la fase G1: Corticoides, L-Asparaginasa.
- Actúan sobre la fase S: Metotrexato, Gemcitabina, Capecitabina, Fludarabina, 5-Fluorouracilo, Citarabina, Cladribina, Pentostatina, Carmustina, Tioguanina, Hidroxiurea, Procarbacin, Raltitrexed, 6-Mercaptopurina.
- Actúan sobre la fase G2: Bleomicina, Etopósido, Tenipósido, Irinotecán, Topotecán.
- Actúan sobre la fase M: Vincristina, Vindesina, Vinorelbina, Paclitaxel, Docetaxel.

\* *Antineoplásicos no específicos de fase:*

- Agentes Alquilantes:

Mostazas nitrogenadas: Ciclofosfamida, Ifosfamida, Clorambucilo, Mecloretamina, Melfalán, Trofosfamida

Nitrosoureas: Carmustina, Lomustina, Estramustina.

Etilenoiminas: Tiotepa.

Alquilsulfonatos: Busulfán.

Triazenos: Dacarbazina, Procarbazona; Temozolamida.

- Complejos de Platino: Cisplatino, Carboplatino, Oxaliplatino.
- Antibióticos Citostáticos: Doxorubicina, Epirubicina, Amsacrina, Idarubicina, Mitoxantrona, Daunorubicina, Actinomicina D, Mitomicina C.

\* *Moduladores de la respuesta biológica:* un nuevo grupo de antineoplásicos que por su mayor selectividad, eficacia y seguridad, y a la espera de una futura Terapia Génica todavía en fase experimental, constituyen el inmediato y esperanzador presente en el tratamiento del cáncer: Interferones; Interleukinas; inhibidores de la tirosina-kinasa (Imatinib y Gefitinib); anticuerpos monoclonales humanizados recientemente introducidos en la terapéutica como Alemtuzumab que actúa sobre el antígeno CD52, Rituximab que actúa sobre el antígeno CD20, Trastuzumab que actúa sobre el receptor HER2/neu; y otros fármacos que ya se encuentran registrados en otros países y van a ser próximamente comercializados en España (Gemtuzumab anti-CD33, Cetuximab anti-receptor del factor de crecimiento epitelial, Bevacizumab anti-factor del crecimiento del endotelio vascular, y los potenciadores de la apoptosis celular como Bortezomib que actúa inhibiendo los proteosomas y como Oblimersen que bloquea el ARN mensajero).

**II.4.- TRATAMIENTO**

El tratamiento del cáncer es una disciplina multidisciplinar ante la dificultad de eliminar todas las células cancerosas puesto que una única célula puede dar lugar a un nuevo tumor. El mejor tratamiento, en tumores sólidos, es la cirugía, con curaciones en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores primarios. La existencia de micrometástasis en ese otro 50% de pacientes explica la importancia de la detección precoz del cáncer y la necesidad de complementar la cirugía con otras terapias como la radioterapia, la quimioterapia y la hormonoterapia. La cirugía tiene también finalidad curativa en la eliminación de metástasis aisladas, preventiva en la extirpación de lesiones premalignas, sirve para establecer el diagnóstico y estadiaje del tumor y se utiliza con fines paliativos para mejorar la calidad de vida del paciente. La radioterapia mediante la irradiación de las células tumorales con rayos X, en aceleradores lineales, y rayos  $\gamma$ , en bombas de cobalto, daña de forma irreparable el ADN impidiendo a la célula reproducirse. Tiene una indicación preferente en tumores localizados y como único tratamiento en seminomas y determinados linfomas, habitualmente se combina con la cirugía y es utilizada en cuidados paliativos cuando el tumor está avanzado o diseminado. La hormonoterapia tiene utilidad en los cánceres que se desarrollan en tejidos hormonodependientes como los de mama, próstata y endometrio donde la estimulación hormonal incrementa la división y proliferación celular.

**II.5.- QUIMIOTERAPIA**

La quimioterapia es el principal tratamiento del cáncer cuando está diseminado, se utiliza como adyuvante a otros tipos de tratamiento en tumores localizados y es curativa en un reducido número de tumores. Comenzó a utilizarse en terapéutica a partir de la II Guerra Mundial después de la explosión de un barco aliado cargado con gas mostaza en el puerto italiano de Bari en el año 1943, como consecuencia de un bombardeo, en el que resultaron contaminados un gran número de marineros, algunos de los cuales murieron, desarrollando otros leucopenia; por lo que se pensó que sería interesante utilizar estos productos para tratar tumores hematológicos que se caracterizan por un exceso de leucocitos.

La quimioterapia atendiendo a su uso puede ser: a) Neoadyuvante, se administra antes de la cirugía y/o radioterapia, en tumores localmente avanzados y que no pueden ser curados sólo con cirugía y/o radioterapia, para tratar micrometástasis, convertir tumores irresecables en resecables y permitir la conservación de órganos. b) Adyuvante,

una vez que se ha realizado un tratamiento de cirugía y/o radioterapia para destruir células tumorales residuales y prevenir recidivas, y c) Inducción, cuando el cáncer está avanzado con el objetivo de prolongar la supervivencia y mejorar los síntomas; y que en el caso de enfermedades hematológicas es el tratamiento inicial que produce una remisión de la enfermedad al que continúa generalmente una terapia de post-remisión que puede incluir fases de consolidación, intensificación y mantenimiento.

Atendiendo a la respuesta, la quimioterapia puede ser: a) Completa, cuando desaparece toda la enfermedad maligna detectable. b) Parcial, cuando hay una reducción de al menos el 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones medibles, sin que aumente el tamaño de ninguna lesión ni aparezca ninguna lesión nueva. c) Estable, cuando no hay reducción de al menos el 50% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares ni aumento de al menos el 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de cualquier lesión medible, ni aparición de cualquier lesión nueva. d) Progresión, cuando hay un aumento de al menos el 25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de cualquier lesión medible o aparición de cualquier lesión nueva.

-Hay tumores avanzados que son curables con quimioterapia como: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, tricoleucemia, coriocarcinoma, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin de grado intermedio y alto (linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes, linfoma mixto folicular), rhabdomyosarcoma embrional, neuroblastoma, neuroepitelioma periférico, cáncer de testículo y cáncer microcítico de pulmón en estadio limitado y tumor de Wilms.

-Hay tumores en que la quimioterapia adyuvante tiene propósito curativo: cáncer de mama, cáncer colorrectal, sarcoma de Ewing, tumor de Wilms, osteosarcoma y cáncer de ovario.

- Tumores en que la terapia neoadyuvante tiene una potencial intención curativa: sarcoma de tejidos blandos, cáncer anal, cáncer de mama (localmente avanzado), cáncer esofágico, cáncer de cervix, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón no microcítico (estadio IIIa), osteosarcoma, y cáncer de vejiga.

- Tumores en que la quimioterapia puede prolongar la supervivencia o tiene intención paliativa: cáncer de vejiga, leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, carcinoma gástrico, cáncer de cervix, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de cabeza y cuello, osteosarcoma, cáncer de páncreas, cáncer de endometrio, cáncer adrenocortical,

meduloblastoma, cáncer de próstata, insulinoma, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón no microcítico y melanoma.

Atendiendo a su mecanismo de acción los antineoplásicos se clasifican en:

*A) Antimetabolitos.*

- Análogos de pirimidinas: Capecitabina, Citarabina, 5-Fluorouracilo, Gemcitabina.
- Análogos de purinas: 6-Mercaptopurina, 6-Tioguanina, Cladribina, Fludarabina, Pentostatina.
- Análogos del ácido fólico: Metotrexato, Pemetrexed, Raltitrexed.
- Otros: Hidroxicarbamida.

*B) Alquilantes.*

- Derivados de las mostaza nitrogenada: Busulfán, Clorambucilo, Ciclofosfamida, Ifosfamida, Mecloretamina, Melfalán, Trofosfamida.
- Alquilsulfonatos: Busulfán.
- Etilenoiminas: Tiotepa.
- Nitrosoureas: Carmustina, Lomustina, Estreptozocina.
- Aziridinas: Tiotepa, Mitomicina C.
- Tetrazinas: Dacarbazina, Temozolamida.
- Otros: Estramustina, Procarbazina.

*C) Derivados del platino: Carboplatino, Cisplatino, Oxaliplatino.*

*D) Inhibidores de la topoisomerasa.*

- Antraciclinas: Daunorubicina, Daunorubicina liposomal, Doxorubicina, Doxorubicina liposomal, Idarubicina, Epirubicina.
- Antraquinonas: Mitoxantrona.
- Epipodofilotoxinas: Etopósido, Tenipósido.
- Camptotecinas: Topotecán, Irinotecán.
- Otros: Dactinomicina.

*E) Interaccionan con microtúbulos.*

- Alcaloides de la vinca: Vinblastina, Vincristina, Vindesina, Vinorelbina.
- Taxanos: Docetaxel, Paclitaxel.

*F) Modificadores de la respuesta biológica: Aldesleukina, Alemtuzumab, Bacillus Calmette-Guerin, Bevacizumab, Bortezomib, Cetuximab, Gefitinib, Gemtuzumab, Imatinib, Interferones, Oblimersen, Rituximab, Trastuzumab.*

*G) Otros: Bleomicina, L-Asparaginasa, Amsacrina, Trióxido de Arsénico.*

**II.6.-RESISTENCIAS**

El frecuente fracaso de la quimioterapia se debe, habitualmente, a la aparición de resistencias a los medicamentos antineoplásicos. Hay tumores quimiorresistentes que no responden o responde mal a los citostáticos como el cáncer de colon y recto, el renal, el melanoma y el de pulmón no microcítico, y hay otros, que si bien son quimiosensibles al principio, al cabo de un cierto tiempo, cuando aparecen recidivas o metástasis, no responden. Por eso, hablamos de dos tipos de resistencias: la intrínseca y la adquirida.

La inestabilidad genética inherente a las células tumorales hace que tengan un índice de mutaciones superior al de las células normales y estas mutaciones pueden hacer que haya células resistentes: con sobreproducción de los enzimas que destruyen los medicamentos o de los sistemas activos de transporte de medicamentos al exterior, con defectos en los mecanismos de transporte al interior de los medicamentos o con defectos en los mecanismos de activación enzimáticos de los medicamentos.

El principal mecanismo de resistencia es la sobreexpresión de un gen que codifica la proteína P-GP (glicoproteína de permeabilidad) que permite la expulsión de los citostáticos al exterior celular. Esta resistencia es cruzada, multirresistente, entre varias familias de antineoplásicos como los inhibidores de la topoisomerasa I (Irinotecán y Topotecán), de la topoisomerasa II (Antraciclinas y Epidofilotoxinas) y de los que actúan sobre los microtúbulos (Alcaloides de la Vinca, Taxanos). No es extraño, por tanto, que un único medicamento antitumoral no pueda eliminar todas las células cancerígenas. Un cáncer puede parecer haber respondido clínicamente a la quimioterapia pero millones de sus células han podido sobrevivir.

**II.7.- TERAPIAS DE COMBINACIÓN**

La combinación de varios medicamentos con distintos mecanismos de acción, con actividad antitumoral demostrada y sin toxicidades solapadas, permite disminuir la aparición de resistencias y eliminar a un mayor número de células cancerosas. Es la estrategia seguida en el tratamiento de la mayoría de los tumores pero presenta inconvenientes como: la complejidad en la administración por las interacciones que se producen, la necesidad de seguir un horario estricto y el aumento de las complicaciones asociadas a la quimioterapia al sumarse efectos adversos como el potencial emético y mielosupresivo.

### III.- OBJETIVOS

La finalidad que se pretende en este estudio consiste en el análisis de los tratamientos aplicados con quimioterapia parenteral a 3.403 pacientes oncohematológicos en la Fundación Jiménez Díaz (Clínica de la Concepción) durante la década comprendida entre los años 1994 y 2003 con el fin de alcanzar los siguientes objetivos:

1°. Conocer las categorías de tumores que son tratados con quimioterapia en el hospital y su incidencia atendiendo a la edad y al sexo.

2°. Conocer cuales son los esquemas de tratamiento de quimioterapia y en qué líneas son utilizados.

3°. Conocer la duración media de los tratamientos, el número de dosis de medicamentos antineoplásicos y la media de ciclos de quimioterapia por esquema.

4°. Detectar variaciones en la incidencia de los tratamientos oncológicos en el hospital debidas al sexo o a la edad a lo largo del periodo del estudio.

5ª Analizar el coste de la quimioterapia oncológica parenteral con respecto al gasto total de medicamentos del hospital.

6°. Evaluar la terapéutica hospitalaria del cáncer en el periodo estudiado.

## IV.- METODOLOGÍA

El estudio se llevó a cabo analizando los tratamientos parenterales de quimioterapia contra el cáncer correspondientes a 3.403 pacientes tratados durante un periodo de diez años, desde 1994 hasta el 2003, en la Fundación Jiménez Díaz (Clínica de la Concepción). La Clínica de la Concepción es un hospital de tercer nivel asistencial, con un aforo de 600 camas, encargado de la asistencia hospitalaria pública a una población cercana, en el año 2003, a los 300.000 habitantes (135.709 hombres y 154.601 mujeres) de los distritos madrileños de Centro (perteneciente al área sanitaria 7) y Arganzuela (perteneciente al área sanitaria 11) mediante un concierto para la prestación sanitaria con el Servicio Madrileño de Salud (SERMAS) y, que también atiende a pacientes privados y públicos derivados de otras áreas sanitarias y otros servicios autonómicos de salud, aunque en menor proporción.

Para conocer los datos demográficos en ambos distritos durante este periodo, número de habitantes y porcentajes de población según edades, se consultaron los censos y padrones de población proporcionados por el Negociado de Difusión del Departamento de Estadística del Ayuntamiento de Madrid y poder comparar así la evolución de los habitantes atendidos con el grupo de población tratada con quimioterapia contra el cáncer en el hospital.

Para realizar el estudio se tomaron los datos correspondientes a los tratamientos de quimioterapia preparados por la Unidad Centralizada de Reconstitución de Medicamentos Citotóxicos situada en el Servicio de Farmacia y que, desde el año 1993, prepara todos los tratamientos quimioterápicos con medicamentos citotóxicos de los pacientes del Hospital de Día de Onco-Hematología y de las Unidades de Hospitalización y, desde 1997, de los pacientes del Hospital de Día de Urología.

Las órdenes médicas de preparación de quimioterapia parenteral al llegar al Servicio de Farmacia fueron registradas informáticamente para: conocer el perfil farmacoterapéutico de los pacientes, conocer los costes, realizar los cálculos de reconstitución y dilución de cada medicamento, imprimir la hoja de preparación del tratamiento y las etiquetas con los datos de cada paciente y de cada medicamento con sus condiciones de administración, conservación y caducidad. Desde el año 1993 hasta 1999 los datos se registraron en el programa informático Citos<sup>®</sup> y, desde el año 2000 hasta el 2004, en el programa informático Oncofarm<sup>®</sup>, lo que nos permitió conocer el perfil farmacoterapéutico de los pacientes oncohematológicos: edad, sexo, servicio clínico responsable, diagnóstico, esquema de tratamiento, línea de tratamiento, dosis utilizadas de cada medicamento, fechas de administración de la quimioterapia e

incidencias. También nos permitió conocer los costes de los medicamentos citostáticos utilizados en cada paciente, ya sean de cada antineoplásico de manera individualizada, de cada ciclo de administración de quimioterapia o del coste del tratamiento completo.

Se analizaron también los datos proporcionados por el sistema informático centralizado del Hospital SMS<sup>®</sup> al alta de los pacientes, tanto de las Unidades de Hospitalización como del Hospital de Día de Onco-Hematología, y poder comprobar la coincidencia del diagnóstico codificado en el Hospital con el del programa informático del Servicio de Farmacia y detectar así posibles errores en los registros de datos. En el sistema informático del Hospital aparece reflejado el código numérico del diagnóstico y la descripción del diagnóstico según la Clasificación Internacional de Enfermedades novena revisión clínica (CIE-9-MC), tanto para el diagnóstico principal como para los secundarios, si los hubiere.

Se excluyeron de este estudio los pacientes pediátricos por ser su número escaso, por la heterogeneidad de sus diagnósticos y por ser derivados para su tratamiento, a partir del año 2001, a otros centros hospitalarios. Tampoco se incluyeron los pacientes adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda por estar sus tratamientos muy individualizados.

Existen varias clasificaciones para las enfermedades oncológicas que codifican los tumores por su morfología y origen, siendo la CIE-10<sup>31</sup> y la ICD-O<sup>32</sup> de la Organización Mundial de la Salud, junto con la CIE-O<sup>33</sup> de la Organización Panamericana de la Salud las más difundidas a nivel internacional. Para nuestro estudio nos basamos en la clasificación para el cáncer en adultos utilizada por el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU<sup>34</sup>., que agrupa los procesos oncológicos atendiendo a la localización y a las opciones de tratamiento, por ser la que más se ajusta a la realidad clínica hospitalaria. De acuerdo a ella los pacientes fueron asignados a las siguientes categorías de tumores:

- Cáncer de cabeza y cuello
- Cáncer de cérvix uterino
- Cáncer de colon y recto
- Cáncer de endometrio
- Cáncer gástrico
- Cáncer de mama
- Cáncer de ovario
- Cáncer de páncreas

- Cáncer de próstata
- Cáncer de pulmón microcítico
- Cáncer de pulmón no microcítico
- Cáncer de riñón
- Cáncer trofoblástico gestacional
- Cáncer urotelial superficial
- Cáncer urotelial infiltrante
- Cáncer de vulva
- Hepatocarcinoma
- Leucemia linfática crónica
- Leucemia mieloide aguda
- Leucemia mieloide crónica
- Linfoma de Hodgkin
- Linfomas no Hodgkin
- Melanoma maligno
- Mieloma múltiple
- Sarcoma de Kaposi
- Sarcomas excepto Kaposi.
- Tumores cerebrales
- Tumores germinales

#### IV.1.- BASE DE DATOS

Se creó una base de datos con la aplicación Excel<sup>®</sup> de veinticuatro campos, en la que se unificaron los datos proporcionados por los programas informáticos utilizados en la Unidad de Reconstitución de Medicamentos Citotóxicos del Servicio de Farmacia (Citos<sup>®</sup> y Oncofarm<sup>®</sup>) con los de la red central del Hospital (SMS<sup>®</sup>) y de la cual posteriormente se eliminaron los campos con el nombre y los apellidos de los pacientes para salvaguardar la protección de su identidad, de acuerdo con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, de modo que la información obtenida, en virtud de la confidencialidad, sólo se expresó numéricamente en nuestro estudio no pudiéndose asociar a un paciente identificado o identificable:

- Apellido primero del paciente.
- Apellido segundo del paciente.
- Nombre del paciente.

- Número de la historia clínica del paciente en el hospital.
- Sexo: Varón o Hembra.
- Fecha de nacimiento del paciente.
- Fecha de comienzo de la quimioterapia.
- Edad del paciente al comienzo del tratamiento con quimioterapia.
- Fecha de fin del tratamiento con quimioterapia.
- Duración del esquema de tratamiento con quimioterapia.
- Servicio Clínico del hospital responsable del tratamiento.
- Diagnóstico que consta en la hoja de prescripción del tratamiento que llega a Farmacia.
- Código numérico de la OMS del diagnóstico principal al alta realizado por el Servicio de Codificación.
- Diagnóstico principal al alta según la clasificación de la OMS.
- Código numérico de la OMS del segundo diagnóstico al alta realizado por el Servicio de Codificación.
- Segundo diagnóstico al alta según la clasificación de la OMS.
- Esquema de quimioterapia utilizado.
- Número de línea de tratamiento del esquema de quimioterapia.
- Número de ciclos de quimioterapia administrados en cada esquema de quimioterapia.
- Número de dosis de medicamentos citostáticos administrados en cada esquema de quimioterapia.
- Coste en pesetas de cada esquema de tratamiento con quimioterapia.
- Coste en euros de cada esquema de tratamiento con quimioterapia.
- Coste en pesetas de cada ciclo de tratamiento de quimioterapia.
- Coste en euros de ciclo de tratamiento de quimioterapia.

#### IV.2. HOJA DE CÁLCULO Y GRÁFICOS

Con la base de datos de la aplicación Excel<sup>®</sup> se diseñaron varias tablas en las que se agruparon todos los tratamientos de los pacientes por el diagnóstico, por el año de comienzo de la quimioterapia, por el esquema de quimioterapia utilizado, por la línea de tratamiento, por el sexo y por la edad.

Una vez realizadas las tablas se creó una hoja de cálculo para conocer:

- Número de pacientes por cada tipo de cáncer/año y la proporción de varones y mujeres.
- Número de pacientes por cada tipo de esquema de quimioterapia/año y la proporción de varones y mujeres.
- Media de edades de cada tipo de cáncer/año.
- Edad media de los pacientes al comenzar un tratamiento de cada tipo de cáncer/año.
- Intervalos de edad al comienzo de un tratamiento de cada tipo de cáncer/año.
- Media de duración, en días, de los esquemas de tratamiento utilizados para cada tipo de cáncer/año.
- Número medio de ciclos de tratamiento utilizados para cada tipo de cáncer/año.
- Número medio de preparaciones individualizadas de medicamentos citostáticos utilizados en cada tratamiento completo de quimioterapia para cada tipo de cáncer/año.
- Coste medio, en pesetas, de un esquema de tratamiento de quimioterapia para cada tipo de cáncer/año.
- Coste medio, en euros, de un esquema de tratamiento de quimioterapia para cada tipo de cáncer/año.
- Coste medio, en pesetas, de un ciclo de quimioterapia para cada tipo de cáncer/año.
- Coste medio, en euros, de un ciclo de quimioterapia para cada tipo de cáncer/año.
- Coste total anual, en pesetas, de cada tipo de cáncer.
- Coste total anual, en euros, de cada tipo de cáncer.

Con los resultados anteriores se crearon cuatro gráficos de cada tipo de cáncer:

- a) Número y sexo de los pacientes que cada año comienzan por primera vez un tratamiento de quimioterapia.
- b) Número de líneas de quimioterapia de los esquemas de tratamiento.
- c) Número medio de ciclos y número medio de dosis de fármacos de los esquemas de tratamiento de quimioterapia administrados cada año.
- d) Evolución anual del coste medio de los esquemas de tratamiento y del coste total de la quimioterapia hospitalaria de cada tipo de cáncer.

## V.- RESULTADOS

Los resultados obtenidos se agruparon según los distintos tipos de cáncer atendiendo a la clasificación establecida en la Metodología.

Al comienzo de cada tipo de cáncer hay una breve introducción<sup>35,36</sup>, con su etiología, sus opciones de tratamiento y el papel de la quimioterapia.

A) En la primera tabla los datos se expusieron cronológicamente para conocer su evolución, desde el año 1994 hasta el año 2003:

- Número total de esquemas de quimioterapia utilizados, número de esquemas utilizados en primera línea de tratamiento, número de esquemas utilizados en segunda línea de tratamiento, número de esquemas utilizados en tercera línea o más de tratamiento. Indicando el sexo de los pacientes tratados (V=Varon, H=Hembra).

- Edad media, en años, de los pacientes al comienzo de un esquema de quimioterapia.

- Intervalo de edad, en años, entre el paciente más joven y el paciente mayor de todos los pacientes tratados al comienzo de un esquema de quimioterapia.

- Duración media, en días, de los esquemas de quimioterapia.

- Número medio de ciclos de tratamiento por esquema de quimioterapia.

- Número medio de dosis de medicamentos por esquema de quimioterapia.

- Coste medio, en pesetas y en euros, de un esquema de tratamiento.

- Coste medio, en pesetas y en euros, de un ciclo de tratamiento.

- Coste total de la quimioterapia anual, en pesetas y en euros.

B) En el primer gráfico aparecen reflejados, para cada tipo de cáncer y cronológicamente, el número de pacientes, indicando el sexo, que reciben un tratamiento de quimioterapia por primera vez para cada tipo de tumor.

C) En el segundo gráfico aparecen reflejados, para cada tipo de cáncer y cronológicamente, el número de pacientes que ha recibido esquemas de quimioterapia en primera, segunda y tercera o más líneas de quimioterapia, además del número total de esquemas utilizados por año.

D) En el tercer gráfico aparecen reflejados, para cada tipo de cáncer y cronológicamente, el número medio de ciclos de quimioterapia que ha recibido un paciente por esquema de tratamiento y el número medio de dosis de medicamentos recibidos por esquema de quimioterapia.

E) En el cuarto gráfico aparecen reflejados, para cada tipo de cáncer y cronológicamente, el coste medio en euros por ciclo de quimioterapia y el coste total anual en euros de la quimioterapia de cada tumor.

F) Seguidamente nos ocupamos de los esquemas de quimioterapia pautados en cada tipo de cáncer, con la descripción de los medicamentos oncológicos parenterales usados en cada ciclo de tratamiento, las dosis más frecuentes a las que han sido utilizados, el tiempo de infusión, los días del ciclo en que fueron administrados, el número más habitual de ciclos de tratamiento por cada esquema y el intervalo, en días, entre los ciclos.

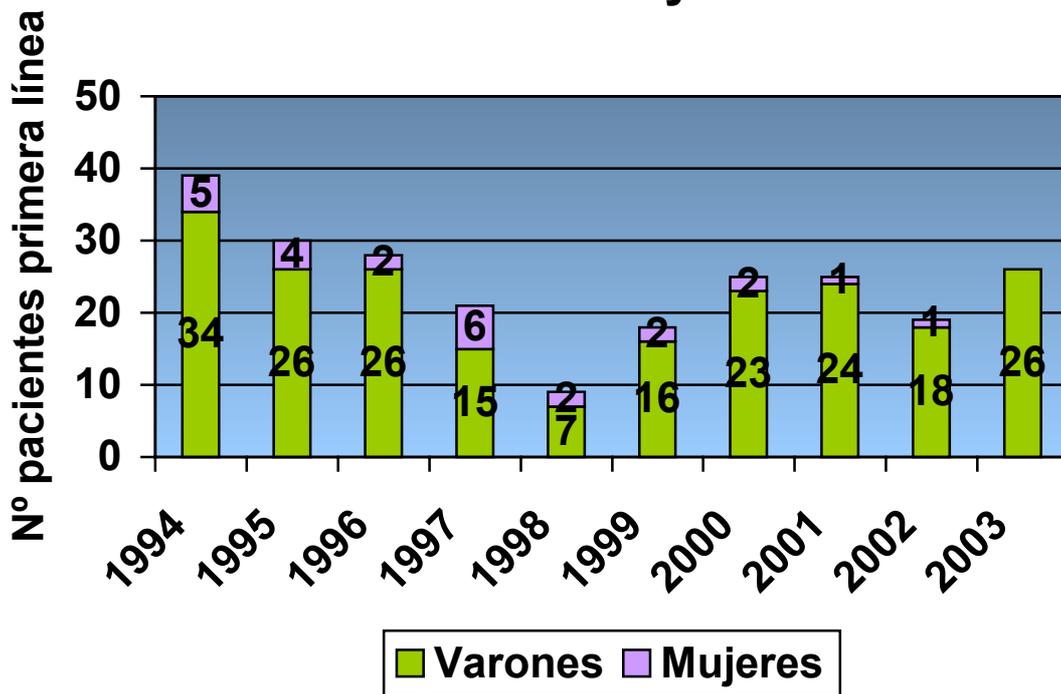
G) Para finalizar, se incluye una tabla que recoge los esquemas utilizados, la línea de tratamiento en que se aplicaron y el número de pacientes, indicando el sexo, en los que fueron utilizados.

## V.I- CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

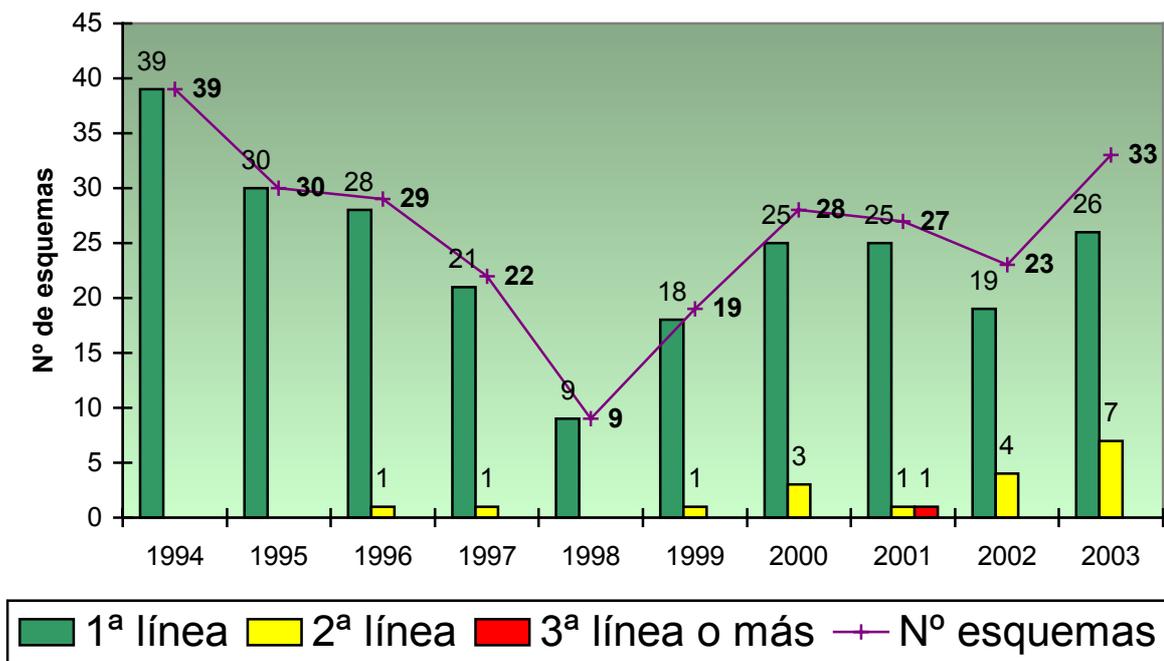
Engloba a los tumores de laringe, hipofaringe, nasofaringe, de la cavidad oral y de la orofaringe, de las glándulas salivares, de la cavidad nasal y senos paranasales, del conducto auditivo externo y del peñasco. La cirugía y/o la radioterapia son curativas en los estadios I (80%) y II (60%). La quimioterapia, basada siempre en los derivados del Platino, se utiliza de manera paliativa en casos de recidiva o metástasis, pero también se emplea para salvar la funcionalidad de órganos como la faringe. La quimioterapia asociada a la radioterapia potencia el efecto citotóxico de esta última, se utiliza en pacientes con enfermedad irrecusable aunque es necesario modificar las dosis en la mayoría de los tratamientos debido a su toxicidad. En su etiología los factores exógenos son los más importantes, hay una relación causal clara entre el consumo de tabaco y una elevada ingesta de alcohol en el cáncer de laringe<sup>37</sup>. El cáncer de nasofaringe se ha asociado al virus de Epstein-Barr (EBV)<sup>38</sup>.

C. DE CABEZA Y CUELLO	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia	39 (34v, 5h)	30 (26v,4h)	29 (27v, 2h)	22 (27v, 2h)	9 (7v, 2h)	19 (17v, 2h)	28 (26v, 2h)	27 (26v, 1h)	23 (22v,1h)	33 (33v,0h)
En 1ª línea quimioterapia	39 (34v, 5h)	30 (26v, 4h)	28 (26v, 2h)	21 (15v,6h)	9 (7v, 2h)	18 (16v, 2h)	25 (23v, 2h)	25 (24v,1h)	19 (18v,1h)	26 (26v,0h)
En 2ª línea quimioterapia	0	0	1 (1v, 0h)	1 (1v, 0h)	0	1 (1v, 0h)	3 (3v, 0h)	1 (1v, 0h)	4 (4v,0h)	7 (7v,0h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	0	1 (1v, 0h)	0	0
Edad media comienzo (años)	52	60	61	56	54	56	63	57	58	56
Intervalo edad (años)	25-75	16-78	44-78	26-72	47-70	46-69	38-74	38-72	48-76	32-76
Duración media esquema (días)	49	47	49	59	91	70	73	63	55	64
Nº medio ciclos por esquema	2,85	2,73	2,76	3,18	4,67	3,74	3,36	3,22	3,22	3,97
Nº medio dosis por esquema	42,85	40,43	40,14	41,45	58,44	39,37	24,89	29,48	17,78	13,15
Coste medio por esquema (pts)	68.041	69.760	83.789	96.880	137.597	111.424	253.687	156.965	115.669	283.759
Coste medio por ciclo (pts)	23.906	25.522	30.374	30.448	29.485	29.918	75.566	48.713	35.951	71.481
Coste total anual (pts)	2.653.599	2.092.800	2.429.881	2.131.360	1.238.373	2.117.056	7.103.236	4.238.055	2.660.387	9.364.047
Coste medio por esquema (€)	408,93	419,27	503,58	582,26	826,97	669,67	1.524,69	943,38	695,18	1.705,43
Coste medio por ciclo (€)	143,68	153,39	182,55	183,00	177,21	179,81	454,16	292,77	216,07	429,61
Coste total anual (€)	15.948,45	12.577,98	14.603,88	12.810	7.442,77	12.723,76	42.691,31	25.471,22	15.989,25	56.279,06

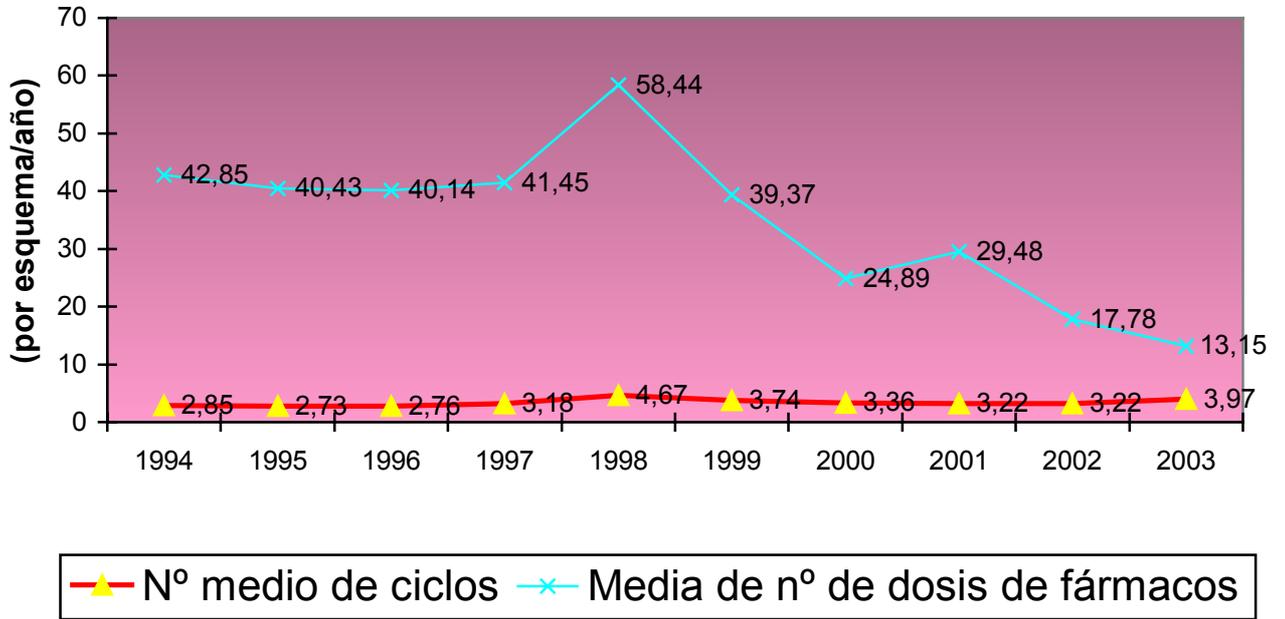
### Cáncer de cabeza y cuello



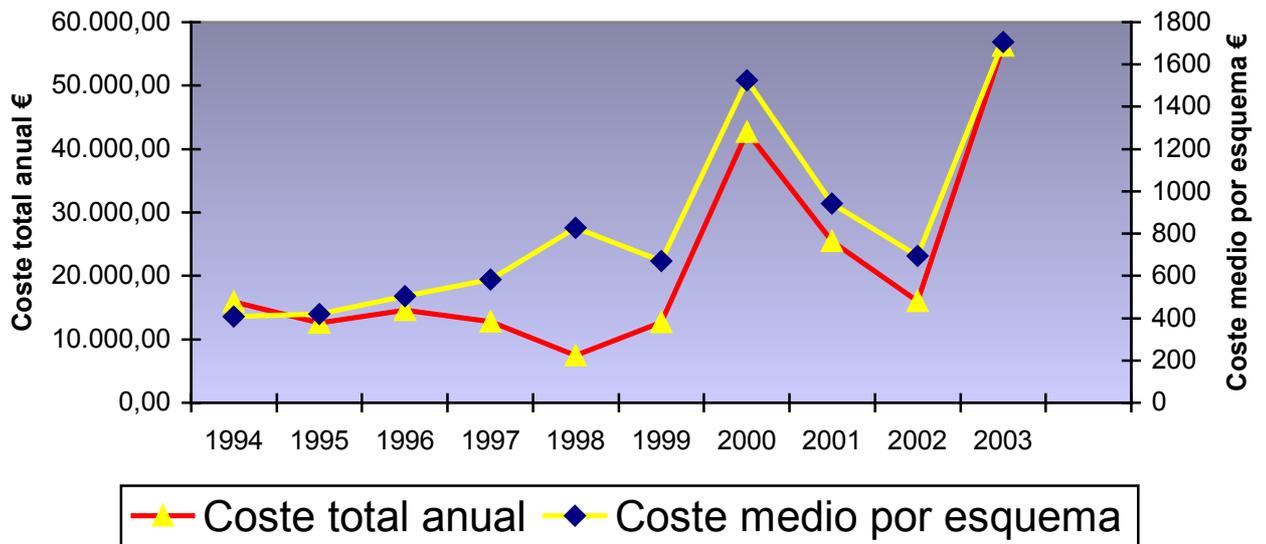
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



-Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de cabeza y cuello:

\* Cisplatino + Epirubicina + 5-Fluorouracilo, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1	Cisplatino 120 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 1-5	5-Fluorouracilo 500 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
días 1-5	5-Fluorouracilo 500 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
día 1	Epirubicina 70 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h

\* Paclitaxel + Carboplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> en 003:00 h
día 1	Carboplatino AUC 6-7,5 en 001:00 h

\* Cisplatino + 5-Fluorouracilo, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 1-5	5-Fluorouracilo 500 mg/m <sup>2</sup> en 012 :00 h
días 1-5	5-Fluorouracilo 500 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h

\* Paclitaxel + Cisplatino + 5-Fluorouracilo, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> en 003:00 h
días 2-6	5-Fluorouracilo 250 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
días 2-6	5-Fluorouracilo 250 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
día 2	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h

\* Gemcitabina + Carboplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1 y 8	Gemcitabina 1.200 mg/m <sup>2</sup> en 002:00 h
día 1	Carboplatino AUC 6 en 000:15 h

\* Cisplatino + Etopósido, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1	Cisplatino 120 mg/m <sup>2</sup> en 001:00
días 1,2 y 3	Etopósido 120 mg/m <sup>2</sup> en 004:00

\* Cisplatino + 5-Fluorouracilo + Bleomicina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1	Cisplatino 120 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 1-5	5-Fluorouracilo 500 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
días 1-5	5-Fluorouracilo 500 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
días 1-5	Bleomicina 5 mg en 000:05 h

\* Cisplatino mensual, 3 ciclos repitiendo cada 28 días.

día 1	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
-------	--

\* Gemcitabina + Paclitaxel, 6 ciclos repitiendo cada 21 días

días 1 y 8	Gemcitabina 1.250 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
día 1	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> en 003:00 h

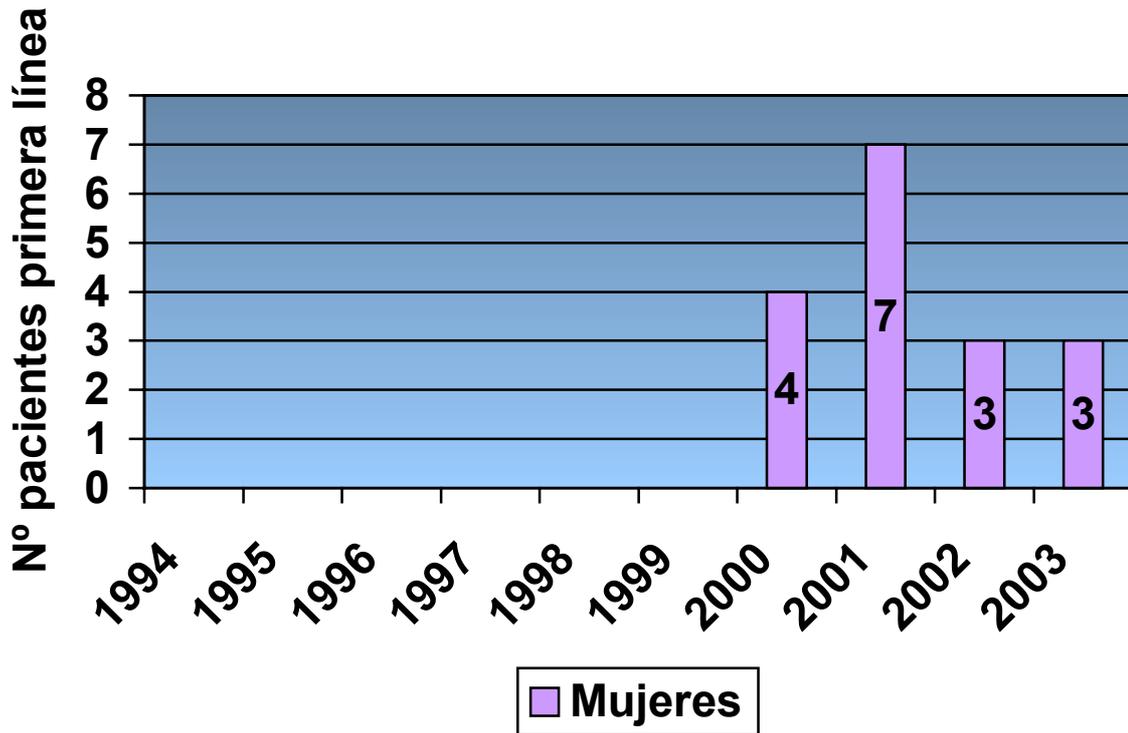


**V.2- CÁNCER DE CÉRVIX UTERINO**

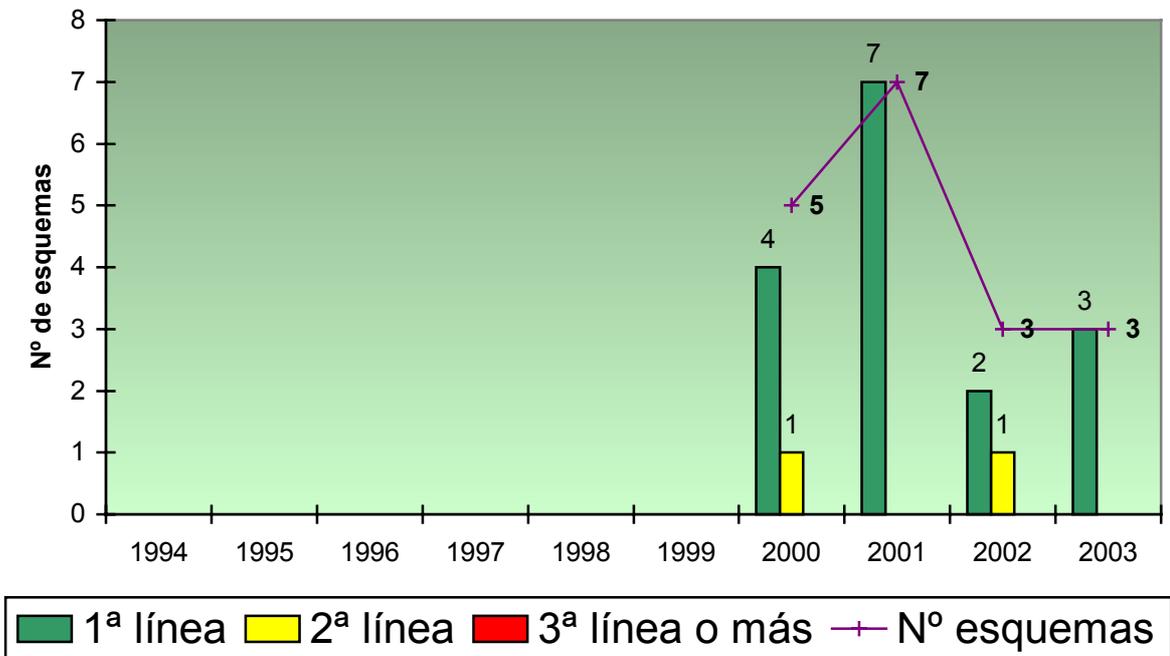
La infección por el virus del papiloma humano (VPH) está presente en la mayoría de las pacientes que desarrollan el cáncer de cérvix uterino, aunque son necesarios otros factores para el desarrollo tumoral. Los programas de prevención mediante citologías vaginales con la tinción de Papanicolau permiten el diagnóstico precoz en pacientes que todavía están asintomáticas. La cirugía es el tratamiento de elección en estadios iniciales, desde conización hasta histerectomía radical, y la radioterapia sólo se aplica en estadios avanzados cuando la cirugía no puede lograr una extirpación completa. La quimioterapia, el citostático más activo es el Cisplatino, se utilizó en estadios avanzados y de manera paliativa en enfermedad metastásica a partir de la publicación de varios ensayos clínicos<sup>39,40,41,42,43,44</sup> en el año 1999, que mostraron una ventaja en cuanto a supervivencia, debido a su acción radiosensibilizante, cuando se asociaba a la radioterapia.

<b>C. DE CÉRVIX UTERINO</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	0	0	0	0	0	0	5 (0v, 5h)	7 (0v,7h)	3 (0v,3h)	3 (0v,3h)
En 1ª línea quimioterapia							4 (0v,4h)	7 (0v,7h)	2 (0v,2h)	3 (0v,3h)
En 2ª línea quimioterapia							1 (0v,1h)	0	1 (0v,1h)	0
En ≥ 3ª línea quimioterapia							0	0	0	0
Edad media comienzo (años)							49	56	50	53
Intervalo edad (años)							39-69	40-75	46-52	32-69
Duración media esquema (días)							31	61	50	52
Nº medio ciclos por esquema							3,2	3,43	3	3
Nº medio dosis por esquema							7,2	21,14	24	4
Coste medio por esquema (pts)							19.351	38.432	310.286	20.054
Coste medio por ciclo (pts)							6.047	11.209	103.429	5.013
Coste total anual (pts)							96.755	269.024	930.859	60.162
Coste medio por esquema (€)							116,30	230,98	1.864,86	120,53
Coste medio por ciclo (€)							36,34	67,37	621,62	30,13
Coste total anual (€)							4.553,71	2.165,00	5.594,58	361,58

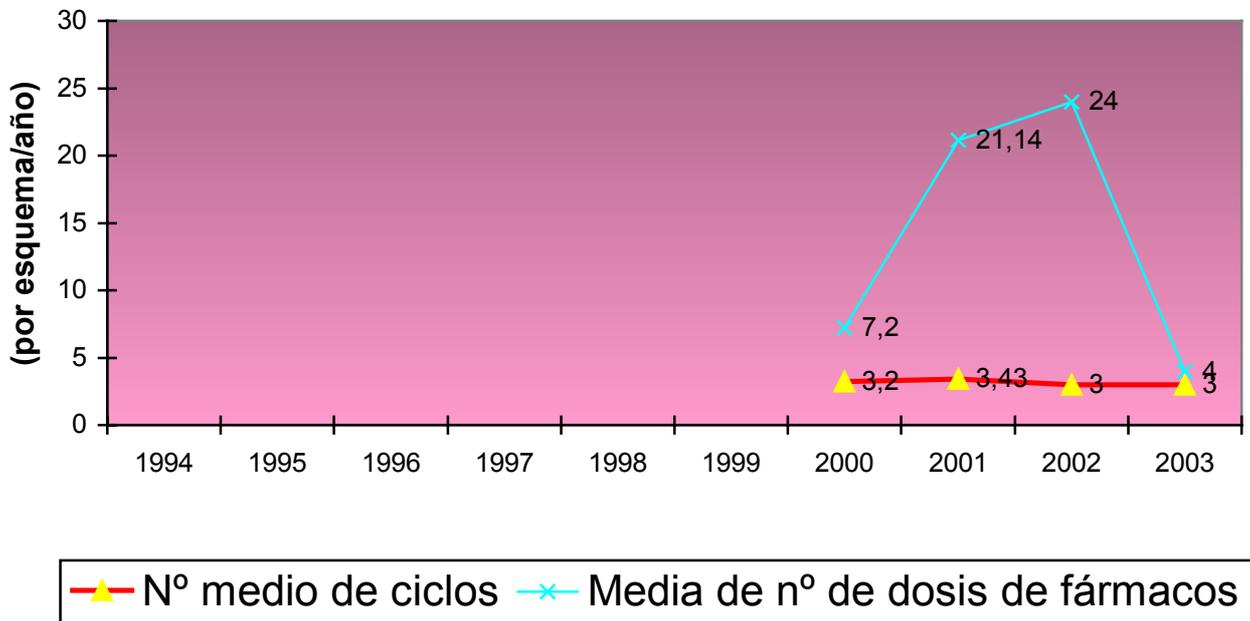
### Cáncer de cérvix uterino



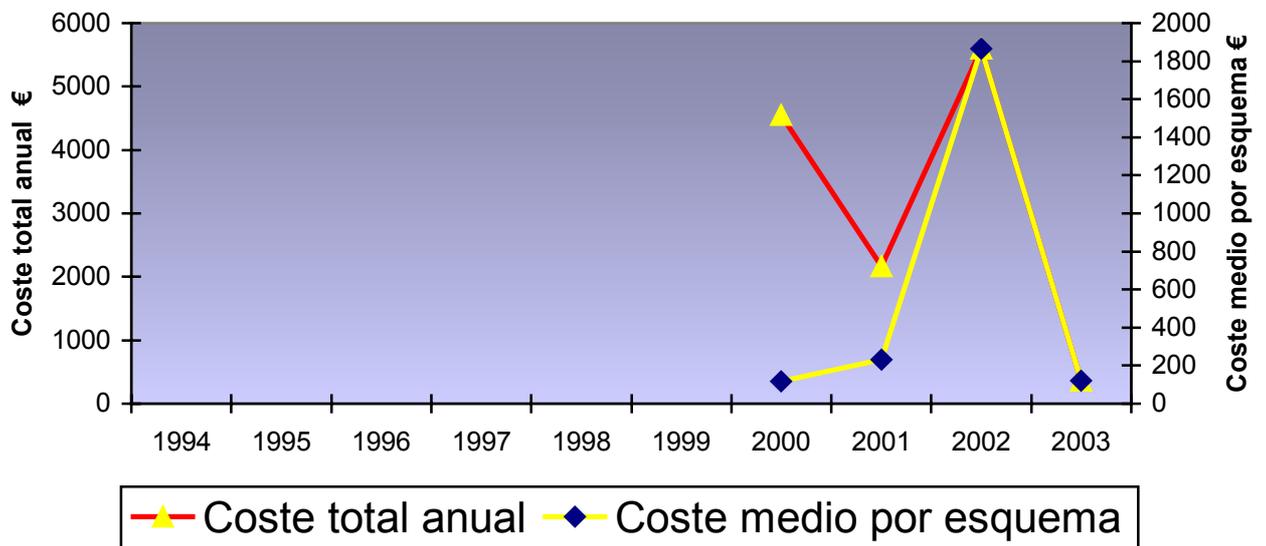
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



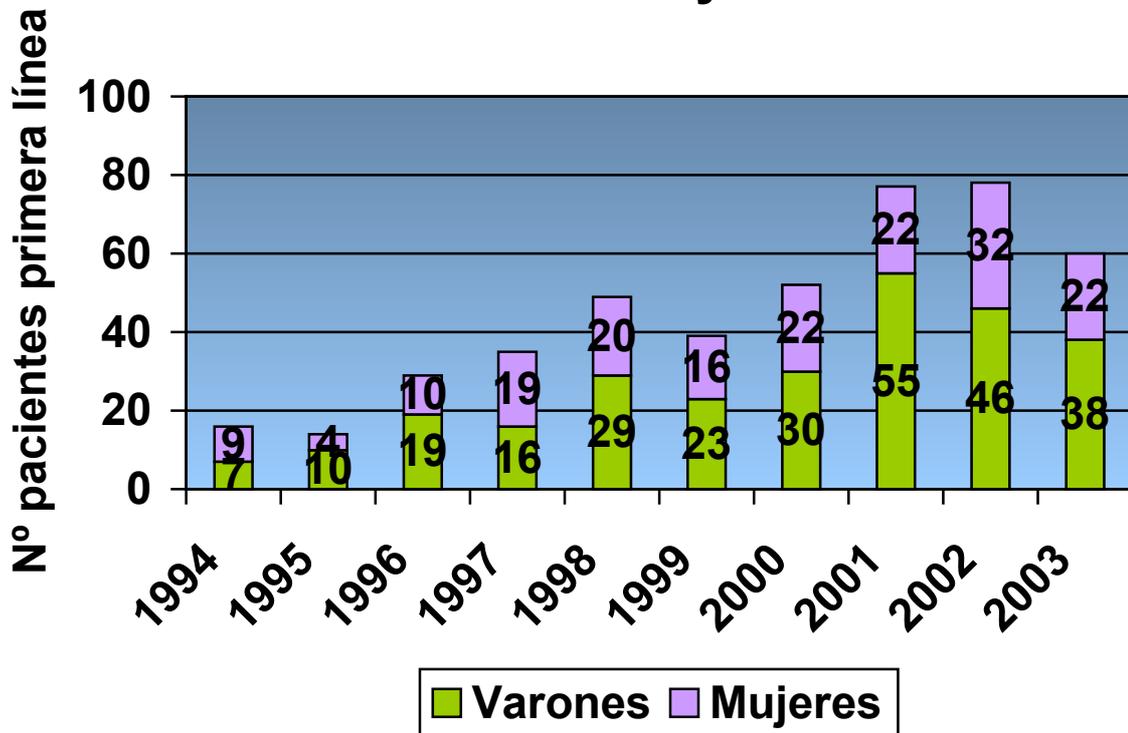


V.3- CÁNCER DE COLON Y RECTO

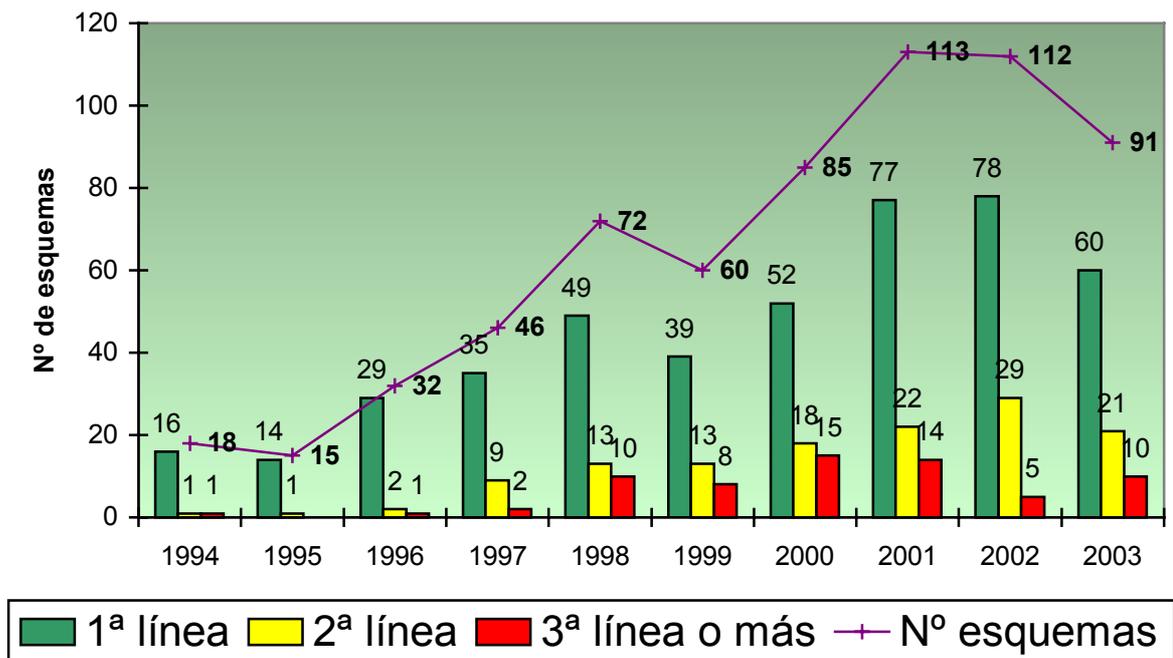
Es la tercera causa de muerte por cáncer en el varón, después de los de pulmón y próstata, y el segundo en la mujer, después del de mama. Se cree que el incremento observado en su incidencia en las últimas décadas está relacionado con factores dietéticos: ingesta elevada de grasas y proteínas y deficiencia de fibras en la dieta. Otro factor de riesgo es la colitis ulcerosa, como lo es también la predisposición genética de personas con poliposis adenomatosa familiar. Cuando produce sintomatología suele encontrarse en un estadio avanzado con pocas perspectivas para una terapéutica curativa<sup>45</sup>. Alrededor del 60% de los pacientes presentan enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico o a lo largo de su evolución. El tratamiento es quirúrgico y la quimioterapia proporciona un aumento de la supervivencia frente al tratamiento de soporte, además de aumentar el tiempo sin progresión de la enfermedad, proporcionando una mayor calidad de vida. Los tratamientos de primera línea se basan en el 5-Fluorouracilo<sup>46,47,48,49,50,51</sup>. Tanto el Irinotecán (ó CPT-11)<sup>52,53</sup>, como el Raltitrexed<sup>54,55</sup> y el Oxaliplatino<sup>56,57,58,59</sup> se emplean en enfermedad avanzada generalmente combinados con 5-Fluorouracilo en perfusión de varios días. Hay estudios clínicos para utilizar oralmente la Capecitabina, un profármaco con una farmacocinética similar a las perfusiones intravenosas de 5-Fluorouracilo, en combinación con antineoplásicos parenterales y reducir así la duración de los ingresos hospitalarios.

C. DE COLON Y RECTO	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia	18 (9v,9h)	15 (11v,4h)	32 (12v,0h)	46 (22v,24h)	72 (44v,28h)	60 (36v,24h)	85 (50v,35h)	113 (82v,31h)	112 (65v,47h)	91 (58v,33h)
En 1ª línea quimioterapia	16 (7v,9h)	14 (10v,4h)	29 (19v,10h)	35 (16v,19h)	49 (29v,20h)	39 (23v,16h)	52 (30v,22h)	77 (55v,22h)	78 (46v,32h)	60 (38v,22h)
En 2ª línea quimioterapia	1 (1v,0h)	1 (1v,0h)	2 (2v,0h)	9 (4v,5h)	13 (8v,5h)	13 (7v,6h)	18 (10v,8h)	22 (18v,4h)	29 (15v,14h)	21 (13v,8h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	1 (1v,0h)	0	1 (1v,0h)	2 (2v,0h)	10 (7v,3h)	8 (6v,2h)	15 (10v,5h)	14 (8v,5h)	5 (4v,1h)	10 (7v,3h)
Edad media comienzo (años)	61	57	65	62	59	59	62	64	64	61
Intervalo edad (años)	37-72	24-74	45-79	33-81	34-79	34-79	31-79	27-82	43-91	29-77
Duración media esquema (días)	328	295	286	234	126	131	95	105	107	116
Nº medio ciclos por esquema	9,78	10,07	11,63	10,02	5,48	5,67	5,16	5,59	6,42	6,43
Nº medio dosis por esquema	39,17	38,87	42,72	37,11	18,58	19,40	9,29	20,98	22,50	19,65
Coste medio por esquema (pts)	42.093	24.015	36.418	184.386	249.705	292.803	277.923	249.844	353.495	436.081
Coste medio por ciclo (pts)	4.305	2.386	3.133	18.399	45.571	51.671	53.812	44.672	55.065	67.835
Coste total anual (pts)	757.674	360.225	1.165.376	8.481.756	17.978.760	17.568.180	23.623.455	28.232.372	39.591.440	39.683.371
Coste medio por esquema (€)	252,98	144,33	218,88	1.108,18	1.500,76	1.759,78	1.670,35	1.501,59	2.124,54	2.620,90
Coste medio por ciclo (€)	25,87	14,34	18,83	110,58	273,89	310,55	323,42	268,48	330,95	407,70
Coste total anual (€)	4.553,71	2.165,00	7.004,05	50.976,38	108.054,52	105.586,89	141.979,82	169.679,97	237.949,35	238.501,86

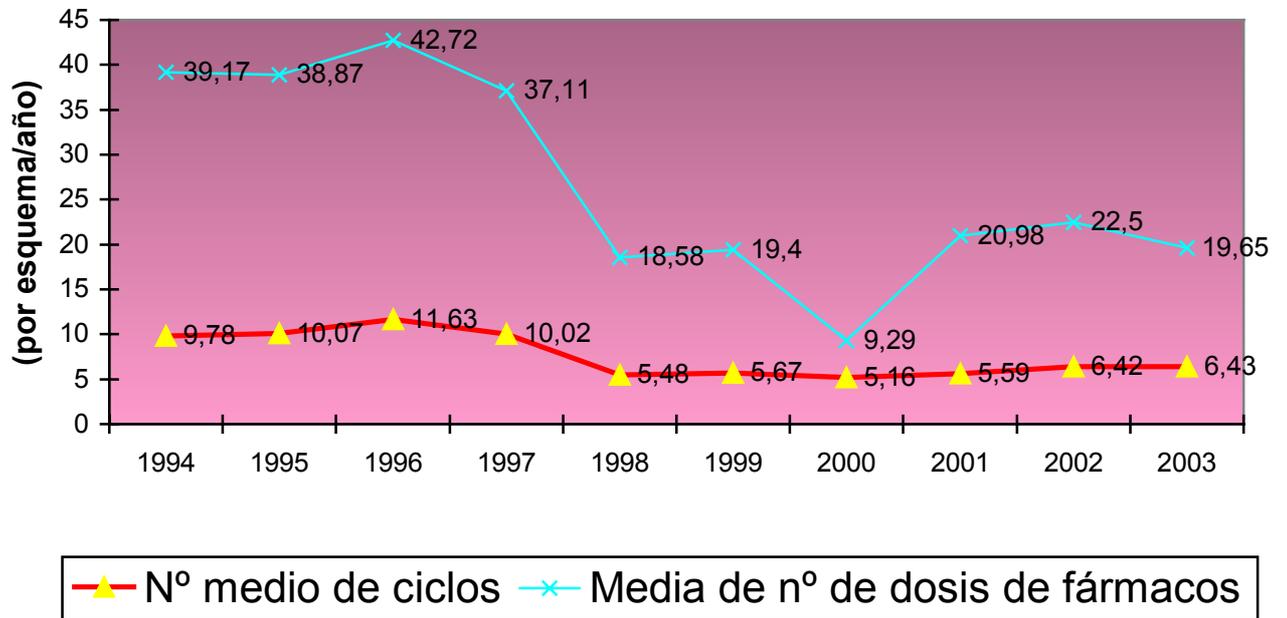
### Cáncer de colon y recto



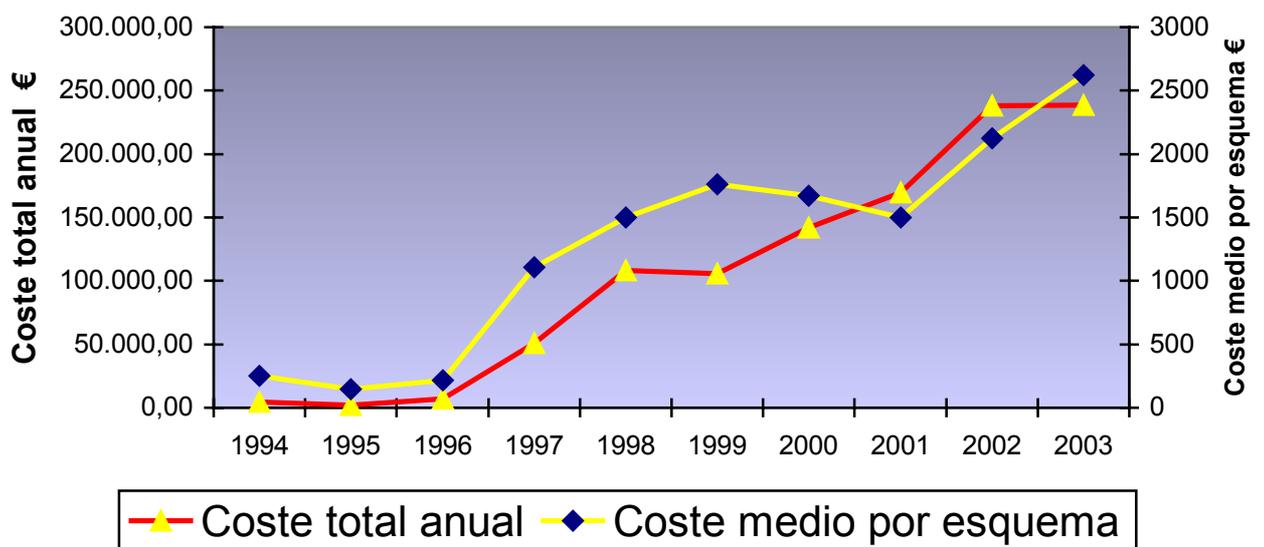
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



-Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de colon y recto:

\* Irinotecán + Raltitrexed, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1                      Irinotecán 200 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1                      Raltitrexed 2 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Irinotecán + 5-Fluorouracilo infusor, ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1                      Irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> en 001:30 h

día 1                      5-Fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1                      5-Fluorouracilo 2.600 mg/m<sup>2</sup> en 046:00 h

\* Mitomicina C, 6 ciclos repitiendo cada 56 días.

día 1                      Mitomicina-C 20 mg en 000:15 h

\* Oxaliplatino + 5-Fluorouracilo infusor, 6 ciclos repitiendo cada 14 días.

día 1                      Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

día 1                      5-Fluorouracilo 2.400 mg/m<sup>2</sup> en 046:00 h

\* Irinotecán, 15 ciclos repitiendo cada 14 días.

día 1                      Irinotecán 250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Irinotecán + 5-Fluorouracilo perfusión, ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1                      Irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> en 001:30 h

días 1 y 2                5-Fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

días 1 y 2                5-Fluorouracilo 600 mg/m<sup>2</sup> en 022:00 h

\* Raltitrexed + Oxaliplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1                      Raltitrexed 3 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1                      Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

\* Metotrexato + 5-Fluorouracilo, ciclos repitiendo cada 14 días.

día 1                      Metotrexato 250 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

días 1 y 2                5-Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Oxaliplatino, ciclos repitiendo cada 14 días.

día 1                      Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

días 1 y 2                5-Fluorouracilo 600 mg/m<sup>2</sup> en 022:00 h

días 1 y 2                5-Fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Oxaliplatino + 5-Fluorouracilo perfusión, ciclos repitiendo cada 14 días.

día 1                      Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> en 004:00 h

días 1 y 2                5-Fluorouracilo 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 024:00 h

\* 5-Fluorouracilo infusor 5 días, 5 ciclos repitiendo cada 7 días.

día 1                      5-Fluorouracilo 1.250 mg/m<sup>2</sup> en 120:00 h

- \* 5-Fluorouracilo + Irinotecán, 1 ciclo.
  - días 1, 8 y 15      5-Fluorouracilo 3.500 mg/m<sup>2</sup> en 048:00 h
  - días 29, 36 y 43      Irinotecán 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Raltitrexed, ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1      Raltitrexed 3 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* 5-Fluorouracilo + Levofolinato, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - días 1-5      5-Fluorouracilo 425 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h  
(375 mg/m<sup>2</sup> mayores de 70)
- \* 5-Fluorouracilo + Levamisol, 13 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - Días 1, 8, 15, 22      5-Fluorouracilo 450 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* 5-Fluorouracilo dos días, 6 ciclos repitiendo cada 7 días.
  - Día 1      5-Fluorouracilo 3.500 mg/m<sup>2</sup> en 048:00 h
- \* Irinotecán + Capecitabina oral, 12 ciclos repitiendo cada 7 días.
  - Día 1      Irinotecán 100 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Docetaxel + Cisplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - Días 1 y 8      Docetaxel, 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - Día 1      Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Oxaliplatino + 5-Fluorouracilo dos días, 15 ciclos repitiendo cada 14 días.
  - Día 1      Oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
  - Días 1 y 2      5-Fluorouracilo 600 mg/m<sup>2</sup> en 022:00 h
  - Días 1 y 2      5-Fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* 5-Fluorouracilo (infusor 48 horas), ciclos cada 7 días.
  - día 1      5-Fluorouracilo 3.500 mg/m<sup>2</sup> en 048:00 h
- \* Oxaliplatino + Capecitabina oral, ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1      Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
5-Fluorouracilo + Levamisol	1ª	7	9	10	4	16	8	9	10	2	1										
Irinotecán	1ª									1				1	1						
	2ª	1						1	1	7	2	7	5	2	6	1					
	3ª					1				1	1	1		1							
	4ª									1											
Raltitrexed	1ª							1	3	3	4		2	1	5	1					
	2ª							2	3	1	3		1								
	3ª	1						2		2	1			2						2	
	4ª									2				1		1				1	
	5ª											1									
Oxaliplatino + 5-Fluorouracilo perfusión	1ª															1					
	2ª			1										1	3	1					
	3ª											2	1	1	1		1				
	4ª									1				1	2						
Metotrexato + 5-Fluorouracilo	1ª					3	2	4	1												
	2ª					2		1													
5-Fluorouracilo + Levofolinato	1ª							2	4	23	16	18	16	11	13	27	13	24	18	21	7
	2ª													5	1	11	3	6	5	4	3
	3ª													1							
	4ª															1					
5-Fluorouracilo 2 días	1ª							2												0	1
Irinotecán + 5-Fluorouracilo perfusión	1ª							1	1					2	1	8	3	1	1		
	2ª															2		4	3		
	3ª															1					
	4ª																	1			
Oxaliplatino	1ª													1				1			
	2ª								1					1							
	3ª									1	2			3							
5-Fluorouracilo infusor en 5 días	1ª											1		13	3	14	2	12	8		
	2ª													1		1				7	6
	3ª																				
	4ª												1								
5-Fluorouracilo + Irinotecán	1ª													1	2					1	0
	2ª													1							

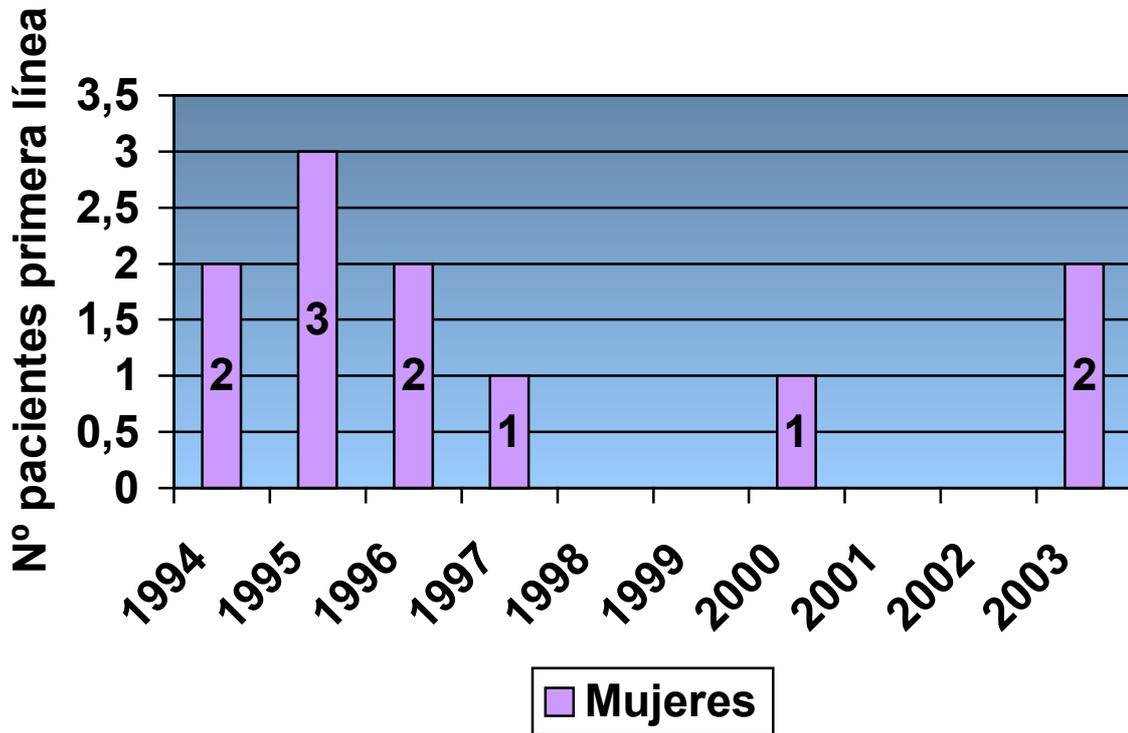


## V.4- CÁNCER DE ENDOMETRIO

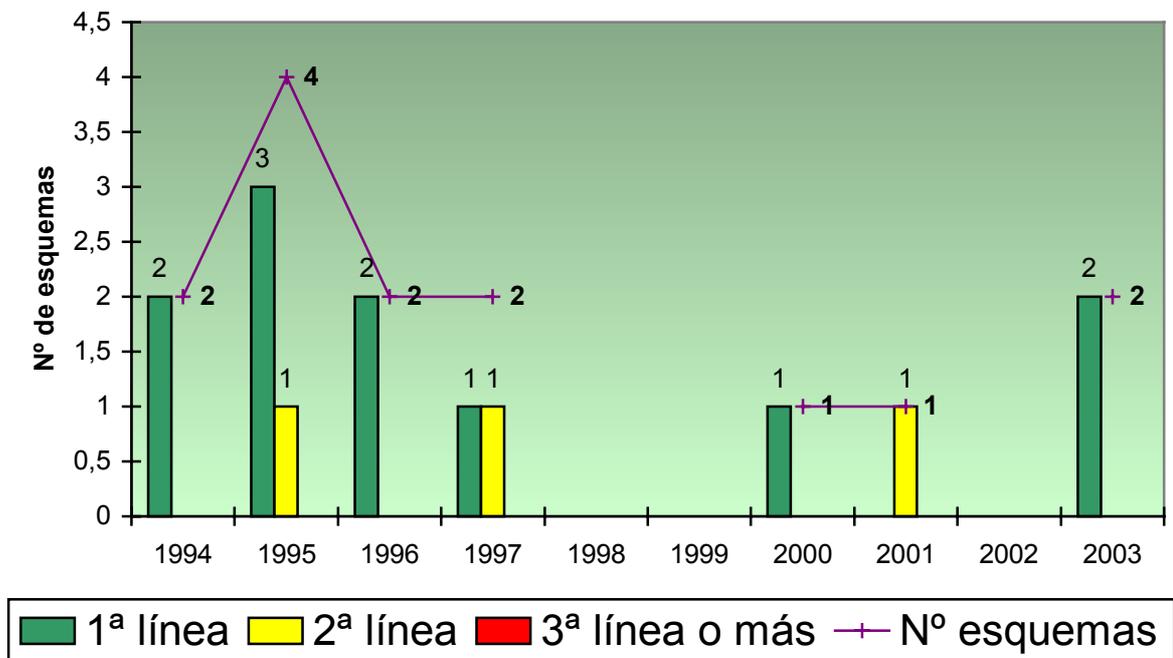
Más de las dos terceras partes de las pacientes con este tumor son posmenopáusicas y se le ha relacionado con la exposición a estrógenos<sup>60,61</sup>. El tratamiento es quirúrgico mediante histerectomía, y se asocia a la radioterapia en estadios avanzados. Es un cáncer hormonosensible, por eso, se utilizan los progestágenos cuando la enfermedad es metastásica<sup>62</sup>. La quimioterapia sólo se utiliza cuando el tumor es hormonorresistente y de manera paliativa<sup>63</sup>.

C. DE ENDOMETRIO	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia	2 (0v,2h)	4 (0v,4h)	2 (0v,2h)	2 (0v,2h)	0	0	1 (0v,1h)	1 (0v,1h)	0	2 (0v,2h)
En 1ª línea quimioterapia	2 (0v,2h)	3 (0v,3h)	2 (0v,2h)	1 (0v,1h)	0	0	1 (0v,1h)	0	0	2 (0v,2h)
En 2ª línea quimioterapia	0	1 (0v,1h)	0	1 (0v,1h)	0	0	0	1 (0v,1h)	0	0
En ≥ 3ª línea quimioterapia										
Edad media comienzo (años)	60	59	68	28			69	70		66
Intervalo edad (años)	59-61	42-67	68-69	28-28			69-69	70-70		61-71
Duración media esquema (días)	110	107	130	41			1	107		75
Nº medio ciclos por esquema	6	5	6	2,5			1	6		4
Nº medio dosis por esquema	15	15	18	5,5			3	12		4
Coste medio por esquema (pts)	528.992	176.125	186.279	517.991			26.966	1.419.026		920.144
Coste medio por ciclo (pts)	88.165	35.225	31.047	207.196			26.966	236.504		230.036
Coste total anual (pts)	1.057.984	704.500	372.558	1.035.982			26.966	1.419.026		1.840.288
Coste medio por esquema (€)	3.179,31	252,96	267,54	743,95			38,73	2.038,05		5.530,18
Coste medio por ciclo (€)	529,88	50,59	44,59	297,58			38,73	339,67		1.382,54
Coste total anual (€)	1.519,51	1.011,82	535,08	1.487,91			38,73	2.038,05		11.060,35

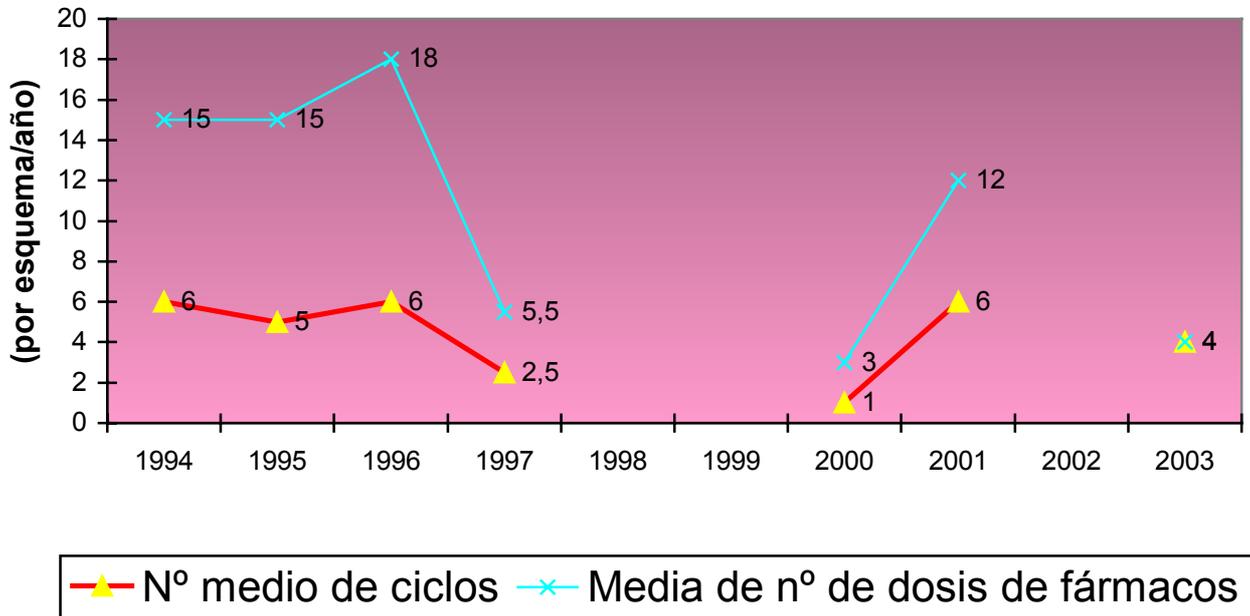
### Cáncer de endometrio



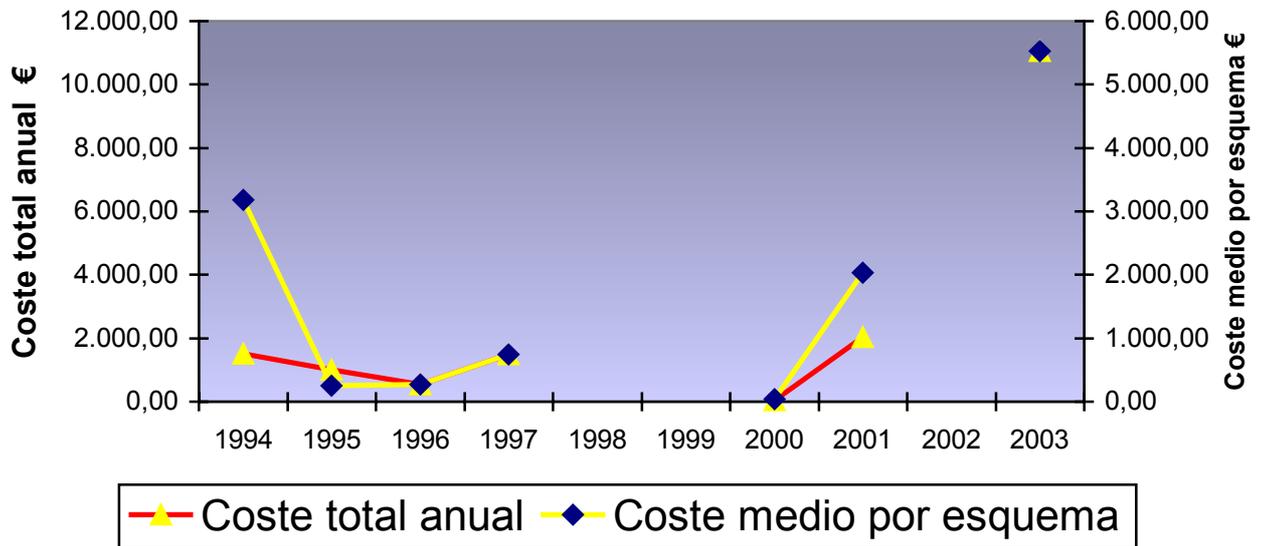
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



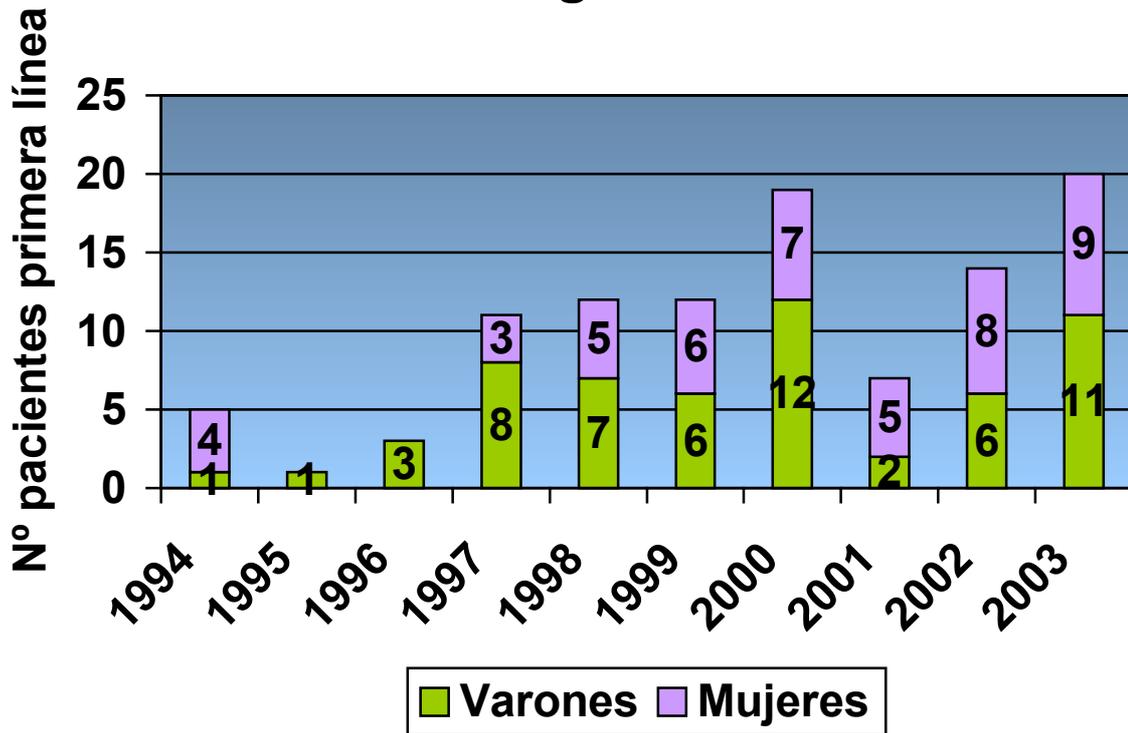


## V.5- CÁNCER GÁSTRICO

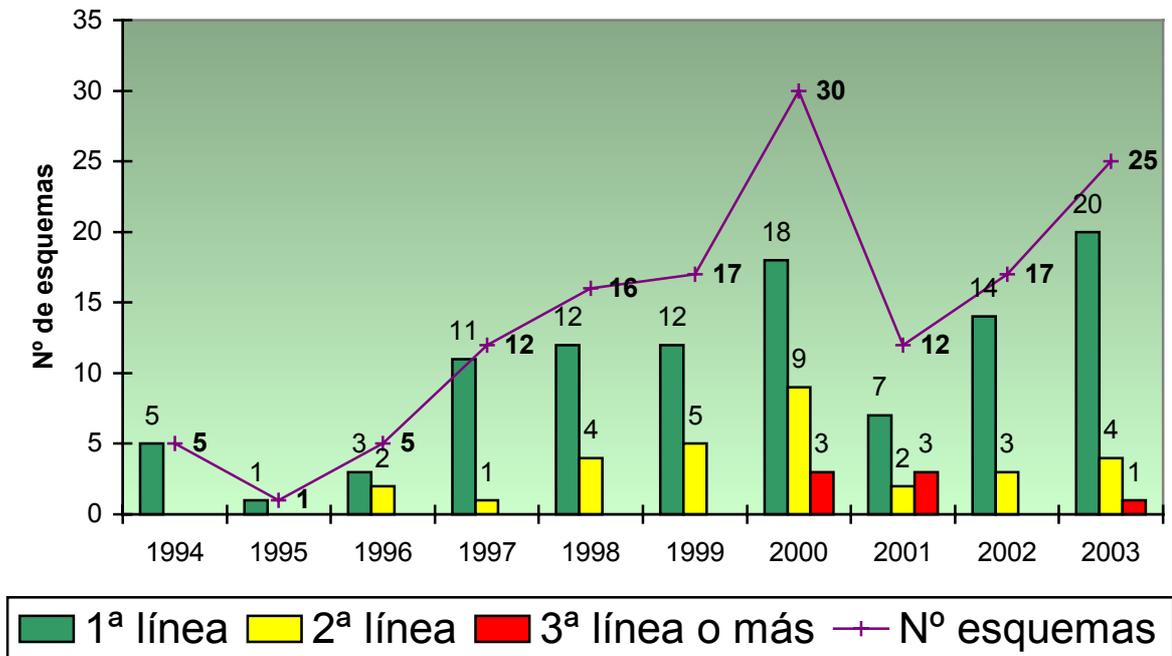
Dentro de los tumores gástricos la incidencia de cáncer de esófago es escasa<sup>64</sup>, menos del 1%, siendo el consumo elevado de alcohol y tabaco sus principales causas y hay indicios de que el reflujo gastroesofágico sintomático también es un factor de riesgo<sup>65</sup>. En el momento del diagnóstico, cerca de la mitad de los pacientes presentan enfermedad metastásica, con una supervivencia a los 5 años inferior al 10%. El cáncer de estómago, que era la causa más frecuente de muerte por cáncer hace un siglo, ha descendido su incidencia probablemente por la mejora en las técnicas de conservación de alimentos y el aumento en la dieta de alimentos frescos<sup>66</sup>. Se le relaciona con la infección gástrica con *Helicobacter pylori*<sup>67</sup>. El tratamiento con quimioterapia de ambos es paliativo<sup>68,69,70</sup>, aliviando los síntomas de la progresión tumoral y proporcionando un ligero aumento de la supervivencia.

CÁNCER GÁSTRICO	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia	5 (1v,4h)	1 (1v,0h)	5 (4v,1h)	12 (9v,3h)	16 (8v,7h)	17 (9v,8h)	30 (17v,13h)	12 (6v,6h)	17 (8v,9h)	25 (13v,12h)
En 1ª línea quimioterapia	5 (1v,4h)	1 (1v,0h)	3 (3v,0h)	11 (8v,3h)	12 (7v,5h)	12 (6v,6h)	18 (11v,7h)	7 (2v,5h)	14 (6v,8h)	20 (11v,9h)
En 2ª línea quimioterapia	0	0	2 (1v,1h)	1 (1v,0h)	4 (1v,3h)	5 (3v,2h)	9 (4v,5h)	2 (2v,0h)	3 (2v,1h)	4 (1v,3h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	3 (2v,1h)	3 (2v,1h)	0	1 (1v,0h)
Edad media comienzo (años)	51	59	61	52	56	55	60	61	62	63
Intervalo edad (años)	42-69	59-59	56-71	34-68	32-70	30-73	45-79	35-74	40-77	39-78
Duración media esquema (días)	123	110	77	114	132	71	79	62	84	110
Nº medio ciclos por esquema	3	3	2,6	3,83	4,19	2,82	3,23	3,58	4,24	5,44
Nº medio dosis por esquema	68,40	69	35,40	50,92	54,19	20,71	18,63	15,17	17,35	21,76
Coste medio por esquema (pts)	177.183	162.177	74.128	164.157	115.450	107.929	146.093	248.661	221.094	352.333
Coste medio por ciclo (pts)	59.061	54.059	28.511	42.824	27.570	38.225	45.183	69.394	52.203	64.767
Coste total anual (pts)	885.915	162.177	370.640	1.969.884	1.847.200	1.834.793	4.382.790	2.983.932	3.758.598	8.808.325
Coste medio por esquema (€)	1.064,89	974,70	445,52	986,60	693,87	648,67	878,04	1.494,48	1.328,80	2.117,56
Coste medio por ciclo (€)	354,96	324,90	171,35	257,38	165,70	229,74	271,56	417,07	313,74	389,26
Coste total anual (€)	5.324,46	974,70	2.227,59	11.839,24	11.101,90	11.027,33	26.341,10	17.933,79	22.589,63	52.939,10

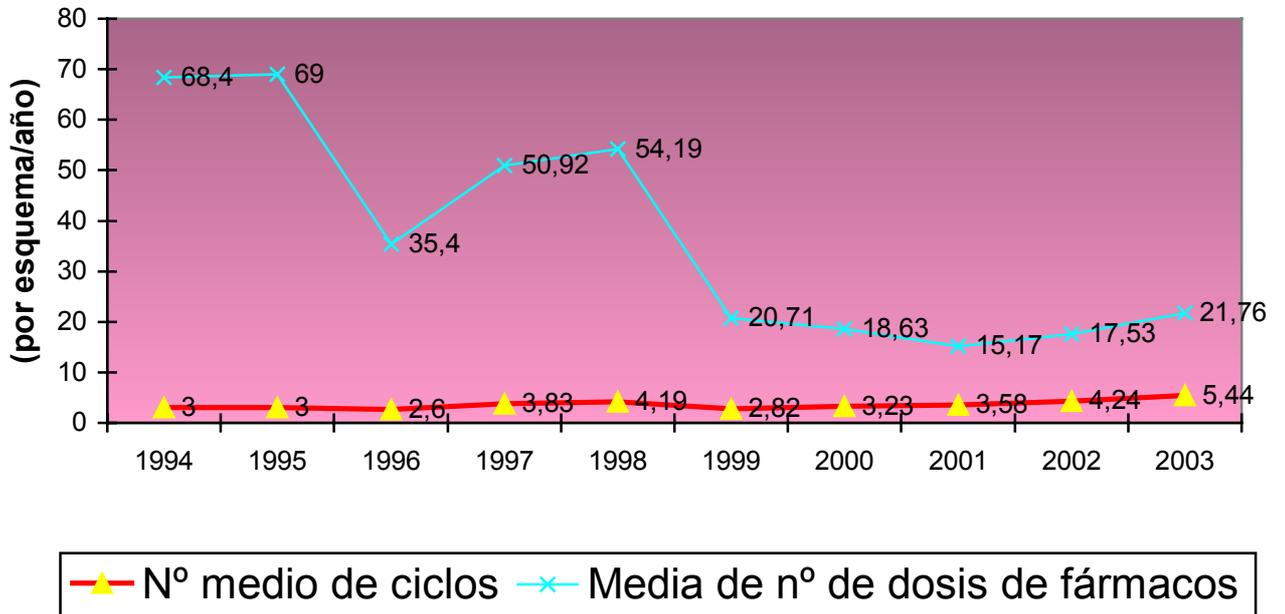
### Cáncer gástrico



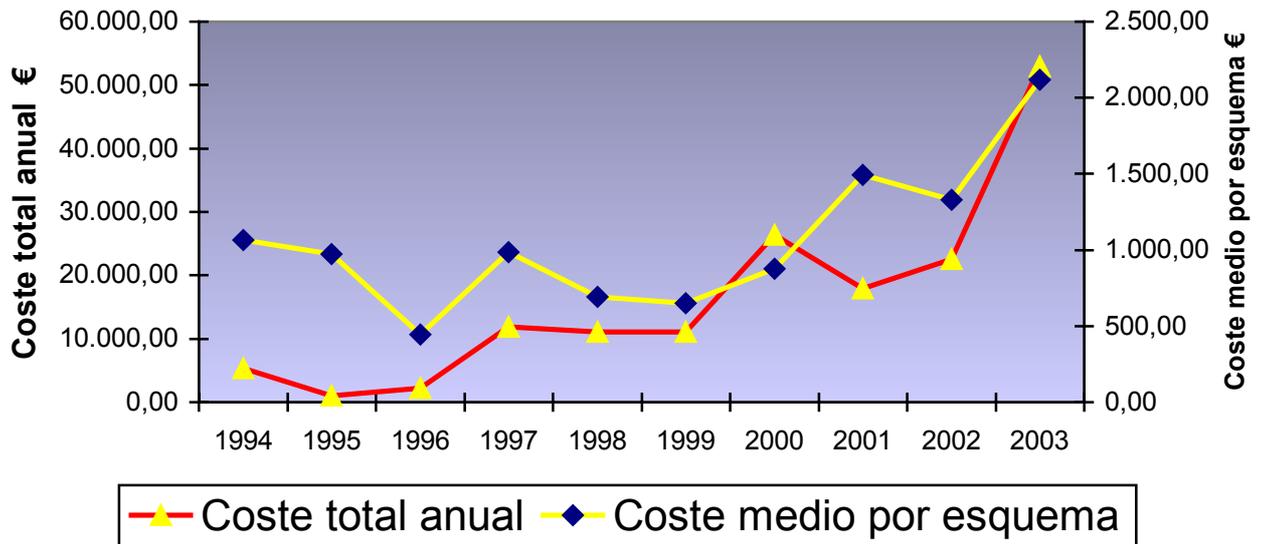
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer gástrico:

- \* Docetaxel + Cisplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1, 8 y 15      Docetaxel 85 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - día 1                      Cisplatino en 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Etopósido + 5-Fluorouracilo + Folinato, ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1, 2 y 3      5-Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 1, 2 y 3      Etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Docetaxel, ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1                      Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Epirubicina + Folinato, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - día 1                      Epirubicina 75 mg/m<sup>2</sup> en 000:15
- \* 5-Fluorouracilo + Epirubicina + Mitomicina-C, 3 ciclos repitiendo cada 42 días.
  - días 1 y 22      Epirubicina 60 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1                      Mitomicina-C 10 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 1-5 y 22-26      5-Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup> en 012:00 h
  - días 1-5 y 22-26      5-Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup> en 012:00 h
- \* 5-Fluorouracilo + Epirubicina + Mitomicina-C infusor, 3 ciclos repitiendo cada 42 días.
  - días 1 y 22      Epirubicina 60 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1                      Mitomicina-C 10 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 1 y 22      5-Fluorouracilo 5.000 mg/m<sup>2</sup> en 120:00 h
- \* ULE, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - día 1                      Epirubicina 60 mg/m<sup>2</sup> en 000:15
- \* 5-Fluorouracilo + Levofolinato, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - días 1-5              5-Fluorouracilo 425 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h  
(375 mg/m<sup>2</sup> mayores de 70)
- \* Cisplatino + 5-Fluorouracilo, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1                      Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 1-5              5-Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup> en 012 :00 h
  - días 1-5              5-Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup> en 012:00 h
- \* Gemcitabina + Carboplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1 y 8              Gemcitabina 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
  - día 1                      Carboplatino AUC 6 en 000:15 h

- \* 5-Fluorouracilo mensual, 13 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - Días 1, 8, 15, 22      5-Fluorouracilo 425 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* Irinotecán + 5-Fluorouracilo perfusión, ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1                      Irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> en 001:30 h
  - días 1 y 2                5-Fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 1 y 2                5-Fluorouracilo 600 mg/m<sup>2</sup> en 022:00 h
- \* Irinotecán + 5-Fluorouracilo infusor, ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1                      Irinotecán 180 mg/m<sup>2</sup> en 001:30 h
  - día 1                      5-Fluorouracilo 400 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1                      5-Fluorouracilo 2.600 mg/m<sup>2</sup> en 046:00 h
- \* Raltitrexed + Oxaliplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1                      Raltitrexed 3 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1                      Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h



**V.6- CÁNCER DE MAMA**

El cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres españolas. Los grupos de edad con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama están entre los 60-79 años. La edad es el factor de riesgo más importante, a mayor edad, mayor es la probabilidad de desarrollar un cáncer de mama. Otro factor de riesgo son los antecedentes familiares, tener un familiar de primer grado con cáncer de mama duplica el riesgo de desarrollar un cáncer de mama, tener dos familiares de primer grado aumenta hasta cinco veces el riesgo<sup>71</sup>. Alrededor del 10% son hereditarios y la mayoría por mutaciones en los genes BRCA1<sup>72</sup> y BCRA2<sup>73</sup>.

Si el tumor afecta a los conductos mamarios, se clasifica como Ductal, y si afecta a los lóbulos, como Lobular. Este último está asociado al desarrollo de cáncer en la mama contralateral. A su vez, se subdividen en carcinomas In Situ, cuando no invaden el parénquima y presentan un bajo potencial de metástasis, y en Infiltrantes o Invasivos, cuando invaden el parénquima.

El cáncer de mama Ductal Infiltrante o Intraductal es el más frecuente con una incidencia del 70%, le sigue el Ductal In Situ con cerca de un 20% (en aumento ya que se detecta sólo con mamografía<sup>74</sup>), el Lobular Infiltrante con el 10% y por último el Lobular In Situ, que en realidad no es un cáncer sino un marcador que identifica a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar un cáncer invasivo, que en la mayoría de las ocasiones es ductal en vez de lobular. Hay otro tipo de cánceres como el inflamatorio, mucinoso, papilar, tubular, medular y adenocístico, pero su incidencia es menor.

Atendiendo al tamaño del tumor, la afectación ganglionar y las metástasis a distancia los cánceres de mama se dividen en tres tipos:

- Cáncer de mama locorregional: cuando no hay afectación de los ganglios linfáticos axilares o, si hay afectación, es en ganglios sin fijación. El tratamiento en los estadios I, IIa y IIb es la cirugía más radioterapia<sup>75</sup> y quimioterapia<sup>76</sup> adyuvantes con esquemas que suelen incluir antraciclinas: CMF, AC, FAC, FEC, Doxorubicina, TAC.

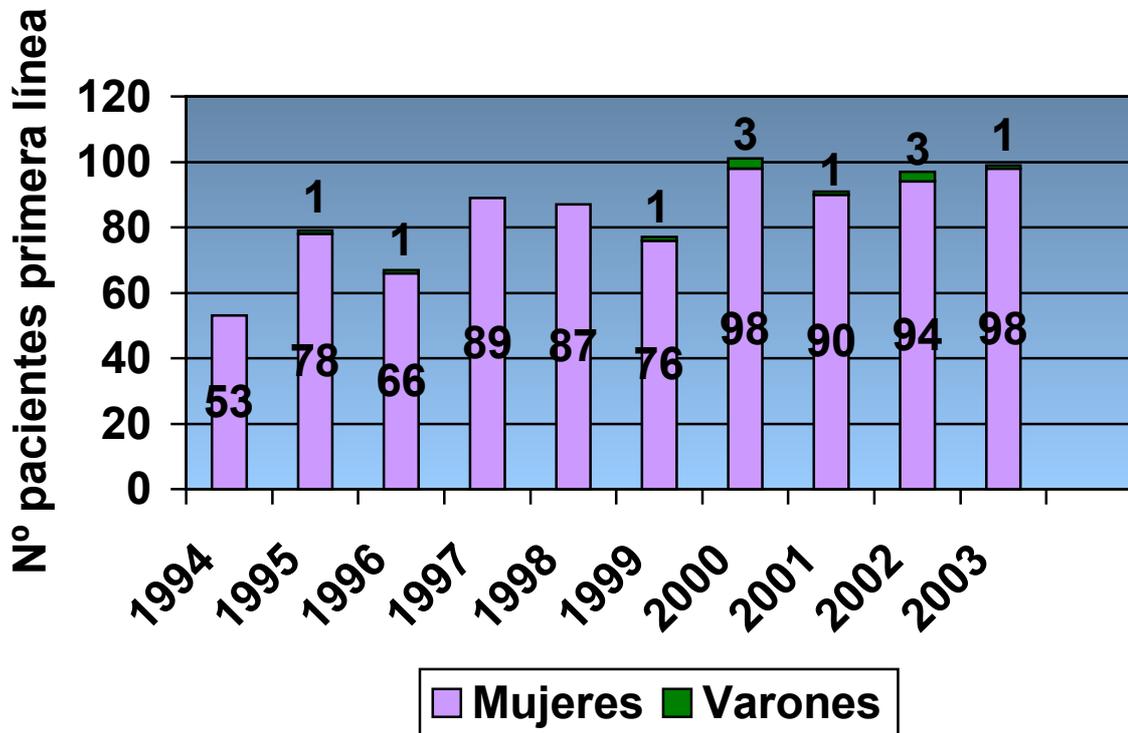
- Cáncer de mama localmente avanzado: cuando hay afectación de los ganglios linfáticos axilares y estos están unidos entre sí o a otras estructuras. Estadios IIIa y IIIb. Se utiliza quimioterapia neoadyuvante, ya que es efectiva en el tratamiento de las micrometástasis y en la reducción del tamaño tumoral, seguida de cirugía y de más quimioterapia coadyuvante. Los esquemas más utilizados en la quimioterapia neoadyuvante constan de taxanos<sup>77,78</sup>: Docetaxel semanal, Docetaxel trisemanal, Docetaxel + Epirubicina, Docetaxel + Gemcitabina, Ciclofosfamida + Epirubicina.

- Cáncer de mama metastásico: cuando hay metástasis a distancia. Estadio IV. El tratamiento con quimioterapia tiene fines paliativos<sup>79</sup> aunque algunas pacientes pueden vivir mucho tiempo<sup>80</sup>. Los esquemas utilizados son: CMF, FAC, FEC, MEV, MMM, Vinorelbina, Ifosfamida + Vinorelbina, Paclitaxel semanal, Paclitaxel + Cisplatino, Paclitaxel + Carboplatino, Paclitaxel + Epirubicina, Docetaxel + Doxorubicina, Docetaxel + Vinorelbina, Cisplatino + Vinorelbina y el anticuerpo monoclonal Trastuzumab, dirigido específicamente a las células tumorales que sobreexpresan la proteína Her-2<sup>81</sup>, algo que sucede en un 30% de los pacientes con cáncer de mama, ya sea sólo o en combinación<sup>82,83</sup>: Trastuzumab semanal, Trastuzumab trisemanal, Trastuzumab + Paclitaxel, Trastuzumab + Vinorelbina.

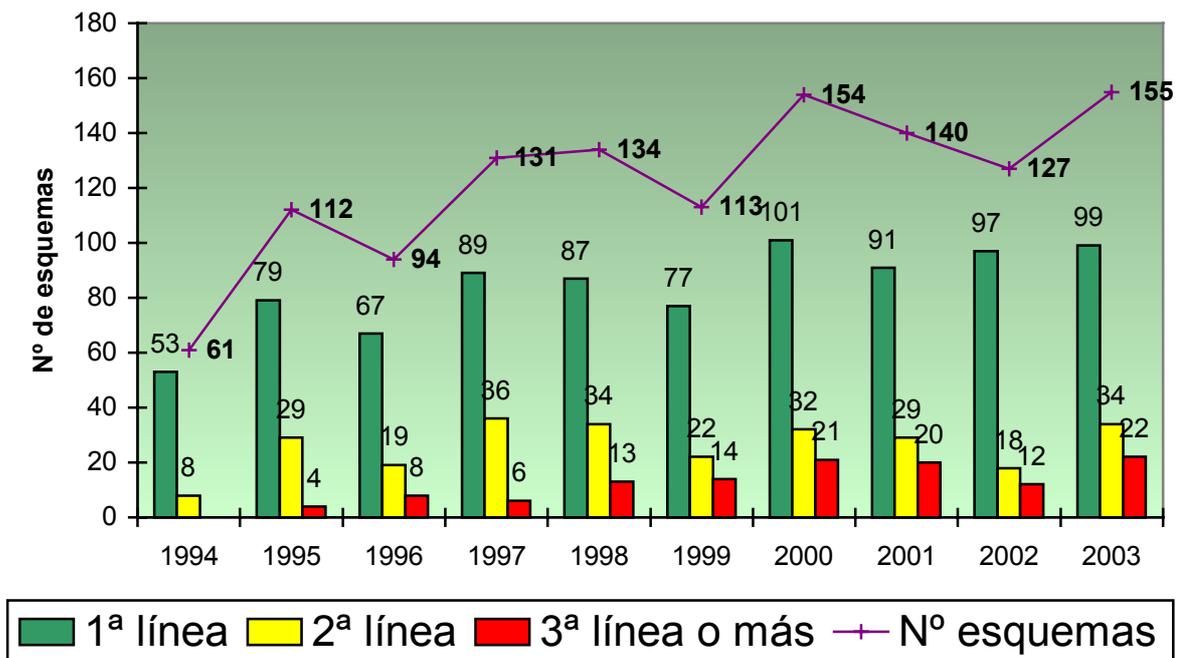
La quimioterapia a altas dosis seguida de trasplante autólogo de células hematoyéticas se utilizó en pacientes en el estadio IV, metastásico, y en los estadios II y III de alto riesgo con más de 10 ganglios axilares afectados, desde el año 1994 hasta el 2001. La falta de estudios concluyentes y las críticas a los resultados de los estudios realizados<sup>84,85</sup>, basados sólo en las pacientes sometidas a esta técnica y que podrían haber sido sólo las de mejor pronóstico, hicieron que se dejara de emplear. Se utilizaron los esquemas CMFPAV y CMFPEV, de inducción, seguido del esquema Auto-TMO de mama, de acondicionamiento, antes del trasplante autólogo de células hematopoyéticas.

CÁNCER DE MAMA	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia	61 (0v, 61h)	112 (1v, 111h)	94 (2v, 92h)	131 (0v, 131h)	134 (0v, 134h)	113 (1v, 112h)	154 (3v, 151h)	140 (1v, 139h)	127 (3v, 124h)	155 (4v, 151h)
En 1ª línea quimioterapia	53 (0v,53h)	79 (1v,78h)	67 (1v,66h)	89 (0v,89h)	87 (0v,87h)	77 (1v,76h)	101 (3v,98h)	91 (1v,90h)	97 (3v,94h)	99 (1v,98h)
En 2ª línea quimioterapia	8 (0v,8h)	29 (0v,29h)	19 (1v,18h)	36 (0v,36h)	34 (0v,34h)	22 (0v,22h)	32 (0v,32h)	29 (0v,29h)	18 (0v,18h)	34 (1v,33h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	4 (0v,4h)	8 (0v,8h)	6 (0v,6h)	13 (0v,13h)	14 (0v,14h)	21 (0v,21h)	20 (0v,20h)	12 (0v,12h)	22 (2v,20h)
Edad media comienzo (años)	53	53	52	53	54	53	56	56	57	57
Intervalo edad (años)	31-72	23-79	24-78	25-88	34-80	18-80	32-82	33-79	31-84	32-86
Duración media esquema (días)	120	137	99	129	100	109	98	96	89	110
Nº medio ciclos por esquema	5,85	5,75	5,10	6,09	5,20	6,6	6,02	5,94	6,10	6,90
Nº medio dosis por esquema	24,44	23,34	21,69	23,82	16,98	18,15	13,95	13,86	14,21	12,06
Coste medio por esquema (pts)	55.450	166.064	198.640	270.874	353.450	449.219	388.242	399.217	486.083	775.682
Coste medio por ciclo (pts)	9.475	28.881	38.982	44.467	67.952	68.045	64.498	67.176	79.655	112.879
Coste total anual (pts)	3.382.450	18.599.168	18.672.160	35.484.494	47.362.300	50.761.747	59.789.268	55.890.380	61.732.541	120.230.710
Coste medio por esquema (€)	333,26	998,06	1.193,85	1.627,99	2.124,28	2.699,86	2.333,38	2.399,34	2.921,42	4.661,94
Coste medio por ciclo (€)	56,95	173,58	234,29	267,25	408,40	408,96	387,64	403,74	478,74	678,42
Coste total anual (€)	20.328,93	111.783,25	112.221,94	213.266,10	284.653,16	305.084,24	359.340,74	335.907,99	371.020,01	722.601,12

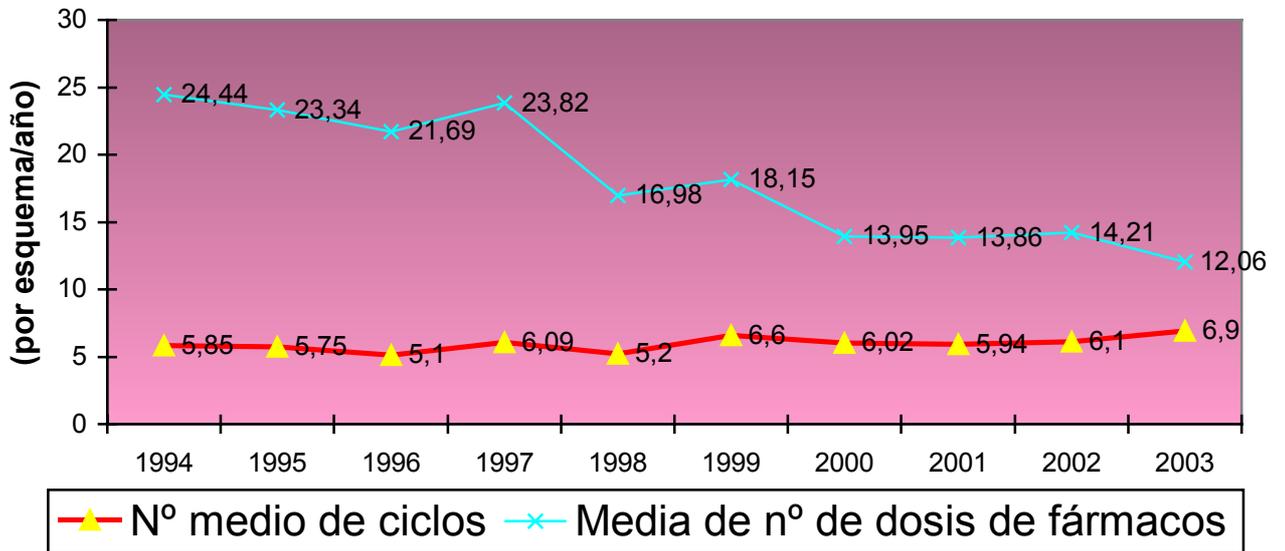
### Cáncer de mama



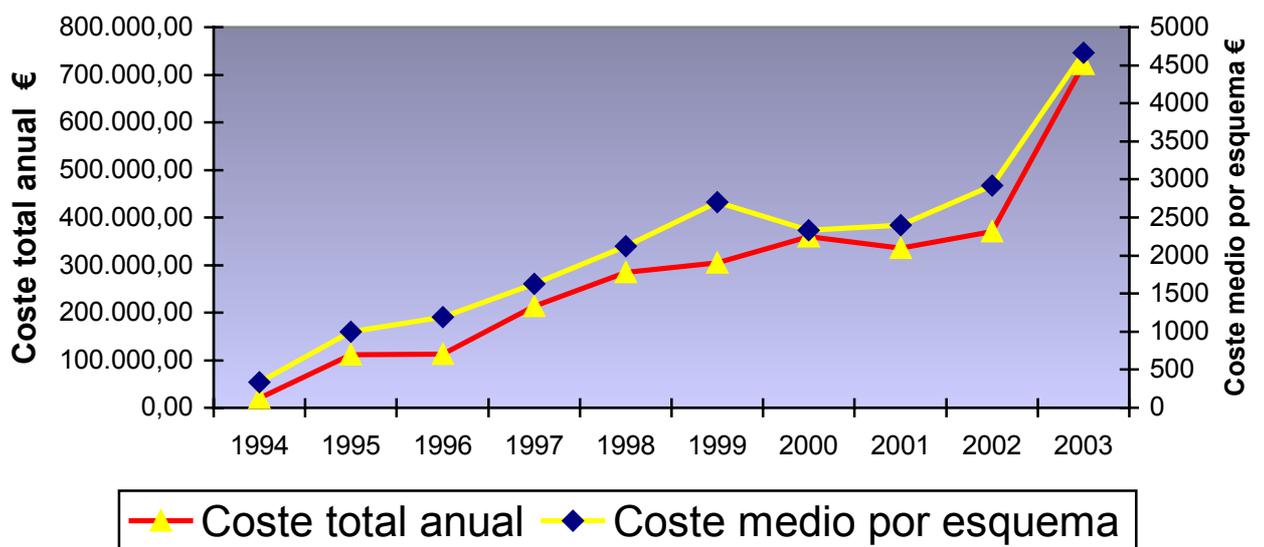
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



-Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de mama:

\* Paclitaxel + Cisplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

día 2 Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Cisplatino + Vinorelbina, 10 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1 y 8 Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Docetaxel trisemanal, ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Docetaxel + Doxorubicina, ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Docetaxel 50 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

día 1 Doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Auto-TMO mama, 1 ciclo.

días 1, 2 y 3 Ciclofosfamida 1.750 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

días 1, 2 y 3 Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1, 2 y 3 Etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

días 1, 2 y 3 Etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

\* AC, 4 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Ciclofosfamida + Epirubicina, 4 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Epirubicina 75 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Docetaxel semanal, ciclos repitiendo cada 7 días.

día 1 Docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Epirubicina + Paclitaxel, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

día 1 Epirubicina 90 mg/m<sup>2</sup> h

día 2 Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

\* Trastuzumab + Paclitaxel, ciclos repitiendo cada 7 días.

día 1 Trastuzumab 2 mg/kg en 000:30 h

día 1 Paclitaxel 40 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Paclitaxel semanal, ciclos repitiendo cada 7 días.

día 1 Paclitaxel 60 mg/m<sup>2</sup> en 001:00

\* Docetaxel + Vinorelbina, ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

día 1 Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> en 000:10 h

\* FAC, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 5-Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Trastuzumab trisemanal, ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Trastuzumab 6 mg/kg en 000:30 h

\* Doxorubicina mama, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Alo mini sólido, 1 ciclo.

días 1-5 Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

días 5 y 6 Ciclofosfamida 60 mg/kg en 002:00 h

\* Docetaxel + Gemcitabina, 6 ciclos repitiendo cada 14 días.

día 1 Docetaxel 65 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1 Gemcitabina 2.500 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Docetaxel + Epirubicina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

día 1 Epirubicina 75 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* CMF, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 5-Fluorouracilo 600 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Metotrexato 40 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* CMFPEV, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Vincristina 2 mg en 000:15 h

día 1 Epirubicina 70 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 5 Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

día 5 5-Fluorouracilo 600 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 5 Metotrexato 40 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* TAC, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

día 1 Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

- \* Gemcitabina + Vinorelbina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
 

día 1 y 8	Gemcitabina 1.200 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
día 1 y 8	Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
- \* FEC, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
 

día 1	Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
día 1	5-Fluorouracilo 600 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
día 1	Epirubicina 75 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
- \* MEV, 6 ciclos repitiendo cada 42 días.
 

días 1 y 22	Epirubicina 70 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
día 1	Mitomomicina C 10 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
días 1 y 22	Vincristina 2 mg en 000:15 h
- \* Vinorelbina mama, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
 

días 1 y 8	Vinorelbina 30 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
------------	--
- \* MMM, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
 

días 1 y 22	Metotrexato 35 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
días 1 y 22	Mitoxantrona 7 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
día 1	Mitomomicina C 7 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
- \* Trastuzumab semanal, ciclos repitiendo cada 7 días.
 

día 1	Trastuzumab 2 mg/kg en 000:30 h
-------	---------------------------------
- \* CMFPAV, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
 

día 1	Vincristina 2 mg en 000:15 h
días 1, 2 y 3	Doxorubicina 15 mg/m <sup>2</sup> en 024:00 h
día 5	Ciclofosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
día 5	5-Fluorouracilo 600 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
día 5	Metotrexato 40 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
- \* Ifosfamida + Vinorelbina, 15 ciclos repitiendo cada 21 días.
 

días 1, 2 y 3	Ifosfamida 1.000 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
---------------	--
- \* Paclitaxel + Carboplatino, 6 ciclos cada 21 días.
 

día 1	Paclitaxel 175 mg/m <sup>2</sup> en 003:00 h
día 1	Carboplatino AUC 6 en 001:00 h
- \* Vinorelbina + Capecitabina oral, 6 ciclos cada 21 días
 

días 1,8	Vinorelbina 25 mg/m <sup>2</sup> en 000:10 h
----------	--

- \* AC, 4 ciclos repitiendo cada 21 días seguido, de Docetaxel trisemanal, 4 ciclos repitiendo cada 21 días; todo en 168 días.

AC

día 1                      Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1                      Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

Docetaxel trisemanal

día 1                      Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

- \* AC, 4 ciclos repitiendo cada 21 días, seguido de Docetaxel semanal, 12 ciclos repitiendo cada 7 días; todo en 168 días.

AC

día 1                      Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1                      Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

Docetaxel semanal

día 1                      Docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

- \* AC, 4 ciclos repitiendo cada 21 días. seguido de Paclitaxel trisemanal, 4 ciclos repitiendo cada 21 días; todo en 168 días.

AC

día 1                      Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1                      Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

Paclitaxel trisemanal

día 1                      Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00

- \* Docetaxel + Capecitabina, ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1                      Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

- \* Paclitaxel trisemanal, ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1                      Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00

- \* Gemcitabina mama, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1 y 8                  Gemcitabina 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

- \* Trastuzumab + Docetaxel, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1                      Trastuzumab 6 mg/kg en 000:30 h

día 1                      Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h





Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
Trastuzumab semanal	1ª																	1			3
	2ª																			1	
	3ª																	2			3
	4ª																1				
	5ª																1				
	6ª												1				1				
	7ª																	1			
Trastuzumab + Paclitaxel	1ª											1					1	1			1
	2ª																	2			1
	3ª												1		1						
	4ª											1	1		1						
	5ª																				
	6ª																				
	7ª																1				
AC (Doxorubicina + Ciclofosfamida)	1ª												2				3				3
	2ª												7		4		8				6
	3ª																				
	4ª																1				
Ciclofosfamida + Epirubicina	1ª												1								
Cisplatino + Vinorelbina	1ª																				
	2ª																				
	3ª												1								
Docetaxel + Doxorubicina	1ª																2				
	2ª													1							
Docetaxel + Vinorelbina	1ª																				
	2ª												6		4						
	3ª												4		2						
Docetaxel semanal	1ª												15		1						
Alo-mini (sólido)	1ª															1					
Docetaxel + Gemcitabina	1ª															9		11			7
Doxorubicina (mama)	1ª															2					
MTX (post-aloTx)	1ª																				
	2ª																1				

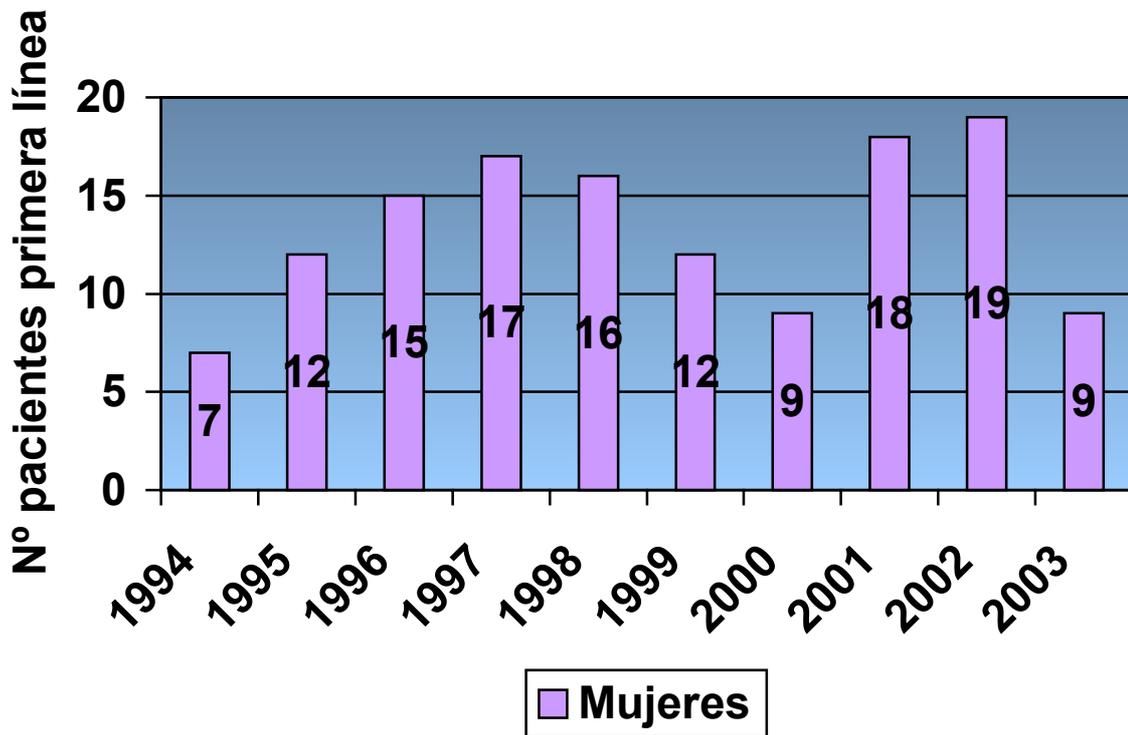


V.7- CÁNCER DE OVARIO

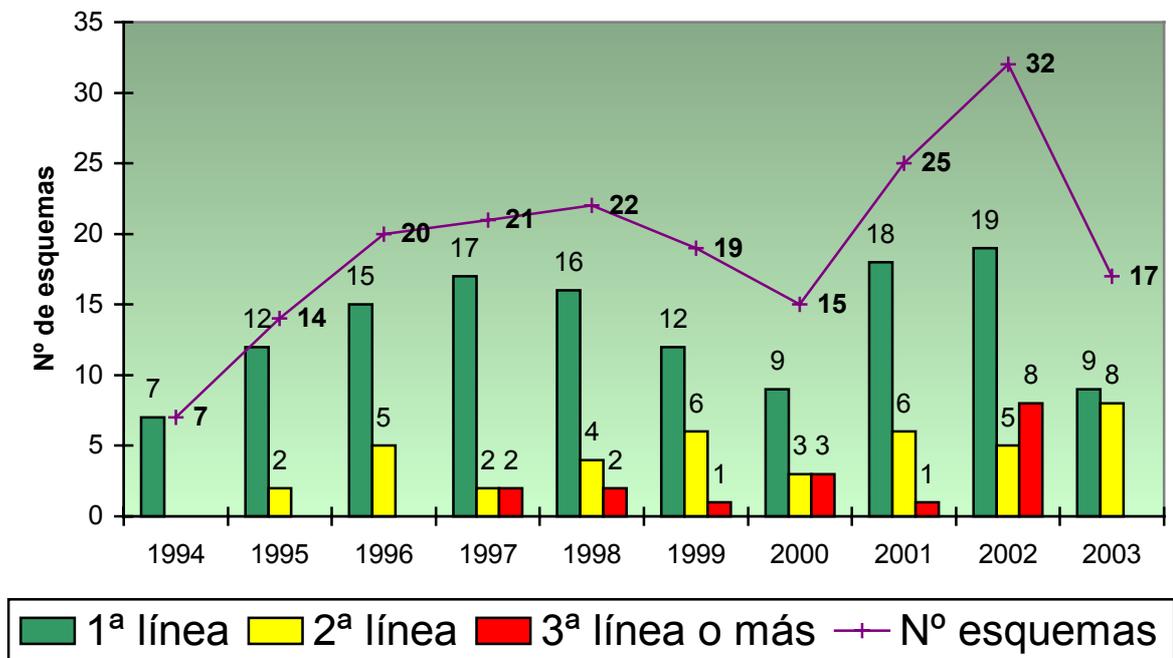
El cáncer epitelial de ovario supone más del 90% de los tumores ováricos malignos. Aproximadamente entre un 5 y 10% de los cánceres de ovario tienen un origen hereditario debido a mutaciones en genes como el BRCA1<sup>86</sup>, al igual que en el cáncer de mama. El tratamiento de elección en los estadios iniciales es la cirugía mediante histerectomía, con una supervivencia libre de enfermedad por encima del 90%. En los estadios avanzados (IIB, IIC, III y IV) se añade quimioterapia complementaria a la cirugía basada en los derivados del Platino, generalmente combinados con Paclitaxel<sup>87</sup> aunque no exento de controversia<sup>88</sup>. En recurrencias, se utilizan los medicamentos Doxorubicina liposomal<sup>89</sup> y Topotecán<sup>90,91</sup> como tratamientos de segunda línea.

CÁNCER DE OVARIO	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia	7	14	20	21	22	19	15	25	32	17
En 1ª línea quimioterapia	7	12	15	17	16	12	9	18	19	9
En 2ª línea quimioterapia	0	2	5	2	4	6	3	6	5	8
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	2	2	1	3	1	8	0
Edad media comienzo (años)	62	61	56	56	57	55	56	56	57	70
Intervalo edad (años)	47-74	38-95	39-80	40-75	41-78	30-82	41-76	32-73	25-76	49-82
Duración media esquema (días)	104	122	96	105	89	94	106	84	102	94
Nº medio ciclos por esquema	5,57	5,29	4,60	5,33	5,14	4,68	4,67	4,52	4,91	4,65
Nº medio dosis por esquema	10,00	9,43	9,00	13,95	12,18	12,47	10,27	11,24	10,09	13,00
Coste medio por esquema (pts)	688.332	899.470	758.447	1.049.139	1.108.749	966.217	971.257	874.677	1.004.341	912.259
Coste medio por ciclo (pts)	123.547	170.170	164.880	196.714	215.863	206.571	208.126	193.513	187.465	196.309
Coste total anual (pts)	4.818.324	12.592.580	15.168.940	22.031.919	24.392.478	18.358.123	14.568.855	21.866.925	32.138.912	15.508.403
Coste medio por esquema (€)	4.136,96	5.405,92	4.558,36	6.305,45	6.663,71	5.807,08	5.837,37	5.256,91	6.036,21	5.482,79
Coste medio por ciclo (€)	742,53	1.022,74	990,95	1.182,27	1.297,36	1.241,52	1.250,86	1.163,04	1.126,69	1.179,84
Coste total anual (€)	29.139,01	75.682,93	91.168,17	132.414,50	146.601,74	110.334,54	87.560,58	131.422,87	193.158,75	93.207,38

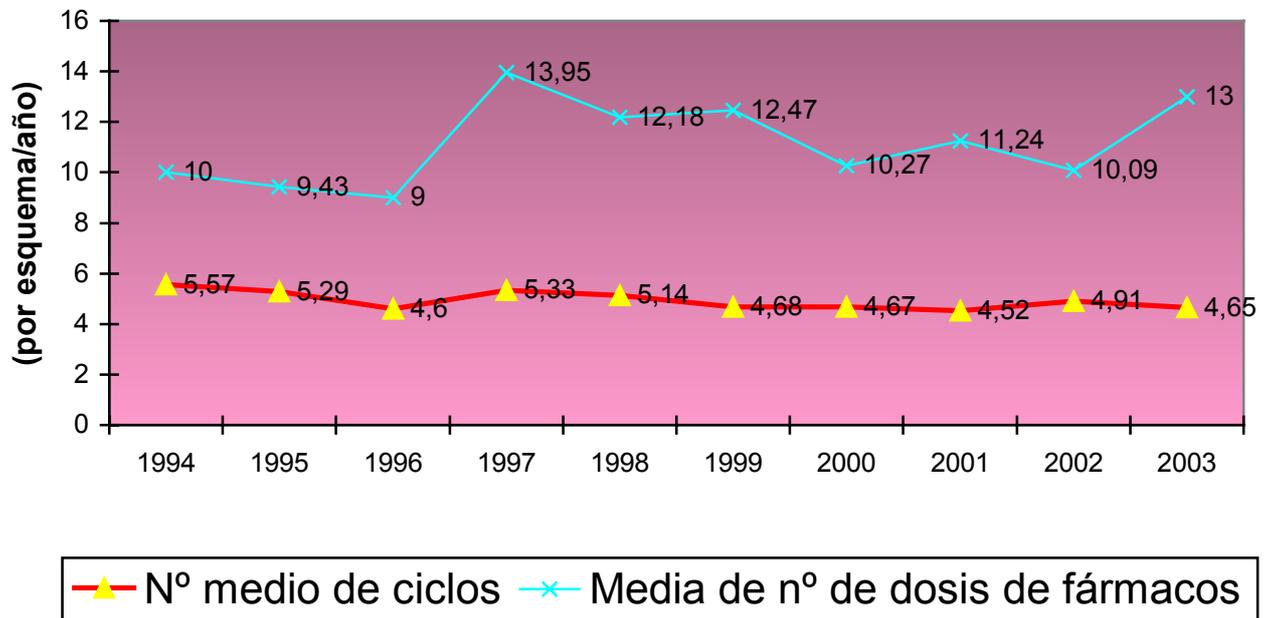
### Cáncer de ovario



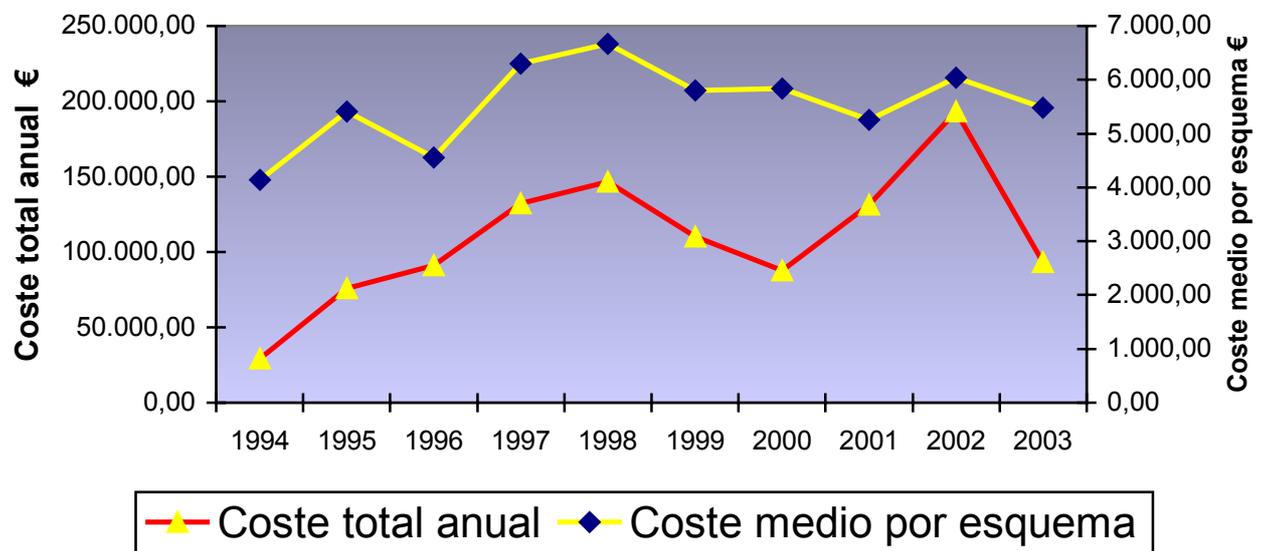
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de ovario:

- \* Paclitaxel + Carboplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1 Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h
  - día 1 Carboplatino AUC 6 en 001:00 h
- \* Paclitaxel + Cisplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1 Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h
  - día 1 Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Ciclofosfamida + Carboplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1 Carboplatino AUC 5-7,5 en 000:15 h
  - día 1 Ciclofosfamida 500 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Docetaxel + Epirubicina, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - día 1 Epirubicina 75 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Topotecán, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1,2,3,4 y 5 Topotecán 1,5 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Doxorubicina liposomal (Caelyx<sup>®</sup>), 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - día 1 Doxorubicina liposomal 50 mg/m<sup>2</sup> 02:00h
- \* Paclitaxel, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1 Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h
- \* Irinotecán, ciclos repitiendo cada 14 días.
  - día 1 Irinotecán 250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Bleomicina + Etopósido + Cisplatino, 6 ciclos repitiendo cada 56 días.
  - días 1-5 Cisplatino 20 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - días 1,8,29 Bleomicina 15 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 1-5 Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Docetaxel trisemanal, ciclos cada 21 días.
  - día 1 Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Docetaxel + Carboplatino, 6 ciclos cada 21 días.
  - día 1 Carboplatino AUC 5-7,5 en 000:15 h
  - día 1 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Gemcitabina + Carboplatino, 6 ciclos cada 21 días.
  - días 1,8 Gemcitabina 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 1 Carboplatino AUC 5-7,5 en 000:15h

\* Gemcitabina + Irinotecán, 6 ciclos cada 21 días.

día 1 Gemcitabina 1.500 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1 Irinotecán 150 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Topotecán 4 mg/m<sup>2</sup>, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Topotecán 4 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Carboplatino ovario, 6 ciclos cada 21 días.

día 1 Carboplatino AUC 5-7,5 en 000:15h

Esquemas Quimioterapia	Línea	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
		H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
Paclitaxel + Cisplatino	1 <sup>a</sup>	6	9	10	6	6					
	2 <sup>a</sup>		1								
Ciclofosfamida + Carboplatino	1 <sup>a</sup>	1		1		1	3				
	2 <sup>a</sup>		1	5			1	1	1		
	3 <sup>a</sup>					1	1	1			
	4 <sup>a</sup>									1	
Paclitaxel	1 <sup>a</sup>		3								
	2 <sup>a</sup>										
Paclitaxel + Carboplatino	1 <sup>a</sup>			4	10	9	9	8	15	12	9
	2 <sup>a</sup>								1		2
Topotecán	1 <sup>a</sup>				1			1	1		
	2 <sup>a</sup>				2	1	4	1	3	2	3
	3 <sup>a</sup>				1	1				1	
Irinotecán (CPT-11)	1 <sup>a</sup>										
	2 <sup>a</sup>										
	3 <sup>a</sup>				1						
Docetaxel + Epirubicina	1 <sup>a</sup>										
	2 <sup>a</sup>					3					
	3 <sup>a</sup>										
Doxorubicina liposomal (Caelyx ®)	1 <sup>a</sup>										
	2 <sup>a</sup>						1	1	1	3	
	3 <sup>a</sup>								1	4	
	4 <sup>a</sup>							2			
Bleomicina+ Etopósido + Cisplatino	1 <sup>a</sup>								1		
Docetaxel trisemanal	1 <sup>a</sup>								1		

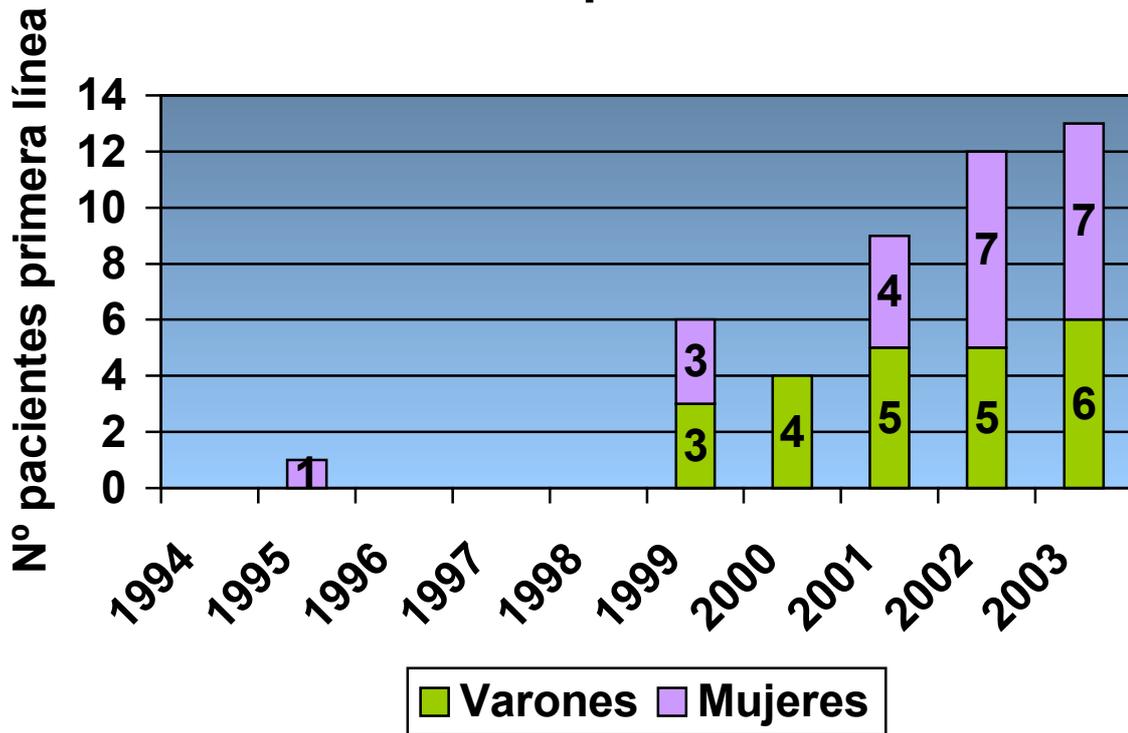


V.8- CÁNCER DE PÁNCREAS

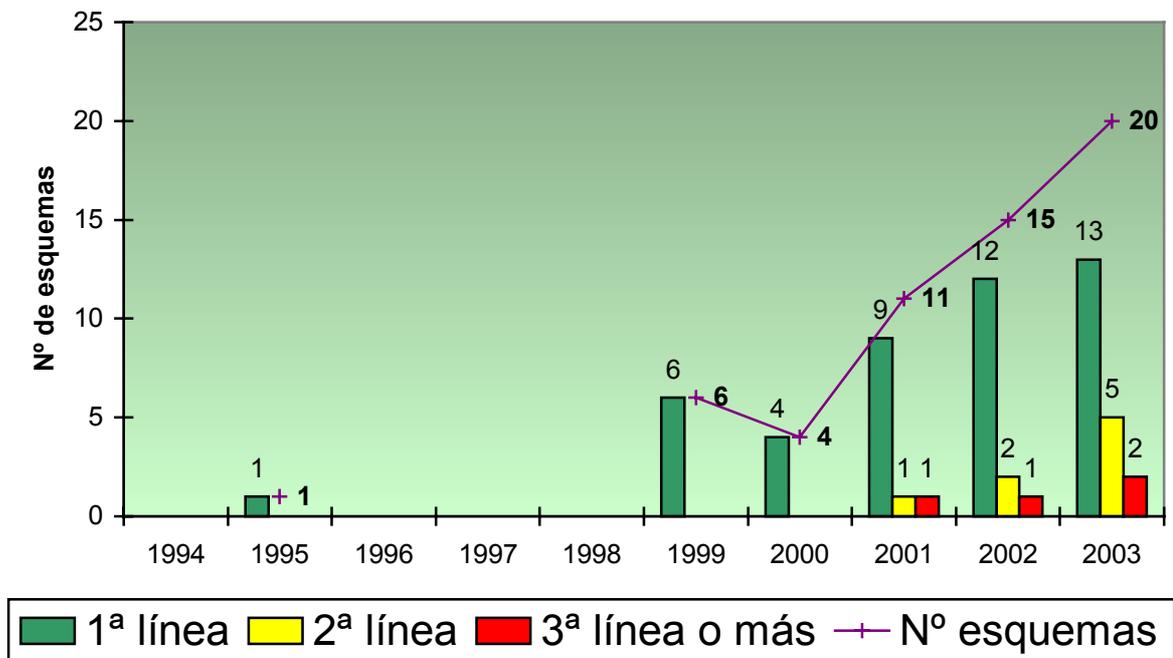
Más de la mitad de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico y sólo el 4% son resecables quirúrgicamente, por ello, la supervivencia a los 5 años es inferior al 5%<sup>92</sup>. La quimioterapia con Gemcitabina<sup>93</sup>, con indicación de uso aprobada desde el año 1999, logra una mejoría en los síntomas de los pacientes y por su potencial radiosensibilizador permite asociarla a la radioterapia, aunque los efectos sobre la supervivencia son escasos. El 5-Fluorouracilo también se utiliza por su efecto radiosensibilizador<sup>94</sup>.

CÁNCER DE PÁNCREAS	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia	0	1 (0v,1h)	0	0	0	6 (3v,3h)	4 (4v,0h)	11 (7v,4h)	15 (8v,7h)	20 (8v,12h)
En 1ª línea quimioterapia		1 (0v,1h)				6 (3v,3h)	4 (4v,0h)	9 (5v,4h)	12 (5v,7h)	13 (6v,7h)
En 2ª línea quimioterapia		0				0	0	1 (1v,0h)	2 (2v,0h)	5 (0v,5h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia		0				0	0	1 (1v,0h)	1 (1v,0h)	2 (2v,0h)
Edad media comienzo (años)		42				65	65	60	59	61
Intervalo edad (años)		42-42				57-71	56-72	47-73	45-73	45-76
Duración media esquema (días)		122				135	67	73	92	72
Nº medio ciclos por esquema		6				11,17	6	6,75	7	4,6
Nº medio dosis por esquema		18,00				25,50	12,60	11,80	9	7
Coste medio por esquema (pts)		165.618				542.099	251.957	350.430	322.678	341.648
Coste medio por ciclo (pts)		27.603				48.546	41.993	51.916	48.402	74.282
Coste total anual (pts)		165.618				3.252.594	1.007.828	3.854.730	4.840.170	6.832.960
Coste medio por esquema (€)		995,38				3.258,08	1.514,29	2.106,13	1.939,33	2.053
Coste medio por ciclo (€)		165,90				291,77	252,38	312,02	290,90	446,44
Coste total anual (€)		995,38				19.548,48	6.057,17	23.167,40	29.090	41.067

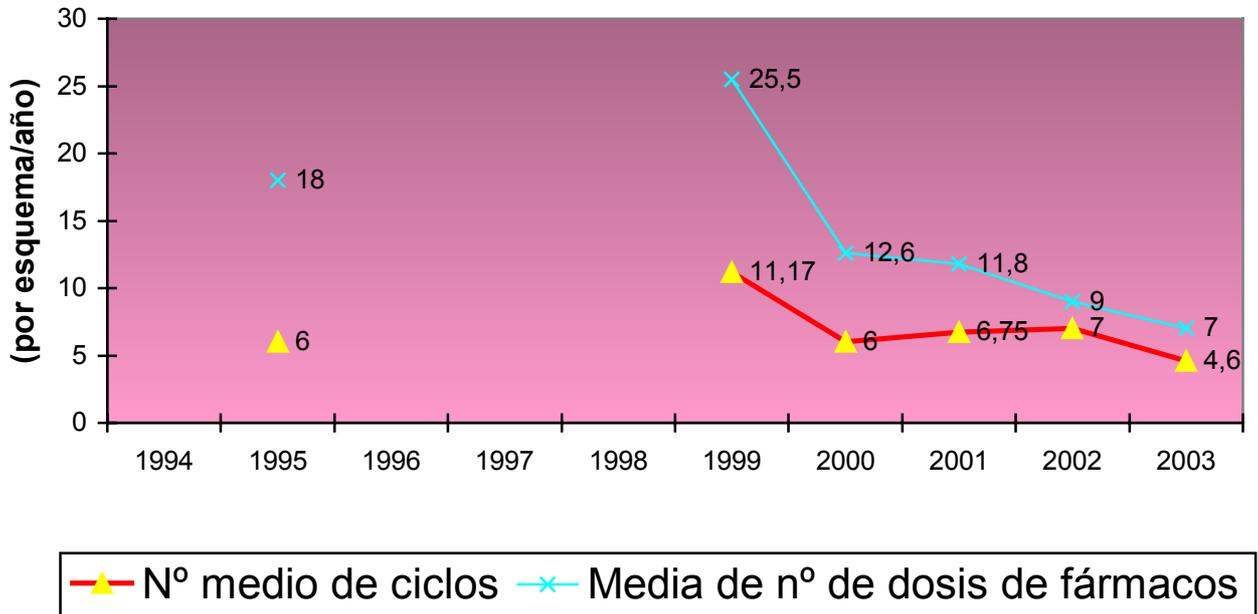
### Cáncer de páncreas



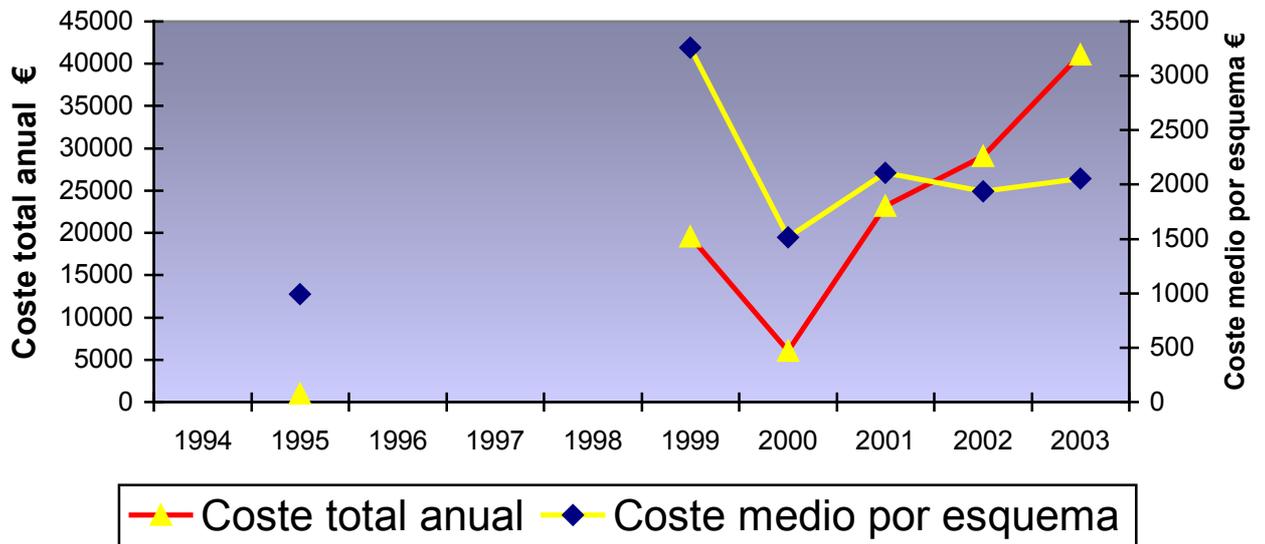
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



-Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de páncreas:

- \* Gemcitabina páncreas, 12 ciclos, repitiendo cada 7 días.

día 1                      Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en 00:30

- \* Gemcitabina + 5-Fluorouracilo perfusión, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1 y 2                5-Fluorouracilo 1.500 mg/m<sup>2</sup> en 024:00

día 1                      Gemcitabina 1.400 mg/m<sup>2</sup> en 000:30

- \* Gemcitabina + 5-Fluorouracilo infusor, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1                      5-Fluorouracilo 1.500 mg/m<sup>2</sup> en 048:00

día 1                      Gemcitabina 1.400 mg/m<sup>2</sup> en 000:30

- \* 5-Fluorouracilo infusor 5 días, 5 ciclos repitiendo cada 7 días.

día 1                      5-Fluorouracilo 1.250 mg/m<sup>2</sup> en 120:00

- \* Cisplatino + Etopósido, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1                      Cisplatino 120 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1, 2 y 3              Etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> en 004:00 h

- \* Oxaliplatino + 5-Fluorouracilo infusor 48 h, 6 ciclos repitiendo cada 14 días.

día 1                      Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

día 1                      5-Fluorouracilo 2.400 mg/m<sup>2</sup> en 046:00 h

- \* Docetaxel páncreas, 6 ciclos cada 21 días.

día 1                      Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

- \* Alimta + Gemcitabina, 8 ciclos cada 21 días.

días 1,8                    Gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 8                      Alimta (LY231514) 500 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

- \* Gemcitabina + Cisplatino, 6 ciclos cada 28 días

días 1,8                    Gemcitabina 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1                      Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

- \* Gemcitabina + Oxaliplatino, 6 ciclos cada 14 días.

día 1                      Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1                      Oxaliplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en 004:00 h

- \* Oxaliplatino + Capecitabina oral, ciclos cada 21 días.

día 1                      Oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

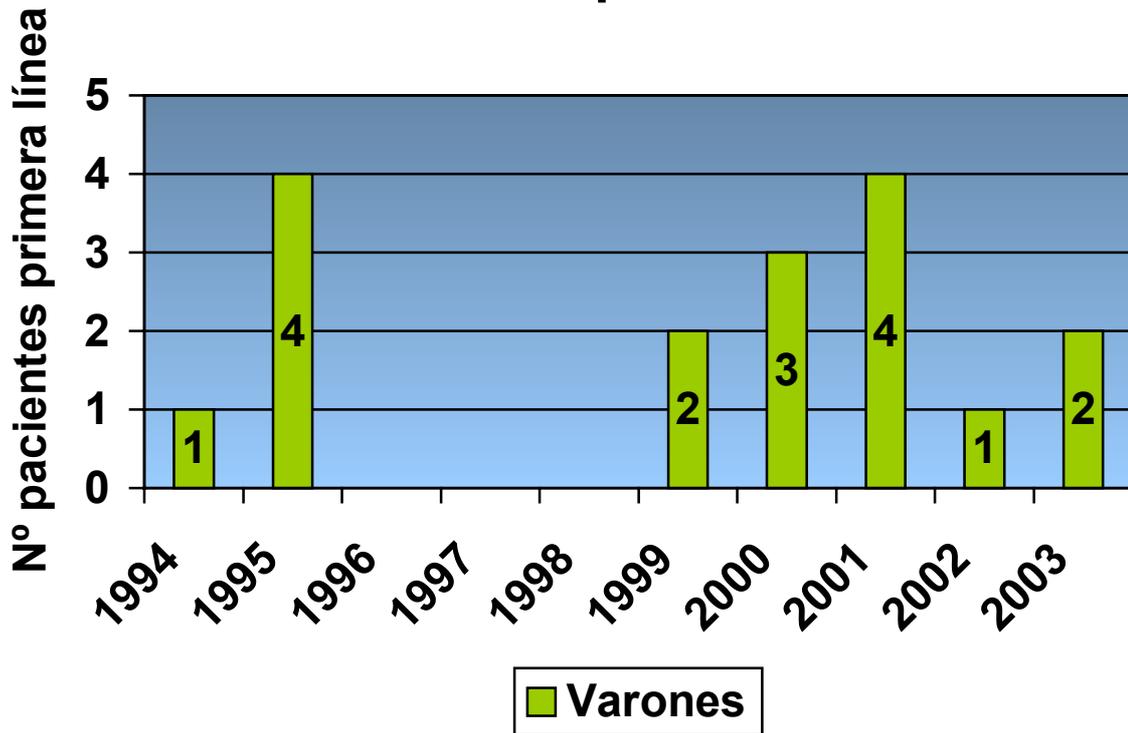


V.9- CÁNCER DE PRÓSTATA

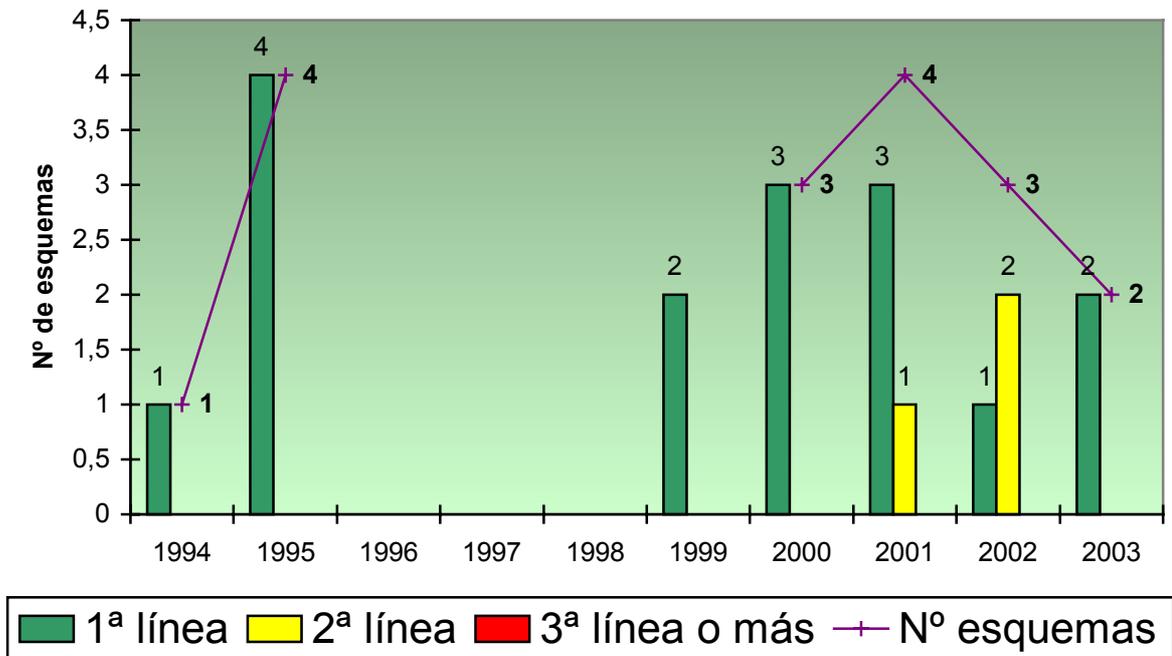
Es la segunda causa de muerte por cáncer en el varón y se cree que los factores ambientales, sobre todo la dieta, influyen más que los genéticos en la aparición del tumor. La prevalencia aumenta con la edad. El antígeno prostático específico (PSA) es el marcador tumoral más útil para el diagnóstico del cáncer de próstata junto con el tacto rectal<sup>95</sup>. El umbral correcto de PSA a partir del cual se recomienda realizar una biopsia todavía es objeto de controversia<sup>96</sup>. El tratamiento, cuando el cáncer está localizado las supervivencias son muy prolongadas, puede ser tanto quirúrgico (prostactomía<sup>97</sup> o criocirugía<sup>98</sup>), radioterápico<sup>99</sup> (incluida la braquiterapia<sup>100</sup>) como la mera observación en pacientes asintomáticos de edad avanzada<sup>101</sup>. Al ser muy hormonosensible, el tratamiento con análogos de la LH-RH o antiandrógenos permite realizar una castración química en pacientes con cáncer avanzado o cuando progresa un cáncer localizado<sup>102</sup>. Responde poco a la quimioterapia y esta se utiliza de manera paliativa cuando aparecen metástasis óseas<sup>103,104,105</sup>.

CÁNCER DE PRÓSTATA	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia	1	4	0	0	0	2	3	4	3	2
En 1ª línea quimioterapia	1	4	0	0	0	2	3	3	1	2
En 2ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	0	1	2	0
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Edad media comienzo (años)	57	65				71	60	71	68	71
Intervalo edad (años)	57-57	54-77				68-74	59-70	69-73	66-72	66-76
Duración media esquema (días)	91	36				26	15	59	71	118
Nº medio ciclos por esquema	4	4,25				1,5	1,33	3,50	4	6,50
Nº medio dosis por esquema	19	13				6,5	3,67	5,75	7	6,50
Coste medio por esquema (pts)	10.222	8.593				5.624	45.210	385.354	384.463	1.077.605
Coste medio por ciclo (pts)	2.556	2.022				3.749	33.907	110.101	96.116	165.785
Coste total anual (pts)	10.222	34.372				11.248	135.630	1.541.416	1.153.389	2.155.210
Coste medio por esquema (€)	61,44	51,65				33,80	271,72	2.316,02	2.310,67	6.476,54
Coste medio por ciclo (€)	15,36	12,15				22,53	203,79	661,72	577,67	996,39
Coste total anual (€)	61,44	206,56				67,60	214,14	9.264,10	6.932	12.953,07

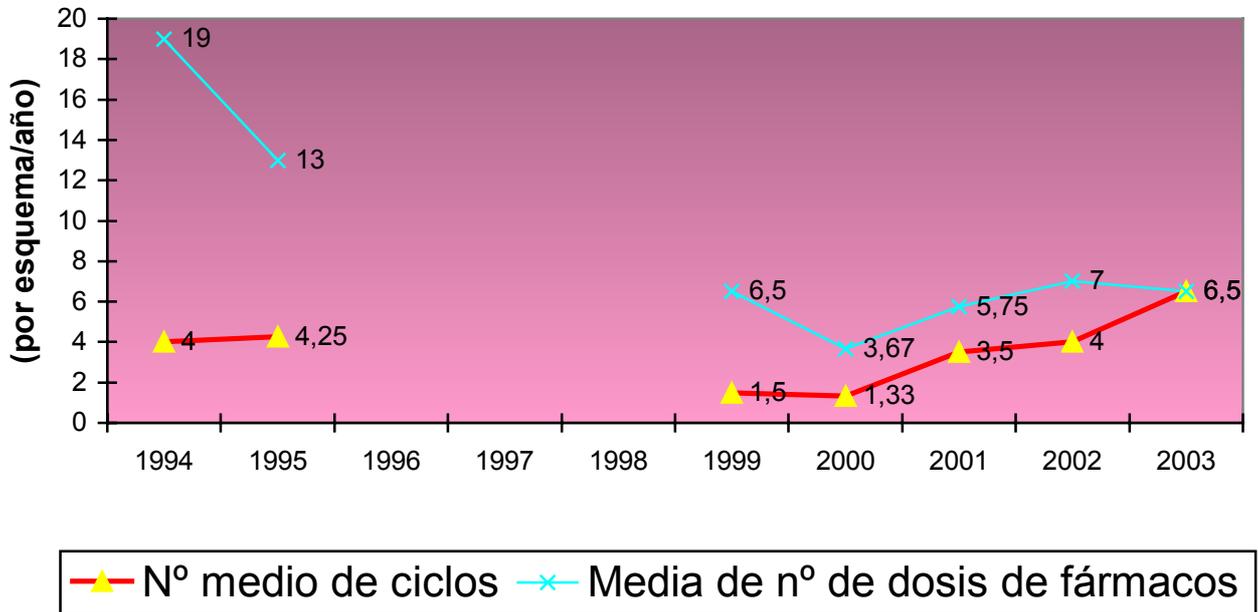
### Cáncer de próstata



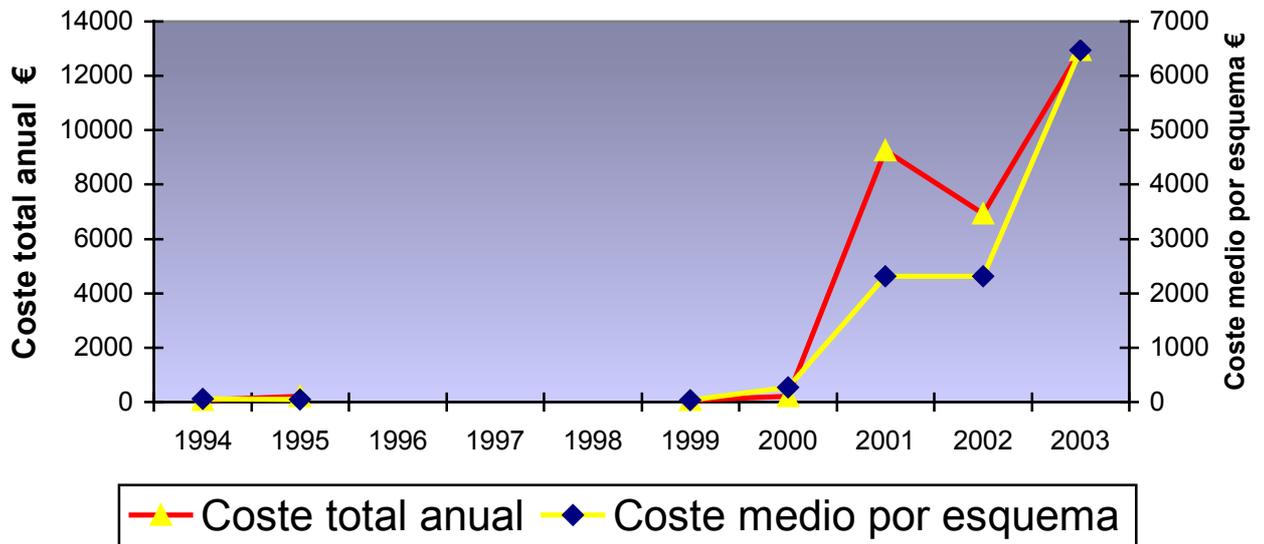
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



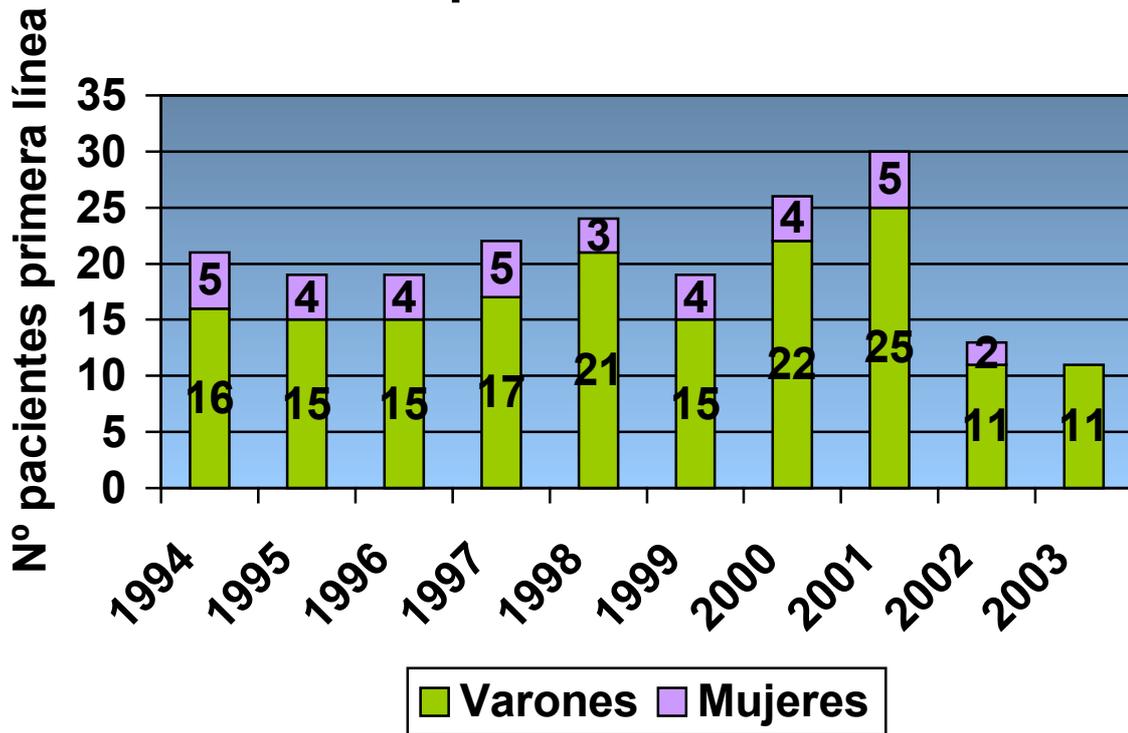


**V.10- CÁNCER DE PULMON MICROCÍTICO**

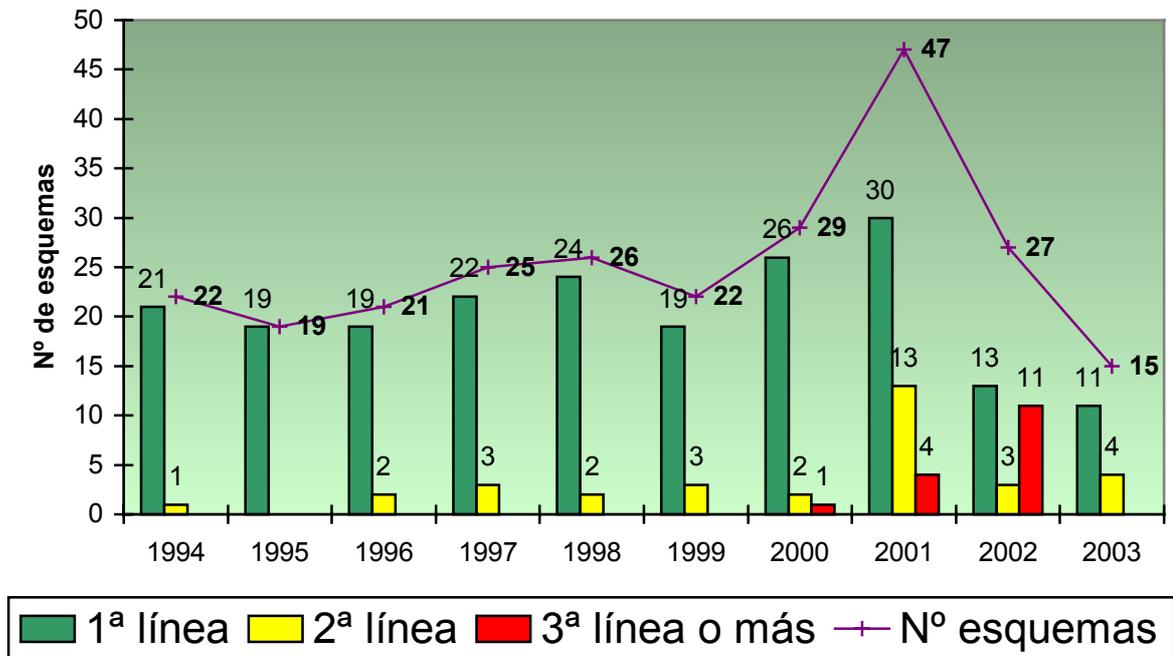
El cáncer de pulmón de células pequeñas o microcítico supone el 20-25% del total de los cánceres de pulmón. Debido a la rapidez con la que crece, dobla su tamaño cada 29 días, la mayoría de los pacientes presentan metástasis en el momento del diagnóstico. Es más sensible a la quimioterapia que el de células no pequeñas, sin embargo, la respuesta no es duradera y la mayoría de los pacientes mueren en menos de 2 años<sup>106</sup>. La quimioterapia de combinación más frecuente es la de Platino (Cisplatino o Carboplatino) más Etopósido. La tasa de respuesta para pacientes con enfermedad localizada<sup>107</sup> es del 80-95% y hasta un 60% de ellos alcanzan una remisión completa. En pacientes con enfermedad avanzada<sup>108</sup> la tasa de respuesta es del 60-80% y un 15-20% de los pacientes alcanzan una remisión completa. Los tiempos medios de supervivencia varían de 12 a 20 meses en pacientes con enfermedad localizada y de 7-11 meses en los de enfermedad avanzada. La quimioterapia de rescate<sup>109</sup> tiene efectos paliativos en pacientes que previamente han respondido a la terapia convencional.

<b>C DE PULMÓN MICROCÍTICO</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	22 (17v,5h)	19 (15v,4h)	21 (16v,5h)	25 (19v,6h)	26 (22v,3h)	22 (18v,4h)	29 (25v,4h)	47 (39v,8h)	27 (22v,5h)	15 (15v,0h)
En 1ª línea quimioterapia	21 (16v,5h)	19 (15v,4h)	19 (15v,4h)	22 (17v,5h)	24 (21v,3h)	19 (15v,4h)	26 (22v,4h)	30 (25v,5h)	13 (11v,2h)	11 (11v,0h)
En 2ª línea quimioterapia	1 (1v,0h)	0	2 (1v,1h)	3 (2v,1h)	2 (2v,0h)	3 (3v,0h)	2 (2v,0h)	13 (10v,3h)	3 (3v,0h)	4 (4v,0h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	1 (1v,0h)	4 (4v,0h)	11 (8v,3h)	0
Edad media comienzo (años)	58	63	55	57	61	59	64	66	63	67
Intervalo edad (años)	38-74	44-74	32-73	34-82	43-79	42-76	41-80	44-87	25-88	54-79
Duración media esquema (días)	82	83	81	77	75	71	60	86	84	81
Nº medio ciclos por esquema	2,95	2,74	3,22	3,20	3,78	3,16	3,07	5,08	4,96	5,13
Nº medio dosis por esquema	9,10	8,21	9,81	9,65	11,38	10,14	12,68	16,48	13,07	13,33
Coste medio por esquema (pts)	223.696	195.469	255.622	219.284	292.427	392.722	725.116	829.350	585.195	717.108
Coste medio por ciclo (pts)	75.829	71.339	79.386	68.526	77.362	124.279	236.194	163.258	117.912	139.696
Coste total anual (pts)	4.921.312	3.713.911	5.368.062	5.482.100	7.603.102	8.639.884	21.028.364	38.979.450	15.800.265	10.756.620
Coste medio por esquema (€)	1.344,44	1.174,79	1.536,32	1.317,92	1.757,52	2.360,30	4.358,03	4.984,49	3.517,09	4.309,91
Coste medio por ciclo (€)	455,74	428,76	477,12	411,85	464,95	746,93	1.419,55	981,20	708,67	839,59
Coste total anual (€)	29.578	22.321	32.263	32.948	45.696	51.927	126.383	234.271	94.961,51	64.648,59

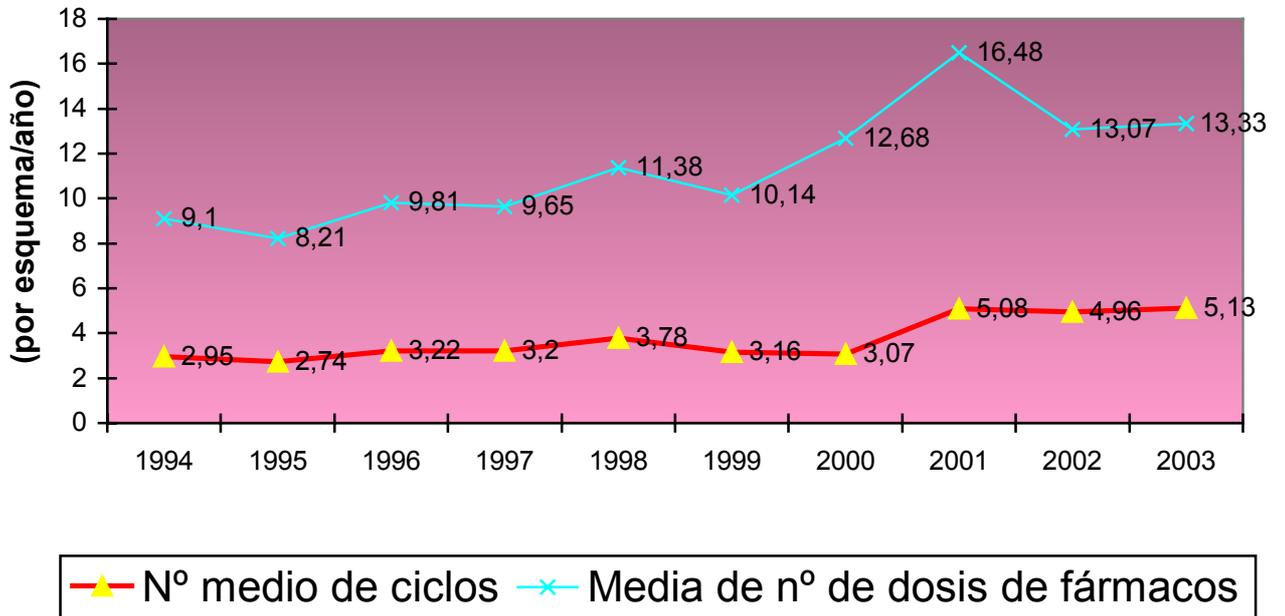
### Cáncer de pulmón microcítico



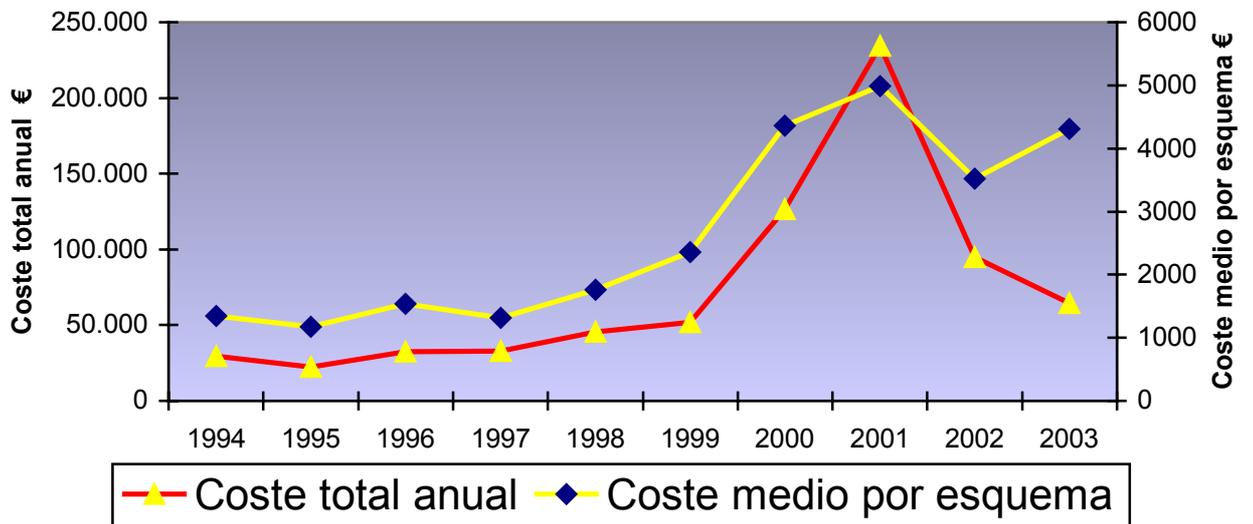
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



-Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de pulmón microcítico:

\* Paclitaxel + Topotecán, 1 ciclo.

días 1, 15 y 29 Paclitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 43-47, 57-61 y 71-75 Topotecán 2,5 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Carboplatino + Etopósido, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Carboplatino AUC 6 en 000:15 h

días 1, 2 y 3 Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

\* Topotecán + Paclitaxel, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1-5 Topotecán 1 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 5 Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

\* Irinotecán + Docetaxel, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

día 1 Irinotecán 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* VEC, 4 ciclos repitiendo cada 14 días, seguido de Cisplatino y Etopósido, 2 ciclos repitiendo cada 21 días, todo en 80 días.

VEC día 1 Vincristina 2 mg en 000:15 h

día 1 Ciclofosfamida 1.000 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Epirubicina 110 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

Cisplatino+Etopósido día 1 Cisplatino 120 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1,2 y 3 Etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> en 004:00 h

\* Gemcitabina + Irinotecán, 6 ciclos repitiendo cada 7 días.

día 1 Gemcitabina 1.500 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1 Irinotecán 150 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Paclitaxel + Gemcitabina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

días 1 y 8 Gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Ifosfamida + Docetaxel, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1-5 Ifosfamida 1.600 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

día 2 Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Irinotecán + Cisplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Irinotecán 200 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1 Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Cisplatino + Topotecán oral, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Cisplatino 60 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

- \* Cisplatino + Vinorelbina, 6 ciclos cada 21 días.
  - día 1                      Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 1 y 8                Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* Gemcitabina + Carboplatino AUC 6, 6 ciclos cada 21 días.
  - días 1 y 8                Gemcitabina 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
  - día 1                      Carboplatino AUC 6 en 000:15 h
- \* Gemcitabina + Vinorelbina, 6 ciclos cada 21 días.
  - días 1 y 8                Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - días 1 y 8                Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> en 000:30h
- \* Paclitaxel + Carboplatino, 6 ciclos cada 21 días.
  - día 1                      Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h
  - día 1                      Carboplatino AUC 6 en 000:15 h
- \* Topotecán, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1-5                 Topotecán 2 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Cisplatino + Etopósido, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1                      Cisplatino 120 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 1,2 y 3              Etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> en 004:00 h
- \* Vinorelbina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1,8                 Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* Topotecán + Gemcitabina, 6 ciclos cada 14 días.
  - día 1                      Topotecán 4 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 1                      Gemcitabina 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 000:30h

Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
VEC seguido de Cisplatino + Etopósido	1 <sup>a</sup>	16	5	13	4	13	3	16	5	17	3	8	4	6	2						
	2 <sup>a</sup>																				
	3 <sup>a</sup>																				
Ifosfamida + Docetaxel	1 <sup>a</sup>																				
	2 <sup>a</sup>	1				1		2	1												
Cisplatino + Vinorelbina	1 <sup>a</sup>			2		1															
Carboplatino + Etopósido	1 <sup>a</sup>					1			1	2		4		4		7	1	4		4	
	2 <sup>a</sup>																			1	
Paclitaxel + Gemcitabina	1 <sup>a</sup>						1						2		1	1	5		4		
	2 <sup>a</sup>						1					3	2				1				

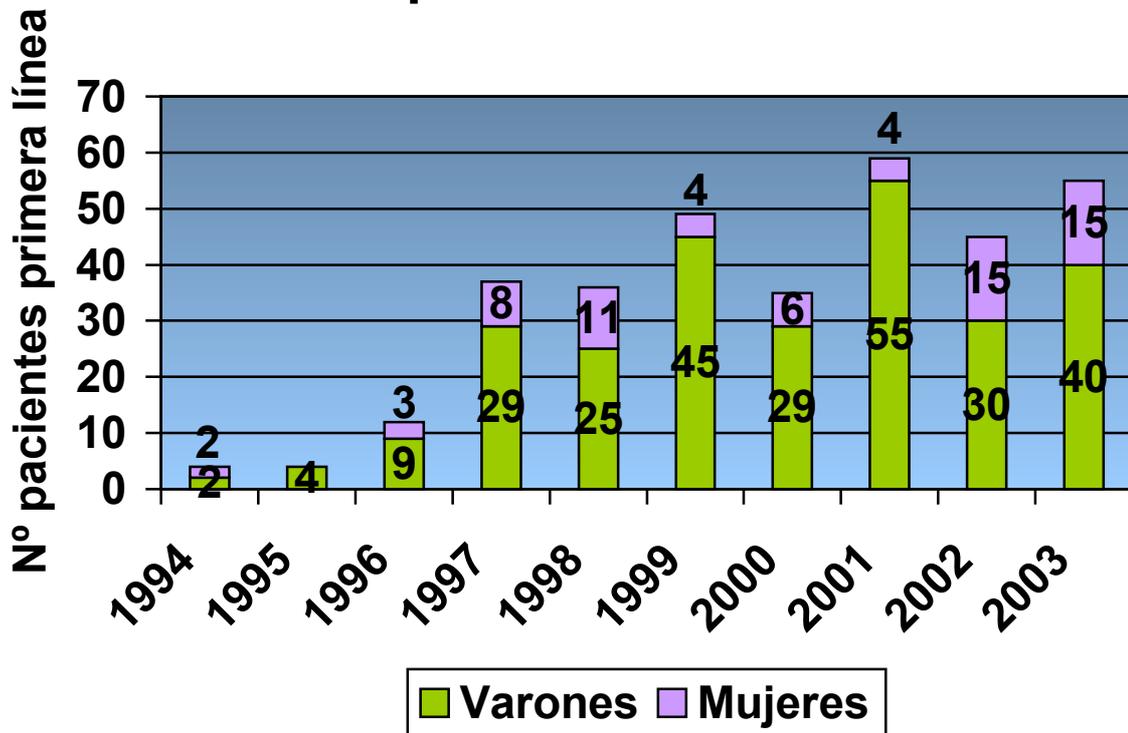


**V.10- CÁNCER DE PULMON NO MICROCÍTICO**

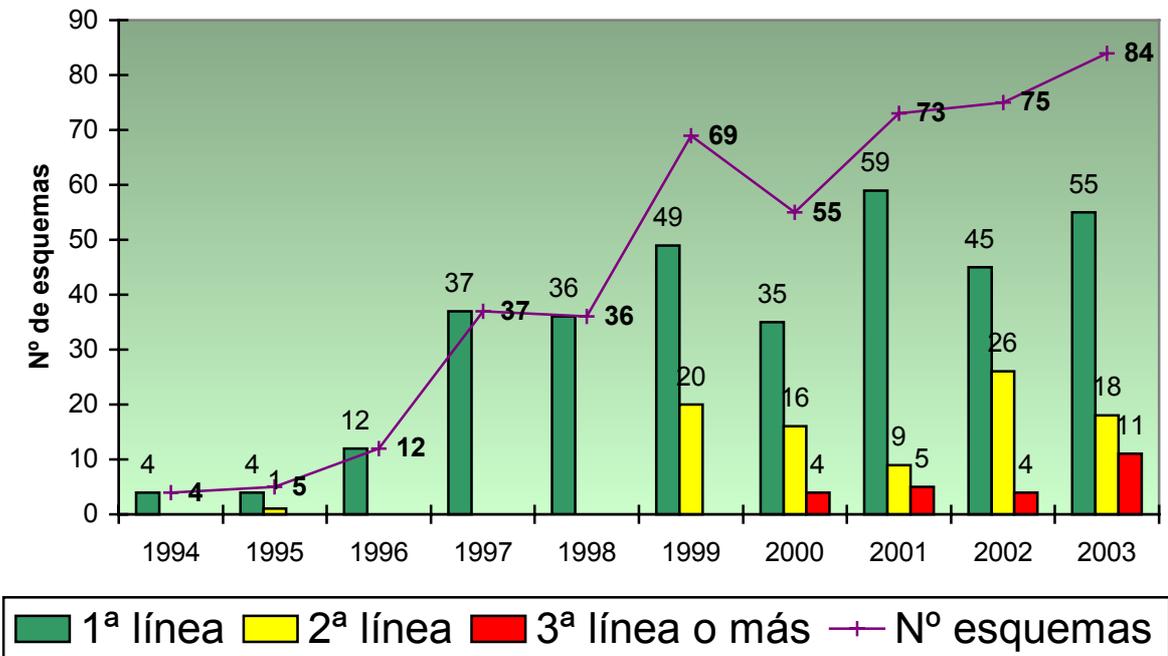
Está asociado al tabaquismo. El cáncer de pulmón no microcítico supone el 75-80% de todos los cánceres de pulmón y se clasifica en tres grupos: carcinoma de células escamosas (30% de todos los cánceres de pulmón), adenocarcinoma (30-40%) y carcinoma de células grandes (10-15%). La cirugía es el tratamiento fundamental en el cáncer de pulmón de células no pequeñas en los estadios I y II y, a veces, en el estadio IIIa. Para el resto de los estadios la quimioterapia, combinada con la radioterapia, confiere un pequeño aumento de la supervivencia. Los esquemas de tratamiento más utilizados en primera línea incluyen siempre a los derivados del platino (Cisplatino y Carboplatino) en combinación con otros citostáticos<sup>110</sup>. En segunda línea de tratamiento se utiliza el Docetaxel, que tiene desde enero de 2003 la aprobación para su uso en primera línea. Aunque los nuevos medicamentos han demostrado ser activos en lo que se refiere a respuesta tumoral, muchos de los tiempos medios de supervivencia son inferiores a un año y sus tasas de supervivencia en el primer año son de 30-40%<sup>111</sup>. Muchos de los tratamientos de combinación con dos y tres medicamentos son tan nuevos que la supervivencia media y las tasas de supervivencia en el primer año no han sido determinadas<sup>112</sup>.

<b>C. PULMÓN NO MICROCÍTICO</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	4 (2v,2h)	5 (5v,0h)	12 (8v,3h)	37 (29v,8h)	36 (25v,11h)	69 (60v,9h)	55 (46v,9h)	73 (67v,6h)	75 (54v,21h)	84 (65v,19h)
En 1ª línea quimioterapia	4 (2v,2h)	4 (4v,0h)	12 (9v,3h)	37 (29v,8h)	36 (25v,11h)	49 (45v,4h)	35 (29v,6h)	59 (55v,4h)	45 (30v,15h)	55 (40v,15h)
En 2ª línea quimioterapia	0	1 (1v,0h)	0	0	0	20 (15v,5h)	16 (14v,2h)	9 (7v,2h)	26 (20v,6h)	18 (11v,7h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	4 (3v,1h)	5 (5v,0h)	4 (4v,0h)	11 (8v,3h)
Edad media comienzo (años)	58	53	51	61	59	61	61	64	64	62
Intervalo edad (años)	45-73	40-65	41-67	34-78	36-80	43-79	34-79	32-82	36-80	28-85
Duración media esquema (días)	75	54	83	107	97	63	90	79	72	84
Nº medio ciclos por esquema	4,25	3	4,17	4,81	4,69	5,93	6	4,89	5,27	6,13
Nº medio dosis por esquema	11	8,6	11,58	13,41	12,03	11,87	11,42	11,58	11,19	13,57
Coste medio por esquema (pts)	216.754	121.030	365.000	402.288	452.386	579.481	493.373	519.579	544.175	717.687
Coste medio por ciclo (pts)	51.001	40.343	87.600	83.622	96.366	87.761	82.230	106.244	103.324	117.030
Coste total anual (pts)	867.016	605.150	4.380.000	14.884.656	16.285.896	39.984.189	27.135.515	37.929.267	40.813.125	60.285.708
Coste medio por esquema (€)	1.302,72	727,40	2.193,70	2.417,80	2.718,89	3.482,75	2.965,23	3.122,73	3.270,56	4.313,39
Coste medio por ciclo (€)	306,52	242,47	526,49	502,58	579,17	527,45	494,21	638,54	620,99	703,36
Coste total anual (€)	5.210,87	3.637,02	26.324,33	89.458,58	87.880,20	240.309,82	163.087,73	227.959,49	245.291,82	362.324,40

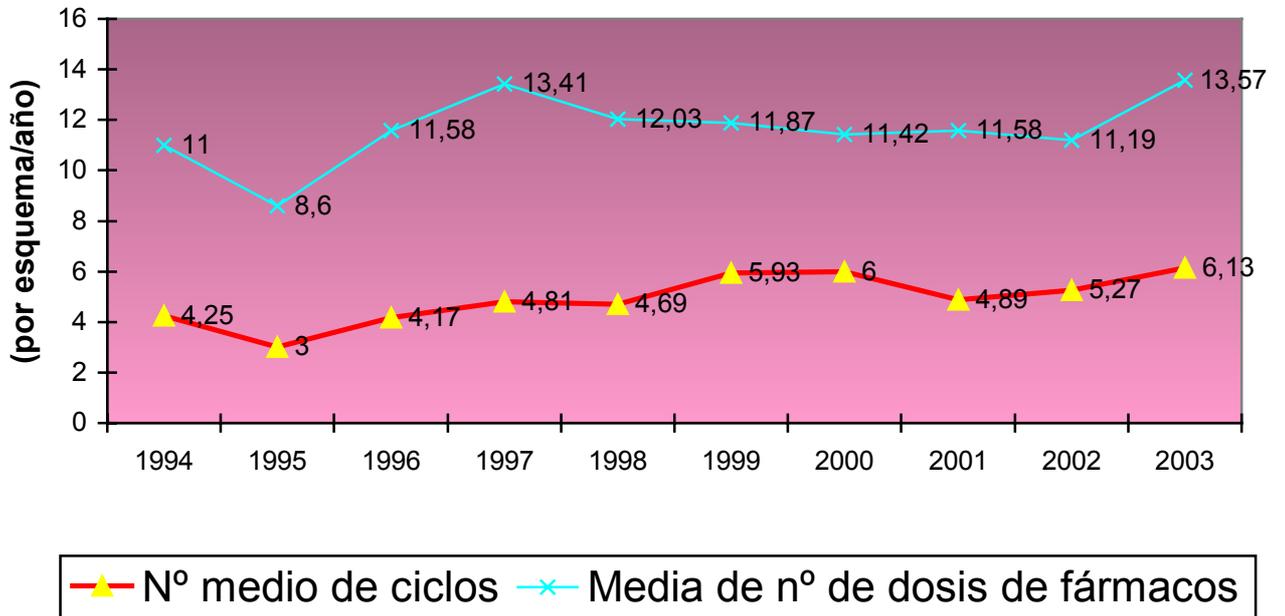
### Cáncer de pulmón no microcítico



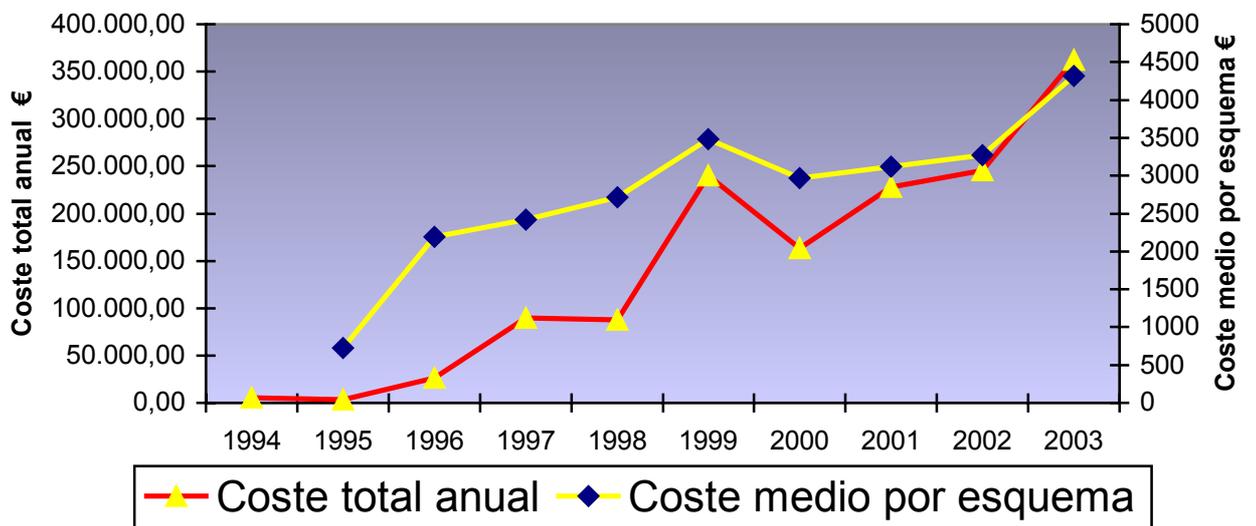
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de pulmón no microcítico:

\* Docetaxel + Cisplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

día 1 Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Docetaxel + Cisplatino + Gemcitabina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1, 8 y 15 Docetaxel 20 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1 y 8 Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1 Cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Cisplatino + Gemcitabina + Vinorelbina, 6 ciclos cada 21 días.

días 1 y 8 Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

días 1 y 8 Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1 Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Paclitaxel + Carboplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

día 1 Carboplatino AUC 6 en 000:15 h

\* Gemcitabina + Cisplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1 y 8 Gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1 Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Gemcitabina (1.200 mg/m<sup>2</sup>) + Carboplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1 y 8 Gemcitabina 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

día 1 Carboplatino AUC 6 en 000:15 h

\* Irinotecán + Vinorelbina, 6 ciclos repitiendo cada 7 días.

día 1 Irinotecán 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

día 1 Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:10 h

\* Ifosfamida + Vinorelbina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Ifosfamida 3.000 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1 y 8 Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Cisplatino + Vinorelbina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1 y 8 Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Paclitaxel + Cisplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

día 2 Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

- \* Irinotecán + Cisplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1                      Irinotecán 200 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 1                      Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* EMD 121974, 3 ciclos repitiendo cada 7 días.
  - días 1 y 4                EMD 121974 240 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Cisplatino + Etopósido, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1                      Cisplatino 120 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 1, 2 y 3            Etopósido 120 mg/m<sup>2</sup> en 004:00 h
- \* Topotecán + Paclitaxel, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1-5                 Topotecán 1 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 5                     Paclitaxel 135 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h
- \* Paclitaxel + Topotecán, 1 ciclo.
  - días 1, 15 y 29        Paclitaxel 250 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h
  - días 43-47, 57-61, 71-75    Topotecán 2,5 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Vinorelbina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1 y 8                Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* Gemcitabina + Vinorelbina, 6 ciclos repitiendo cada 14 días.
  - día 1                      Gemcitabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 1                      Irinotecán 150 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Irinotecán + Docetaxel, ciclos repitiendo cada 7 días.
  - día 1                      Docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - día 1                      Irinotecán 80 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Carboplatino + Vinorelbina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1                      Carboplatino AUC 5-7,5 en 000:15 h
  - días 1 y 8                Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:10 h
- \* Docetaxel + Gemcitabina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1 y 8                Docetaxel 40 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 1 y 8                Gemcitabina 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Gemcitabina, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - días 1,8 y 15            Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Carboplatino + Docetaxel, 6 ciclos cada 21 días.
  - día 1                      Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - día 1                      Carboplatino AUC 5-7,5 en 000:15 h

- \* Carboplatino + Vinorelbina rama A, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1 y 8 Carboplatino AUC 5-7,5 en 001:00 h
  - días 1 y 8 Vinorelbina 12,5 mg/m<sup>2</sup> en 000:10 h
- \* Carboplatino + Vinorelbina rama B, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1 Carboplatino AUC 5-7,5 en 001:00 h
  - días 1 y 8 Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:10 h
- \* Docetaxel trisemanal, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1 Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Gemcitabina (2.500 mg/m<sup>2</sup>) + Carboplatino, 3 ciclos cada 14 días.
  - días 1 y 15 Gemcitabina 2.500 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - días 1 y 15 Carboplatino AUC 3-5 en 000:15 h
- \* Gemcitabina + Carboplatino vital, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1 y 8 Gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 1 Carboplatino AUC 6 en 000:15 h
- \* Gemcitabina + Carboplatino + Radioterapia, 5 ciclos cada 7 días.
  - día 1 Gemcitabina 100 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 1 Carboplatino AUC 2 en 000:15 h
- \* Paclitaxel + Gemcitabina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1 Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h
  - día 1 Gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Topotecán + Gemcitabina, 6 ciclos repitiendo cada 14 días.
  - día 1 Topotecán 4 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 5 Gemcitabina 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 1 Gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Topotecán 4 mg/m<sup>2</sup>, 6 ciclos repitiendo cada 7 días.
  - día 1 Topotecán 4 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
Cisplatino + Vinorelbina	1 <sup>a</sup>	2	2	4																	
	2 <sup>a</sup>			1																	
Paclitaxel + Cisplatino	1 <sup>a</sup>	1																			
Gemcitabina + Cisplatino	1 <sup>a</sup>					9	3	27	8	6	3	3		1							
Gemcitabina (1.200 mg/m <sup>2</sup> ) + Carboplatino	1 <sup>a</sup>							2		17	6	35	3	23	5	41	3	10	4	5	
	2 <sup>a</sup>												1	3				2		3	
Irinotecán + Cisplatino	1 <sup>a</sup>									2	2	4	1								
Docetaxel semanal	1 <sup>a</sup>											1		1		2				1	
	2 <sup>a</sup>											15	4	10	1	6	1	5	1	2	1
	3 <sup>a</sup>													1		1					
Cisplatino + Gemcitabina + Vinorelbina	1 <sup>a</sup>											2		2							
	2 <sup>a</sup>																				
	3 <sup>a</sup>																			3	
Ifosfamida + Vinorelbina	1 <sup>a</sup>																				
	2 <sup>a</sup>													2							
Irinotecán + Vinorelbina	1 <sup>a</sup>																			1	1
	2 <sup>a</sup>																1	8	4		1
	3 <sup>a</sup>													2	1	3	2				
	4 <sup>a</sup>																1				
Docetaxel + Cisplatino + Gemcitabina	1 <sup>a</sup>													1	1	1		2	3		
EMD 121974	1 <sup>a</sup>																				
	2 <sup>a</sup>													1							
Cisplatino + Etopósido	1 <sup>a</sup>																				
	2 <sup>a</sup>															1					
Topotecán + Paclitaxel	1 <sup>a</sup>															1					
Paclitaxel + Carboplatino	1 <sup>a</sup>															3	1		1		
	2 <sup>a</sup>																			2	1
	3 <sup>a</sup>																			2	2
Paclitaxel + Topotecán	1 <sup>a</sup>															1					
Docetaxel + Cisplatino	1 <sup>a</sup>															6	7	2	1		
Vinorelbina	1 <sup>a</sup>																			1	1
	2 <sup>a</sup>																	2	1	3	
	3 <sup>a</sup>																	1		1	
	4 <sup>a</sup>																	1			

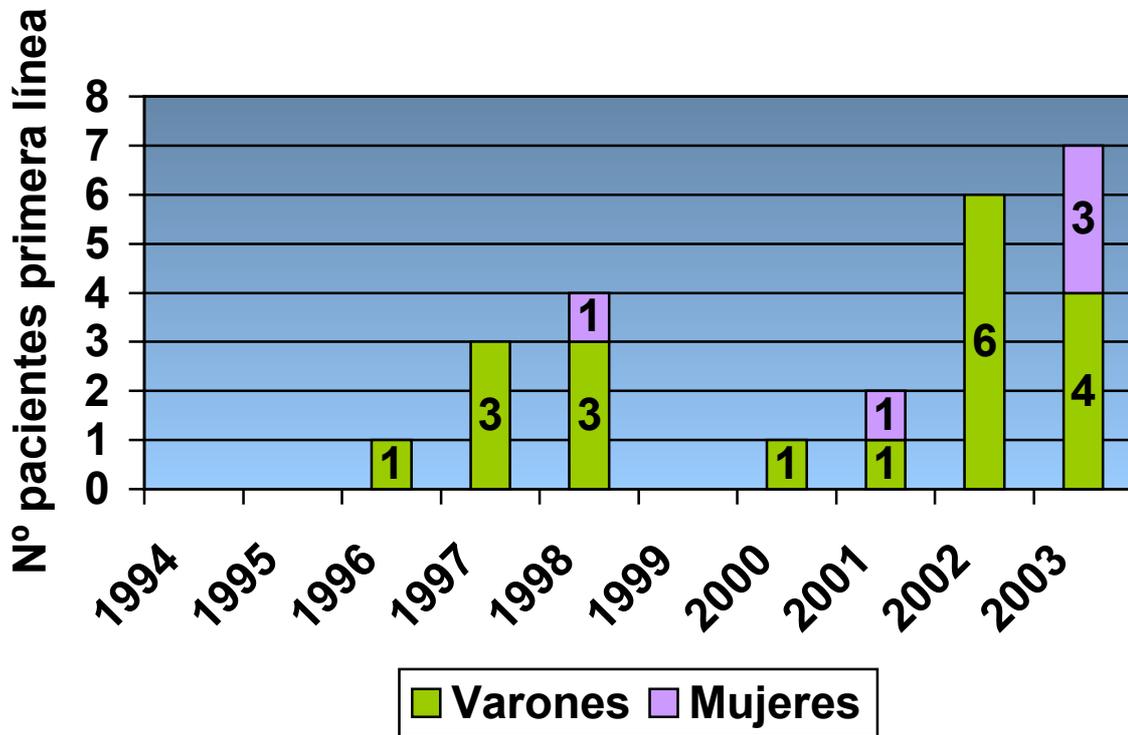


V.12- CÁNCER DE RIÑÓN

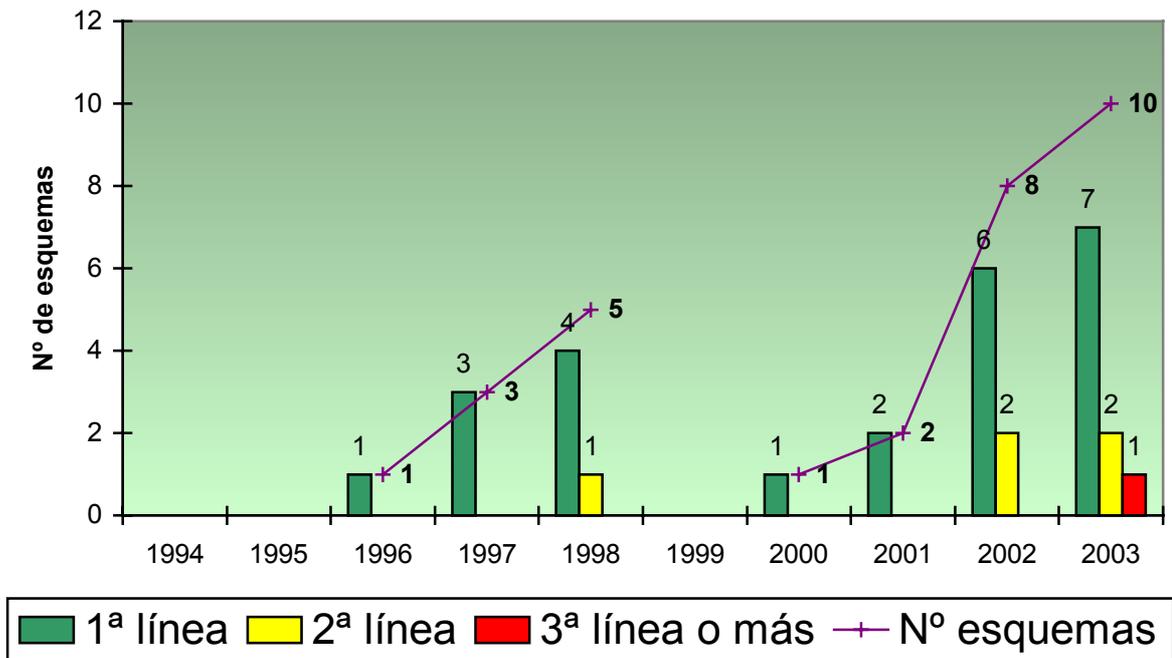
El adenocarcinoma de riñón o hipernefrona tiene una etiología desconocida. El tratamiento de elección es quirúrgico mediante nefrectomía. La quimioterapia siempre es paliativa al ser un tumor muy quimiorresistente y sólo actúan, con un índice de respuestas superior al 10%: la Vinblastina, el 5-Fluorouracilo y la Gemcitabina. La inmunoterapia<sup>113</sup>, con los Modificadores de la Respuesta Biológica: Interferón alfa junto a Interleukina-2 (IL-2), se considera el tratamiento de elección en el cáncer de riñón avanzado, metastásico y no resecaable, con un índice de respuestas entre el 13 y el 30%. El trasplante alogénico no mieloablativo de células madres es un tratamiento que se encuentra en fase de investigación<sup>114</sup>.

CÁNCER DE RIÑÓN	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia			1 (1v,0h)	3 (3v,0h)	5 (4v,1h)		1 (1v,0h)	2 (1v,1h)	8 (8v,0h)	10 (7v,3h)
En 1ª línea quimioterapia			1 (1v,0h)	3 (3v,0h)	4 (3v,1h)		1 (1v,0h)	2 (1v,1h)	6 (6v,0h)	7 (4v,3h)
En 2ª línea quimioterapia			0	0	1 (1v,0h)		0	0	2 (2v,0h)	2 (2v,0h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia										1 (1v,0h)
Edad media comienzo (años)			64	60	61		39	52	49	44
Intervalo edad (años)			64-64	56-64	42-89		39-39	51-54	23-71	24-75
Duración media esquema (días)			520	120	122		106	130	183	30
Nº medio ciclos por esquema			19	4,33	3,6		4,0	9,0	10,13	3,90
Nº medio dosis por esquema			75	19	13,6		12,00	44,50	60,13	21,80
Coste medio por esquema (pts)			50.175	177.454	8.611		11.442	349.810	387.982	204.685
Coste medio por ciclo (pts)			2.641	40.951	2.392		2.860	38.868	107.030	52.483
Coste total anual (pts)			50.175	532.362	43.055		11.442	699.620	3.103.856	2.046.850
Coste medio por esquema (€)			301,56	1.066,52	51,75		68,77	2.102,40	2.331,82	1.230,18
Coste medio por ciclo (€)			15,87	246,12	14,38		17,19	233,60	643,26	315,43
Coste total anual (€)			301,56	3.199,56	258,77		68,77	4.204,80	18.654,55	12.301,82

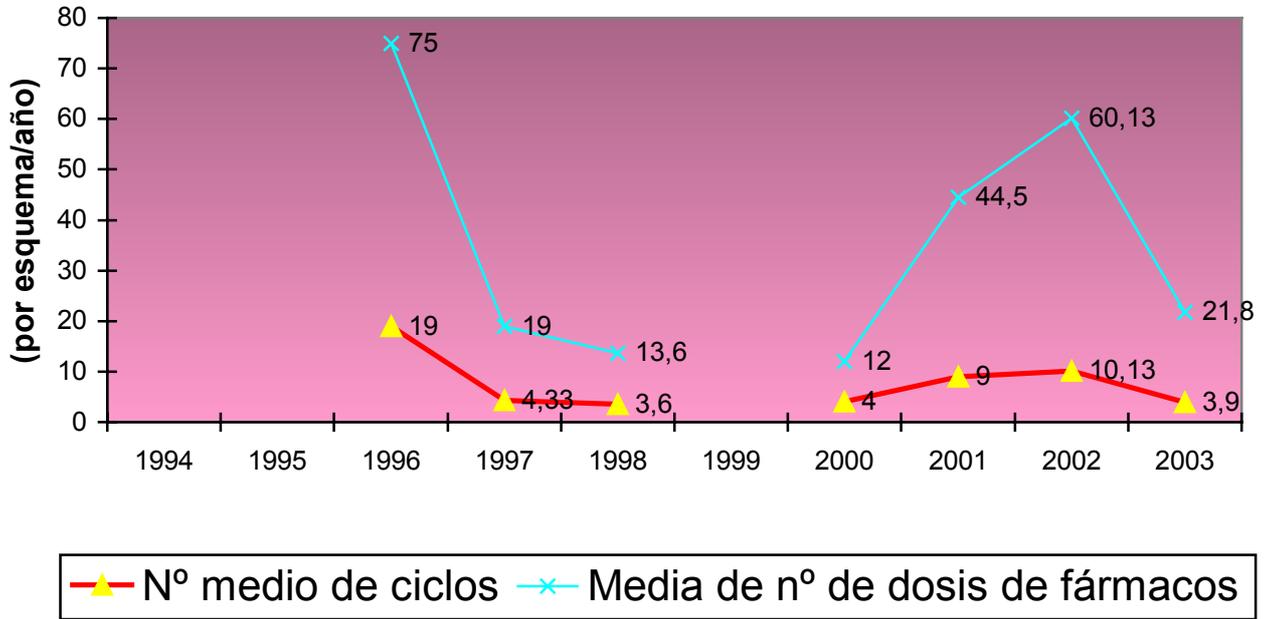
### Cáncer de riñón



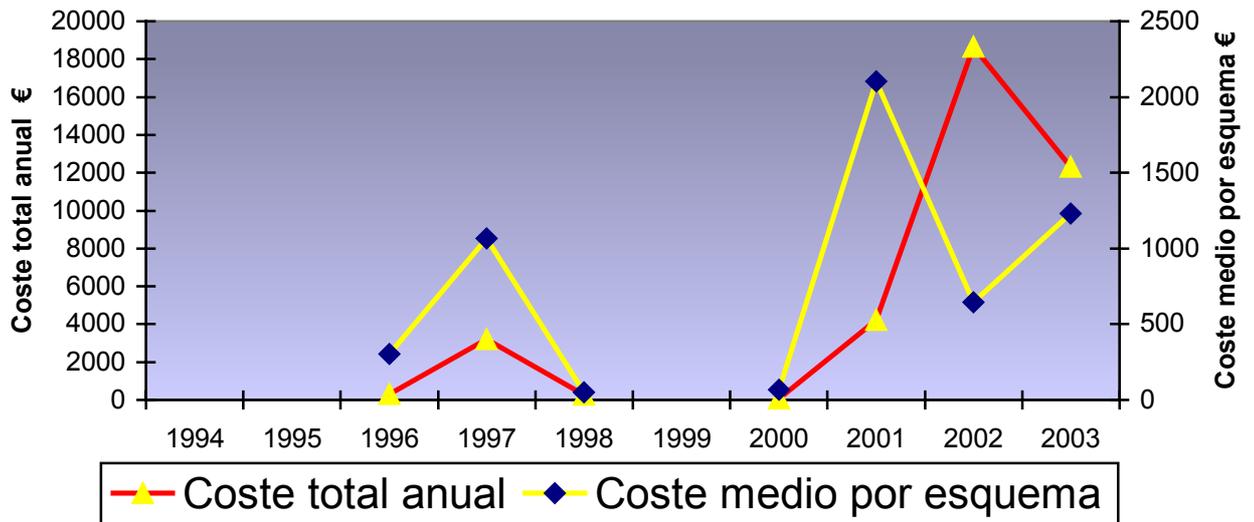
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



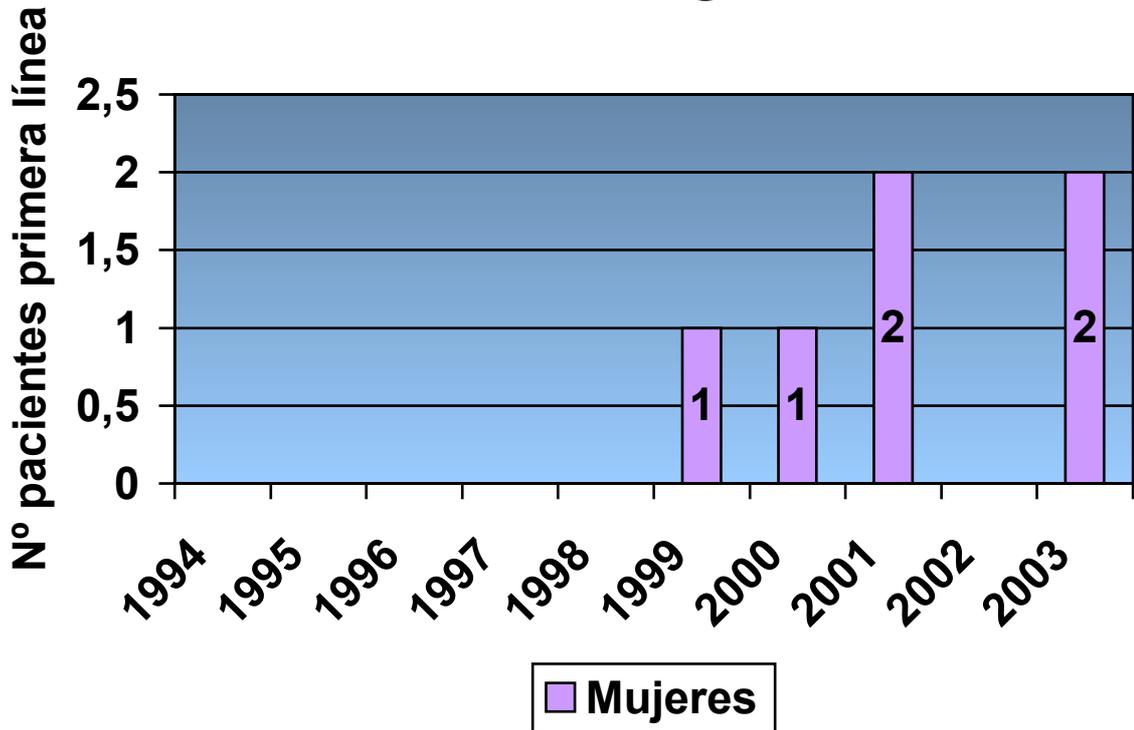


**V.13- CÁNCER TROFOBLÁSTICO GESTACIONAL**

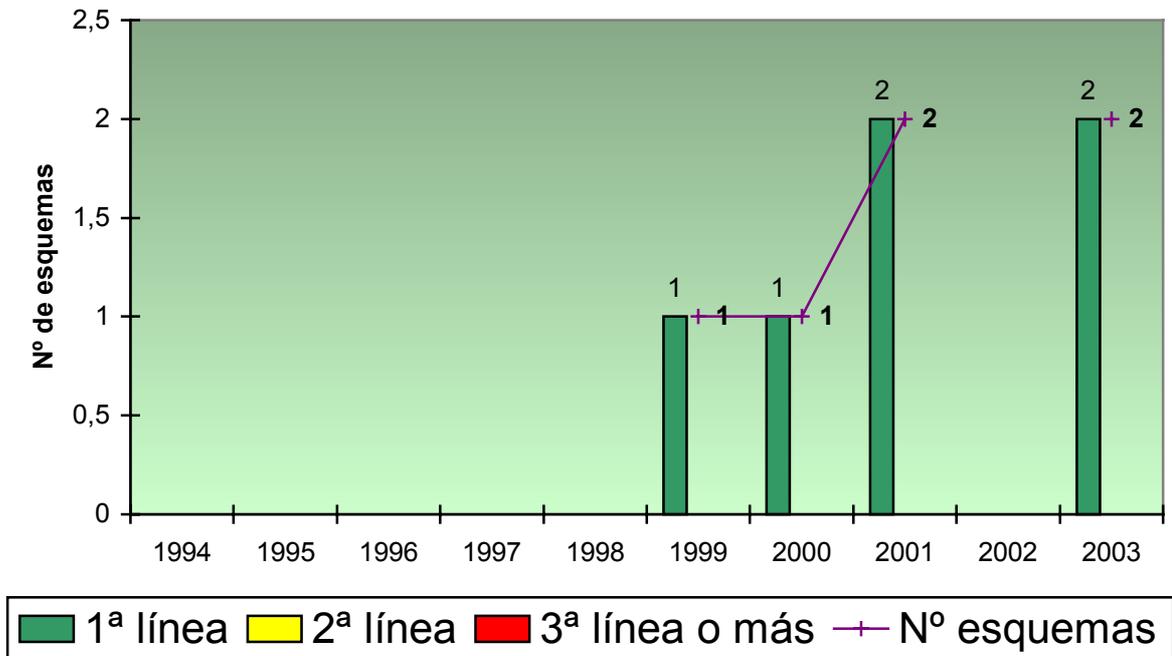
Son tumores poco comunes, pero muy curables, que aparecen por malignización de enfermedades del trofoblasto<sup>115</sup> como: la mola hidatidiforme, con vellosidades en la placenta; o el coriocarcinoma y el tumor trofoblástico de asiento placentario, que no presentan vellosidades en la placenta. La mola hidatidiforme se trata mediante legrado y la evitación del embarazo durante al menos un año para evitar interferencias en la monitorización de la hormona HCG, producida por el trofoblasto y que actúa como marcador tumoral. El coriocarcinoma en un 10% de las ocasiones se comporta de manera maligna. Es un tumor con un altísimo porcentaje de curaciones completas con sólo quimioterapia. Si hay criterios de bajo riesgo: presencia de pocas metástasis o un incremento de HCG, se trata con monoquimioterapia, habitualmente metotrexato<sup>116</sup>. Si el tumor es de alto riesgo, el tratamiento es con poliquimioterapia<sup>117,118</sup>.

<b>CÁNCER TROFOBLÁSTICO GESTACIONAL</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia						1	1	2	0	2
En 1ª línea quimioterapia						1	1	2	0	2
En 2ª línea quimioterapia										
En ≥ 3ª línea quimioterapia										
Edad media comienzo (años)						29	31	30		37
Intervalo edad (años)						29-29	31-31	30-31		36-38
Duración media esquema (días)						8	87	7		7
Nº medio ciclos por esquema						1	2	1		1
Nº medio dosis por esquema						4	16	4		5,50
Coste medio por esquema (pts)						1.636	67.914	1.440		6.203
Coste medio por ciclo (pts)						360	11.319	409		6.203
Coste total anual (pts)						1.636	67.914	2.880		12.406
Coste medio por esquema (€)						9,83	408,17	8,65		37,28
Coste medio por ciclo (€)						2,16	68,03	2,46		37,28
Coste total anual (€)						9,83	408,17	17,31		74,56

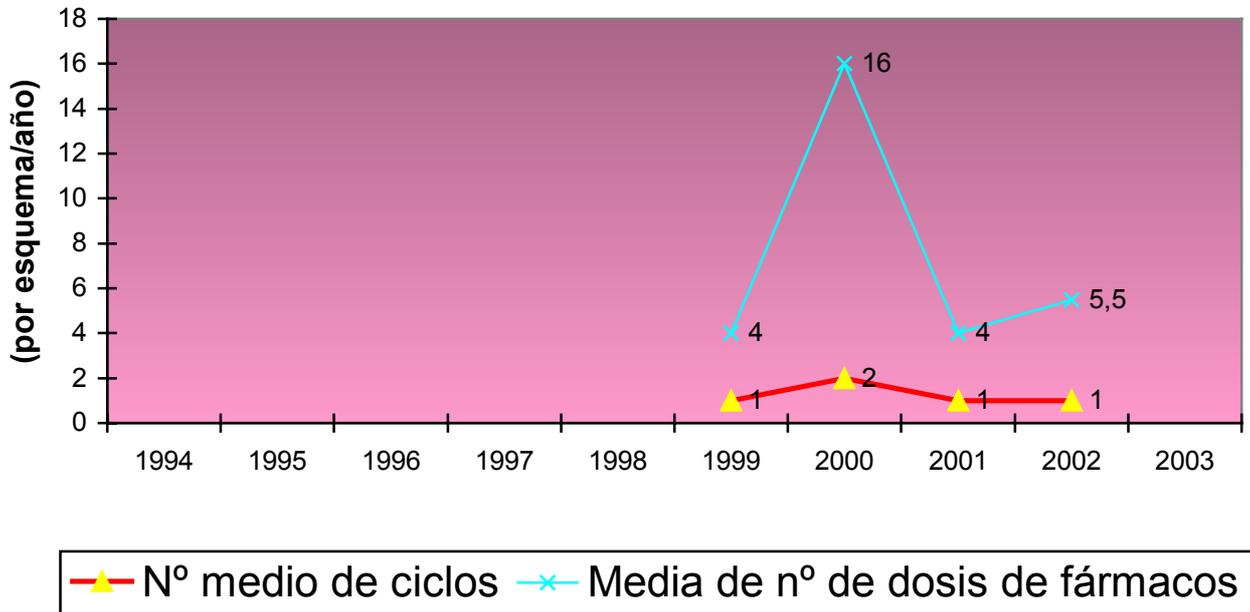
### Cáncer trofoblástico gestacional



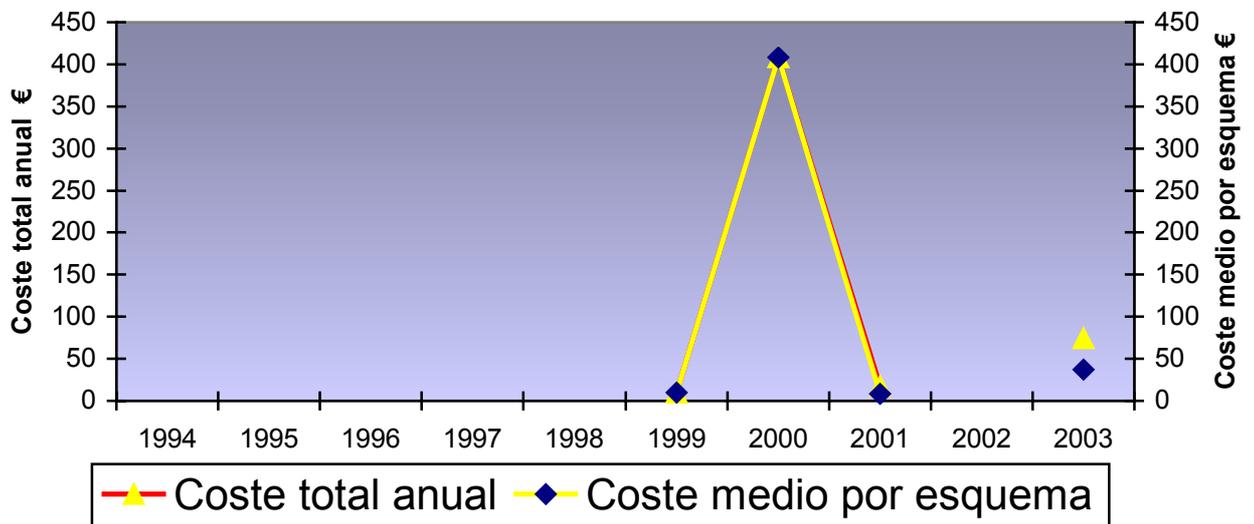
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer trofoblástico gestacional:

\* Metotrexato + Folinato cálcico, 1 ciclo intramuscular.

días 1, 3, 5 y 7 Metotrexato 1 mg/kg en 000:01 h

días 2, 4, 6 y 8 Folinato cálcico 0,1 mg/kg 000:01 h

\* EMA/CO, repitiendo cada 14 días.

días 1 y 2 Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

días 1 y 2 Actinomicina-D 0,5 mg en 000:15 h

día 1 Metotrexato 100 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Metotrexato 200 mg/m<sup>2</sup> en 012:00 h

día 8 Vincristina 1 mg/m<sup>2</sup> (2 mg máx) en 000:15h

día 8 Ciclofosfamida 600 mg/m<sup>2</sup> en 000:15h

Esquemas Quimioterapia	Línea	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
		H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
EMA/CO (coriocarcinoma)	1 <sup>a</sup>							1			1
Metotrexato (mola)	1 <sup>a</sup>						1		2		1

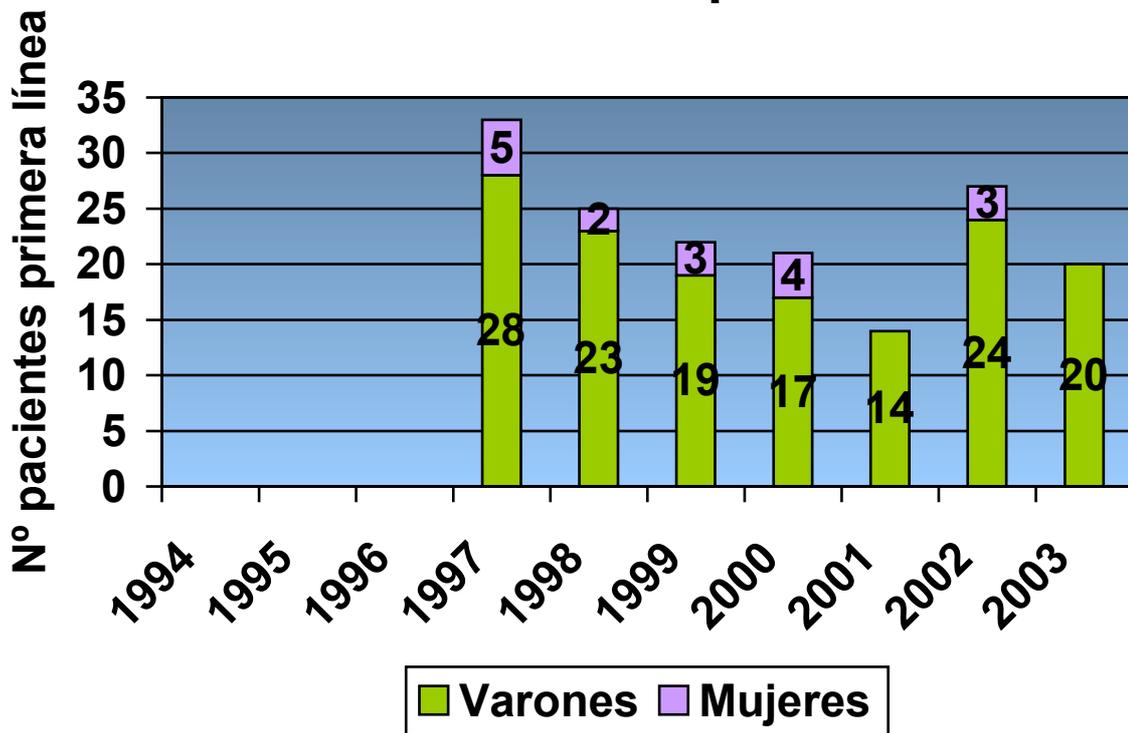
**V.17- CÁNCER UROTELIAL SUPERFICIAL**

El 90% de los cánceres uroteliales se originan en la vejiga urinaria, el 8% en la pelvis renal y el 2% en el uréter y la uretra. Si no invaden más allá de la mucosa y la submucosa son superficiales (un 70-80% de todos los cánceres de vejiga), si invaden la capa muscular o más son infiltrantes. Es uno de los cánceres asociados al tabaquismo. El tratamiento de los tumores superficiales es quirúrgico, mediante resección transuretral, y con quimioterapia profiláctica mediante instilaciones por vía intravesical para la prevención de recidivas<sup>119,120,121</sup> con: Bacilos Calmette-Guerin (BCG), Mitomicina-C, Tiotepa, Doxorubicina o Epirubicina. El tratamiento con BCG aporta mayores tasas de respuesta aunque es peor tolerado.

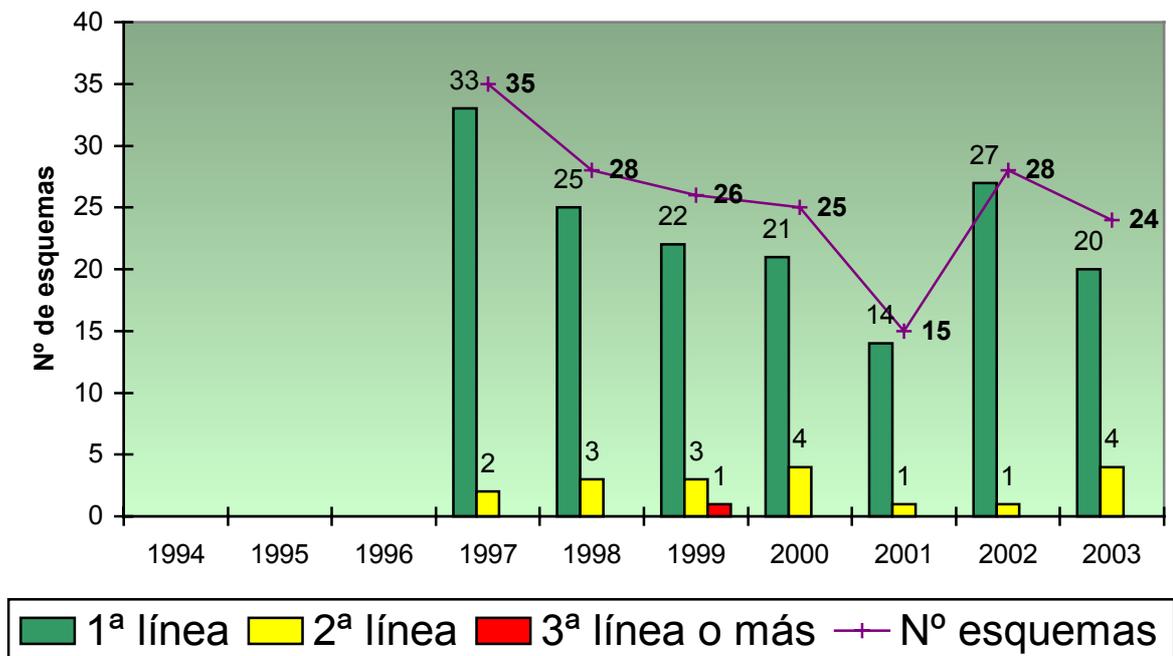
<b>C. UROTELIAL SUPERFICIAL</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	n.d.	n.d.	n.d.	35 (30v,5h)	28 (24v,4h)	26 (23v,3h)	25 (21v,4h)	15 (15v,0h)	28 (24v,4h)	24 (24v,0h)
En 1ª línea quimioterapia				33 (28v,5h)	25 (23v,2h)	22 (19v,3h)	21 (17v,4h)	14 (14v,0h)	27 (24v,3h)	20 (20v,0h)
En 2ª línea quimioterapia				2 (2v,0h)	3 (1v,2h)	3 (3v,0h)	4 (4v,0h)	1 (1v,0h)	1 (0v,1h)	4 (4v,0h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia				0	0	1 (1v,0h)	0	0	0	0
Edad media comienzo (años)				70	68	71	69	70	70	72
Intervalo edad (años)				49-90	34-84	51-89	48-90	52-78	46-90	33-83
Duración media esquema (días)				176	147	142	195	203	151	97
Nº medio ciclos por esquema				1,0	1,0	1,04	1,0	1,0	1,0	1
Nº medio dosis por esquema				101,43	10,04	9,19	11,52	11,93	9,93	7,79
Coste medio por esquema (pts)				77.087	90.621	74.829	109.451	107.288	77.459	69.401
Coste medio por ciclo (pts)				77.087	90.621	72.057	109.451	107.288	77.459	69.401
Coste total anual (pts)				2.698.045	2.537.388	1.945.554	2.736.275	1.609.320	2.618.852	1.665.624
Coste medio por esquema (€)				463,30	544,64	449,73	657,81	644,81	465,54	417,11
Coste medio por ciclo (€)				463,30	544,64	433,07	657,81	644,81	465,54	417,11
Coste total anual (€)				16.215,57	15.250,00	11.693,02	16.607,62	9.672,21	15.739,62	10.010,60

n.d.= datos no disponibles por no estar centralizada su preparación en el Servicio de Farmacia.

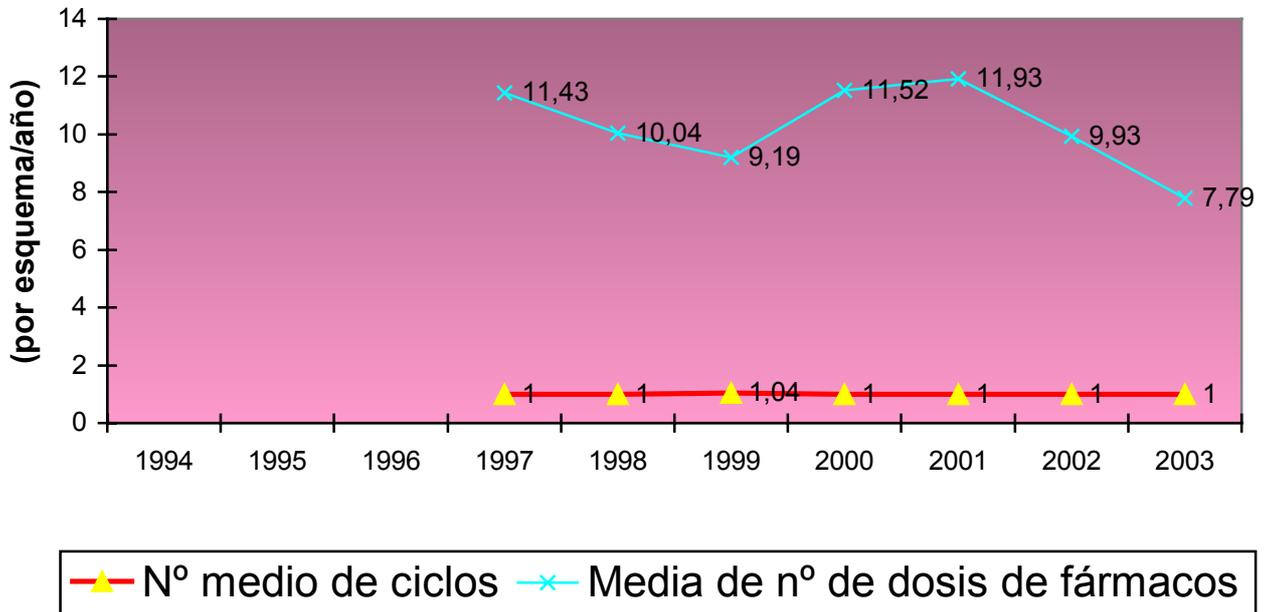
### Cáncer urotelial superficial



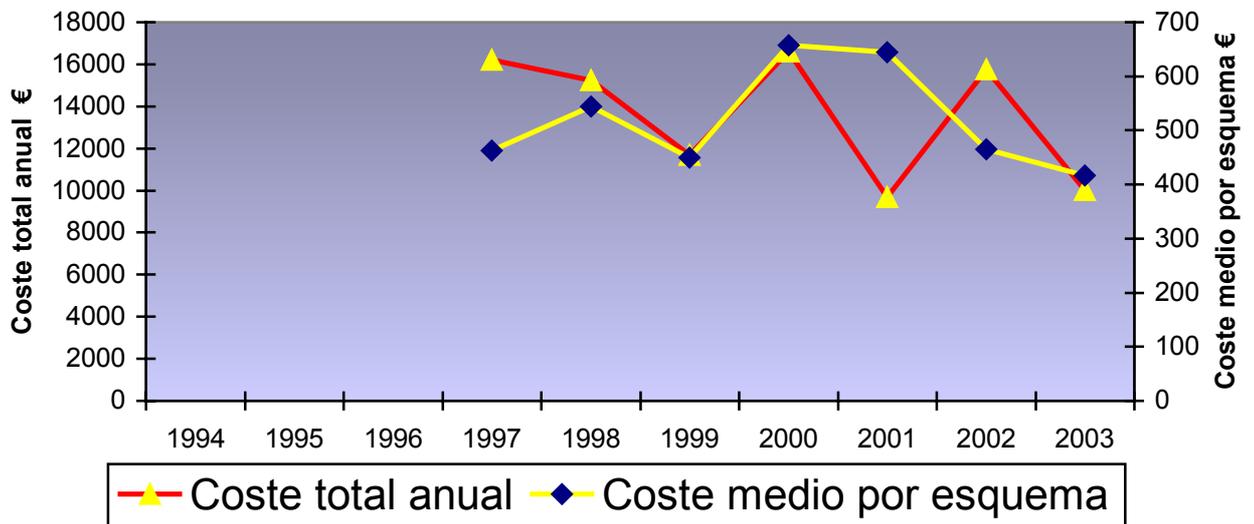
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer urotelial superficial:

\* Mitomicina C intravesical (17 dosis), 4 ciclos semanales, 4 quincenales y 9 mensuales.

días 1, 8, 15, 22, 36, 50, Mitomicina C 30 mg en 001:00 h  
 64, 78, 106, 134,  
 162, 190, 218, 246,  
 274, 302, 330

\* BCG intravesical (12 dosis), 6 semanales y 6 quincenales.

días 1, 8, 15, 22, 29, 36, Vacuna BCG 81 mg en 001:00 h  
 50, 64, 78, 92, 106,  
 120

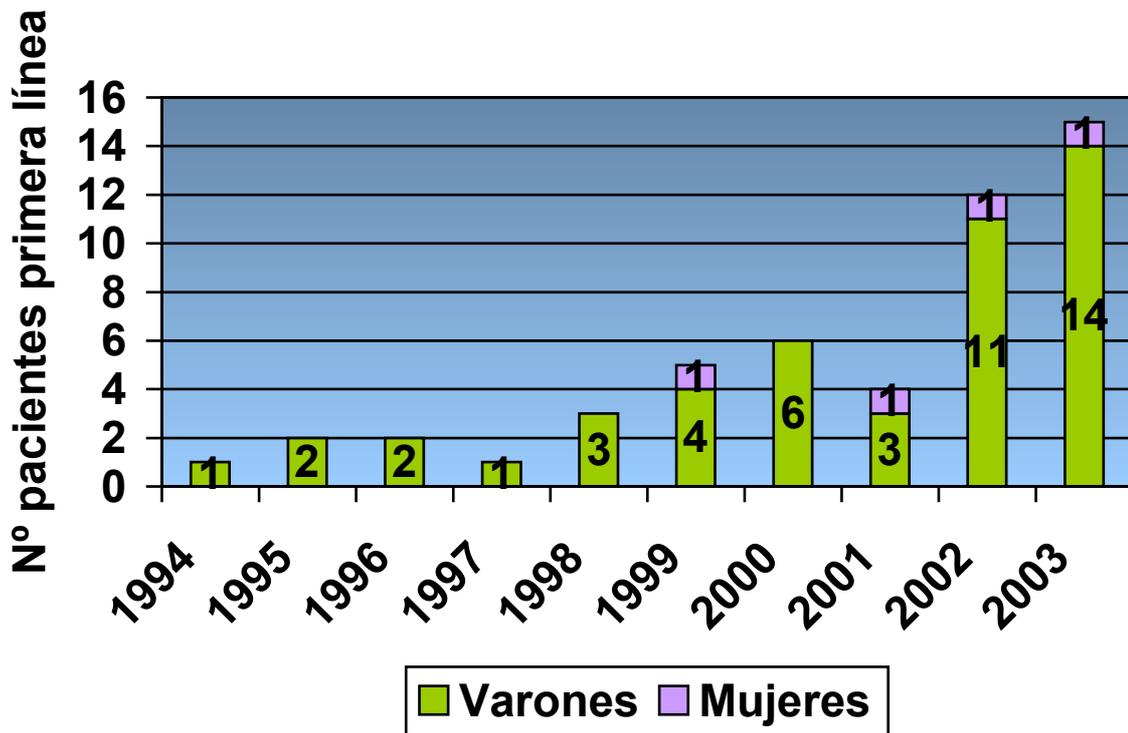
Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
Mitomicina C intravesical	1ª							16	4	9	1	7	3	6	1	7		13	1	11	
	2ª							1		1		2		3		1			1	2	
	3ª											1									
BCG intravesical	1ª							19	2	14	1	12		11	3	7		11	2	9	
	2ª							1			2	1		1						2	

V.15- CÁNCER UROTELIAL INFILTRANTE

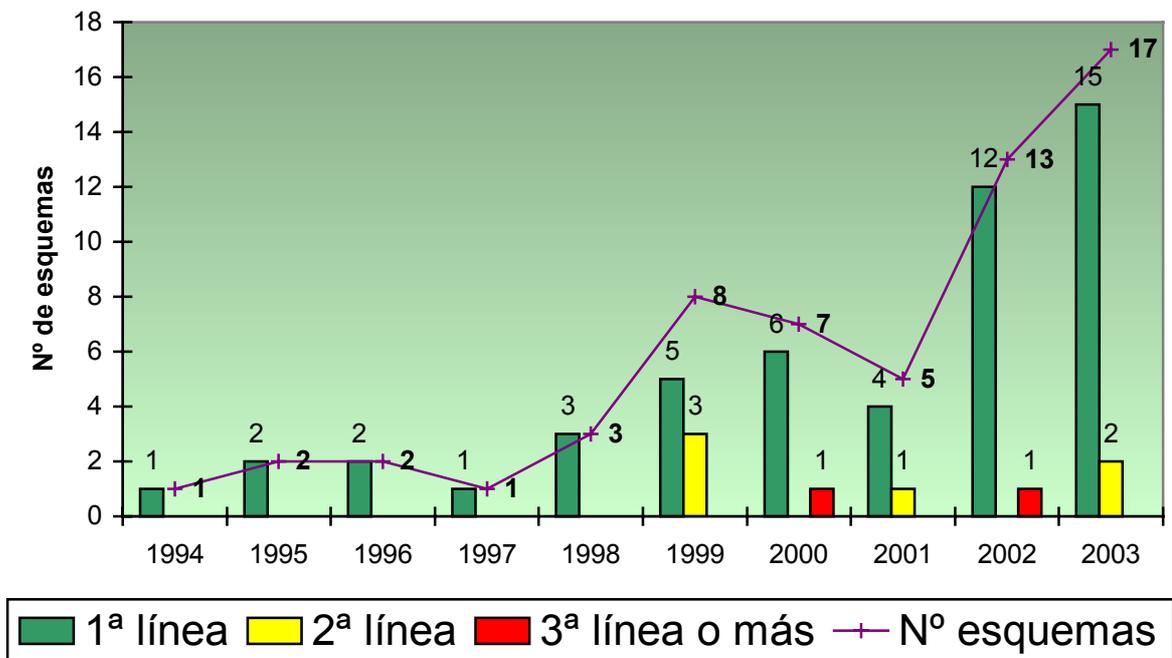
A los cinco años del diagnóstico más del 70% de los cánceres superficiales recidivan y un 20 % se transforman en cánceres infiltrantes. El tratamiento de los tumores infiltrantes es quirúrgico, mediante cistectomía, radioterapia y quimioterapia con Gemcitabina<sup>112</sup> y Paclitaxel<sup>123</sup>.

<b>C. UROTELIAL INFILTRANTE</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	1 (1v,0h)	2 (2v,0h)	2 (2v,0h)	1 (1v,0h)	3 (3v,0h)	8 (7v,1h)	7 (7v,0h)	5 (4v,1h)	13 (11v,2h)	17 (15v,2h)
En 1ª línea quimioterapia	1 (1v,0h)	2 (2v,0h)	2 (2v,0h)	1 (1v,0h)	3 (3v,0h)	5 (4v,1h)	6 (6v,0h)	4 (3v,1h)	12 (10v,2h)	15 (14v,1h)
En 2ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	3 (3v,0h)	0	1 (1v,0h)	0	2 (1v,1h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	1 (1v,0h)	0	1 (1v,0h)	0
Edad media comienzo (años)	61	58	57	68	50	60	63	62	68	69
Intervalo edad (años)	61-61	50-66	52-62	68-68	39-63	39-83	45-74	52-73	51-78	59-78
Duración media esquema (días)	6	105	29	6	126	82	87	88	83	89
Nº medio ciclos por esquema	1	4,5	2,0	1,0	6,0	4,13	3,71	3,80	4,23	4,41
Nº medio dosis por esquema	12,0	53,0	24,0	13,00	15,67	10,13	11,43	9,40	11,15	11,24
Coste medio por esquema (pts)	44.110	178.632	77.779	44.090	365.134	618.209	395.118	473.840	438.781	340.009
Coste medio por ciclo (pts)	44.110	39.696	38.890	44.090	60.856	149.869	106.378	124.695	103.712	77.069
Coste total anual (pts)	44.110	357.264	155.558	44.090	1.095.402	4.945.672	2.765.826	2.369.200	5.704.153	5.780.153
Coste medio por esquema (€)	265,11	1.073,60	467,46	264,99	2.194,50	3.715,51	2.374,71	2.847,84	2.637,13	2.043,50
Coste medio por ciclo (€)	265,11	238,58	233,73	264,99	365,75	900,73	639,34	749,43	623,32	463,19
Coste total anual (€)	265,11	2.147,20	934,92	264,99	6.583,50	29.724,09	16.622,95	14.239,18	34.282,65	34.739,42

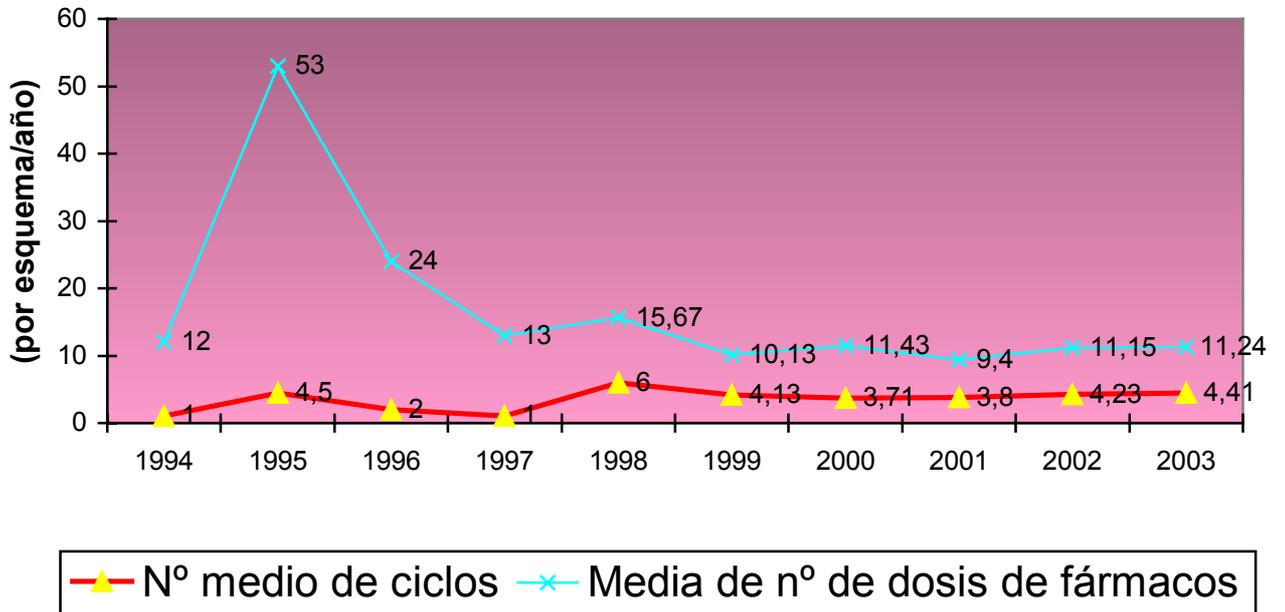
### Cáncer urotelial infiltrante



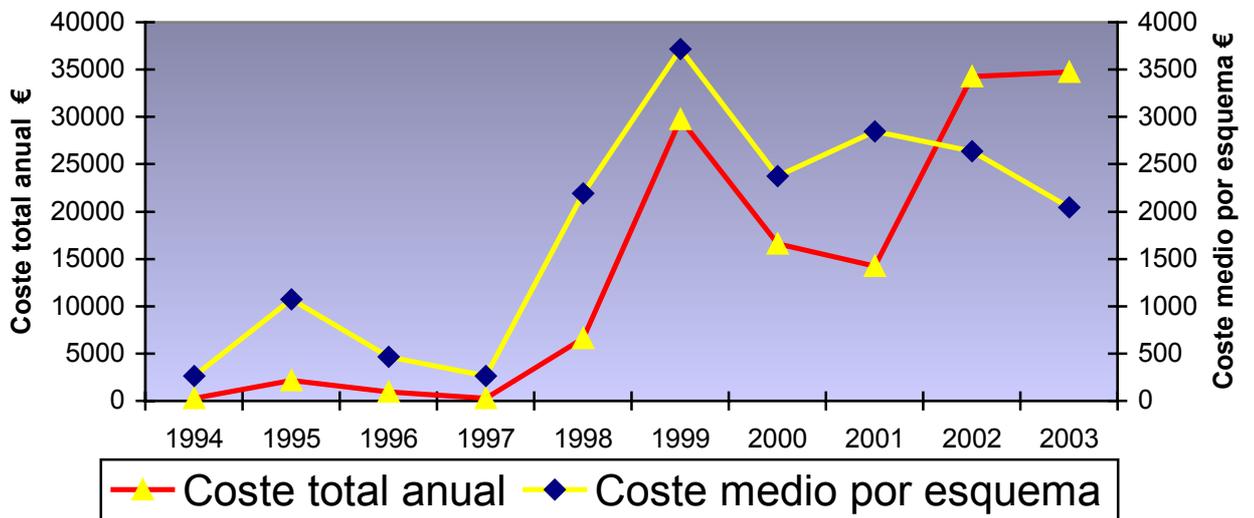
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer urotelial infiltrante:

\* Doxorubicina vejiga, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Doxorubicina 60 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Paclitaxel + Carboplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

día 1 Carboplatino AUC 6 en 000:15 h

\* Paclitaxel + Vinorelbina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

días 1 y 8 Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Cisplatino + Paclitaxel + Gemcitabina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1 y 8 Paclitaxel 70 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1 y 8 Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1 Cisplatino 70 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Gemcitabina + Carboplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1 y 8 Gemcitabina 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 002:00

día 1 Carboplatino AUC 6 en 000:15

\* Cisplatino + Epirubicina + 5-Fluorouracilo, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Cisplatino 120 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1-5 5-Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup> en 012:00 h

días 1-5 5-Fluorouracilo 500 mg/m<sup>2</sup> en 012:00 h

día 1 Epirubicina 70 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Gemcitabina + Cisplatino, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1 y 8 Gemcitabina 1.250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1 Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Vinorelbina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1 y 8 Vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

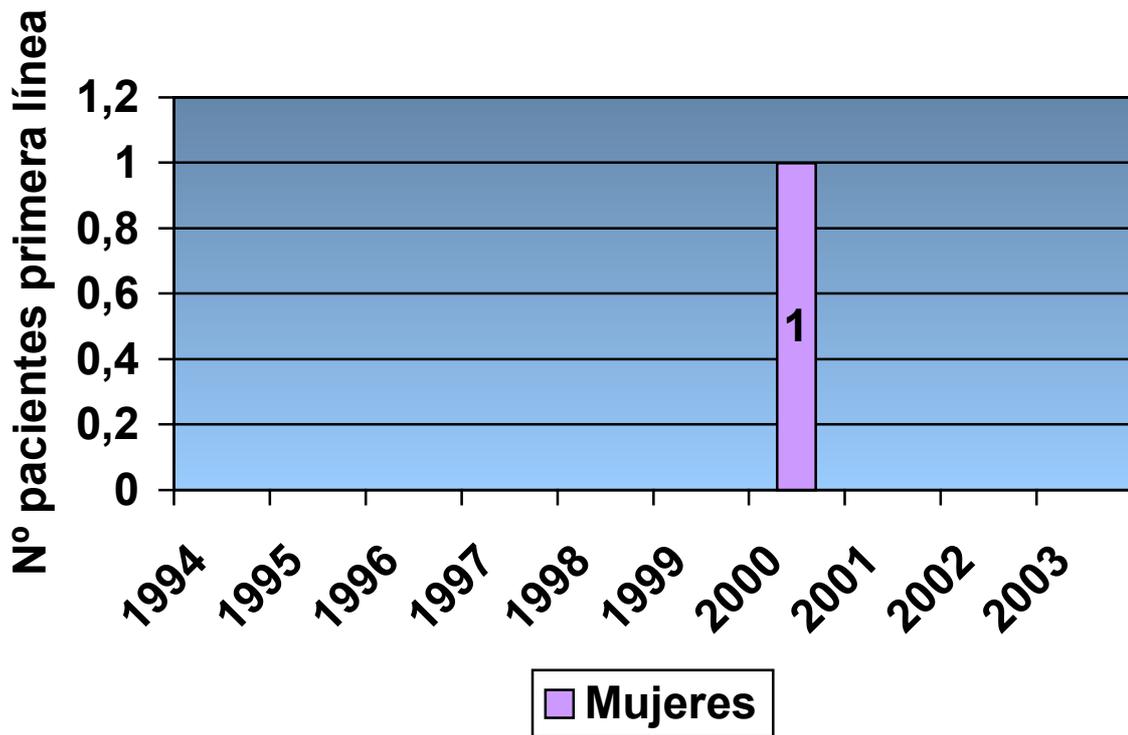
Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
Cisplatino + Epirubicina + 5-Fluorouracilo	1ª	1		2		2		1													
Gemcitabina + Carboplatino	1ª									2		4		5		3	1	9	2	14	1
	2ª																				
Gemcitabina + Cisplatino	1ª									1			1								
Paclitaxel + Vinorelbina	1ª																1				
	2ª										3										1
Doxorubicina (vejiga)	1ª																				
	2ª																				
	3ª												1								
Cisplatino + Paclitaxel + Gemcitabina	1ª												1								
Paclitaxel + Carboplatino	1ª																				
	2ª													1							
Vinorelbina	1ª																				
	2ª																			1	
	3ª																1				

## V.16- CÁNCER DE VULVA

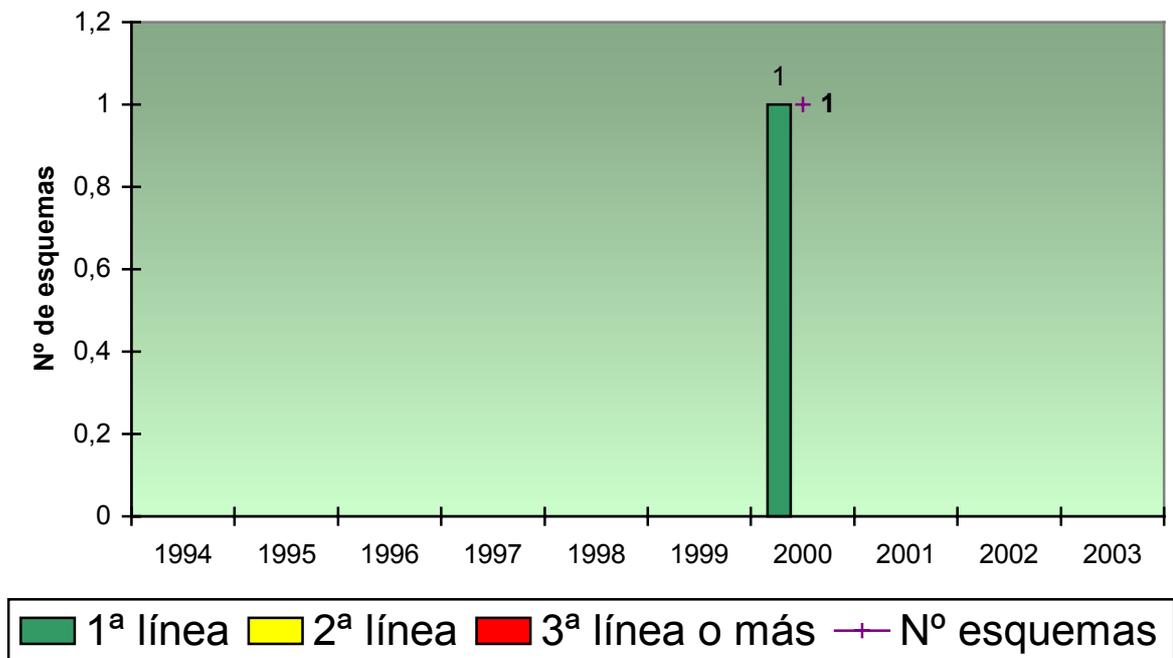
Es un tumor de escasa frecuencia y que se presenta en mujeres posmenopáusicas por progresión a cáncer invasivo de una neoplasia vulvar unifocal, no está asociado al virus del papiloma humano (HPV), al contrario que las neoplasias vulvares multifocales que son comunes en mujeres premenopáusicas y están asociadas al virus del papiloma humano (HPV)<sup>124</sup>. El tratamiento de las neoplasias vulvares multifocales de bajo grado es observacional y el de las de alto grado es mediante escisión local, vulvectomía superficial y la vaporización con láser. El tratamiento del cáncer de vulva invasivo es quirúrgico, mediante vulvectomía, y la quimioterapia sólo se utiliza en recidivas<sup>125</sup>.

CÁNCER DE VULVA	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia	0	0	0	0	0	0	1 (0v,1h)	0	0	0
En 1ª línea quimioterapia							1 (0v,1h)			
En 2ª línea quimioterapia										
En ≥ 3ª línea quimioterapia										
Edad media comienzo (años)							75			
Intervalo edad (años)							75-75			
Duración media esquema (días)							40			
Nº medio ciclos por esquema							2			
Nº medio dosis por esquema							10			
Coste medio por esquema (pts)							17.034			
Coste medio por ciclo (pts)							8.517			
Coste total anual (pts)							17.034			
Coste medio por esquema (€)							102,38			
Coste medio por ciclo (€)							51,19			
Coste total anual (€)							102,38			

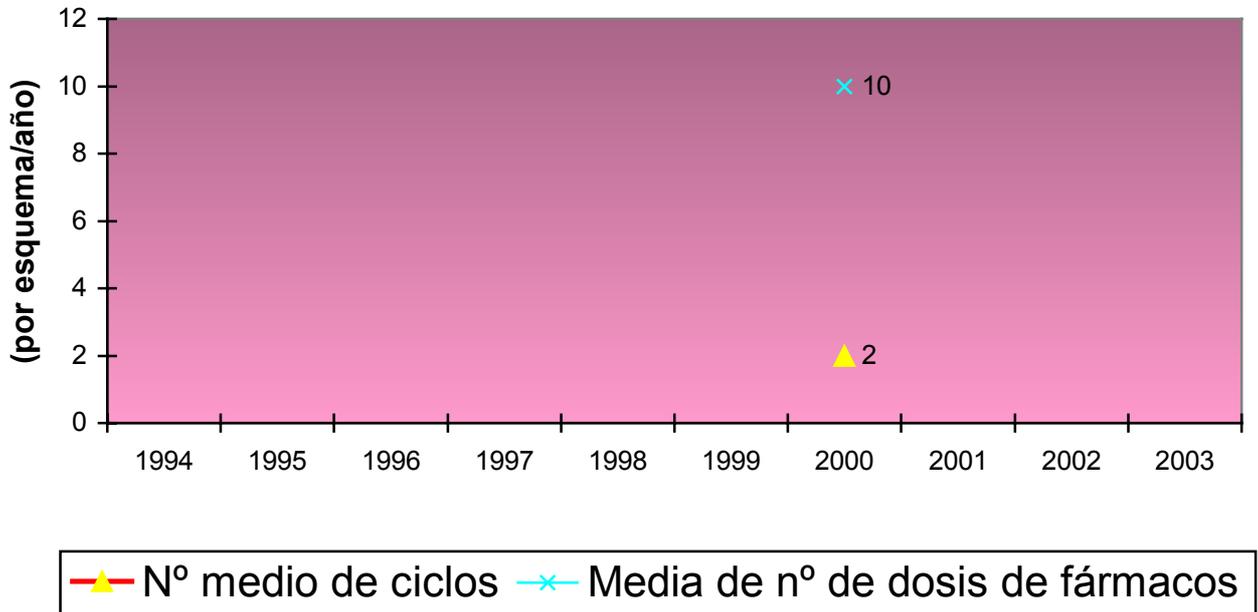
### Cáncer de vulva



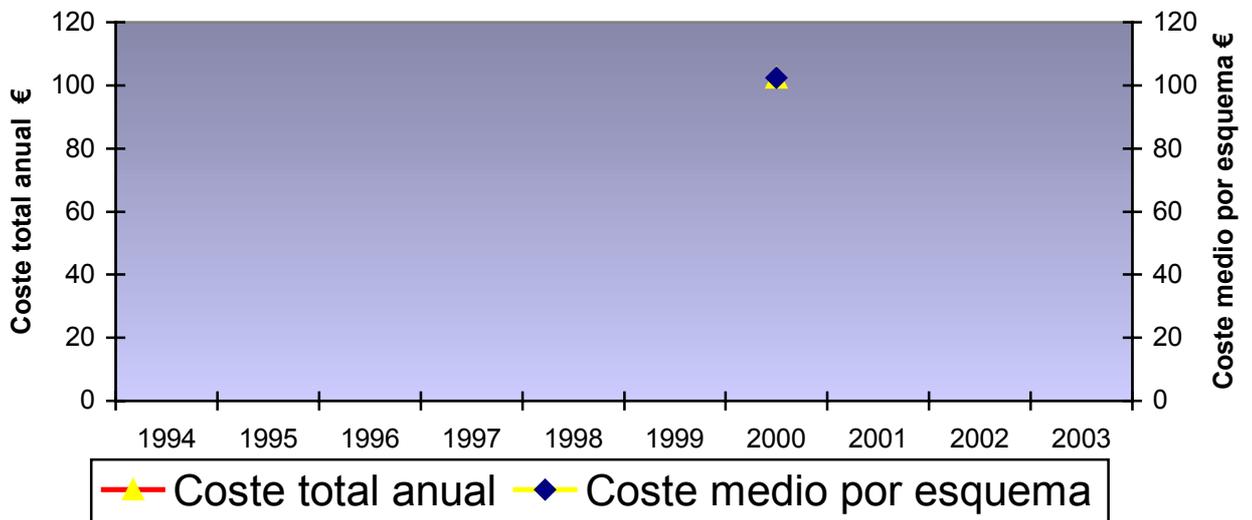
### Esquemas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en el cáncer de vulva:

\* Cisplatino + 5-Fluorouracilo, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1                                      Cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1-4                                    5-Fluorouracilo 1.000 mg/m<sup>2</sup> en 012:00 h

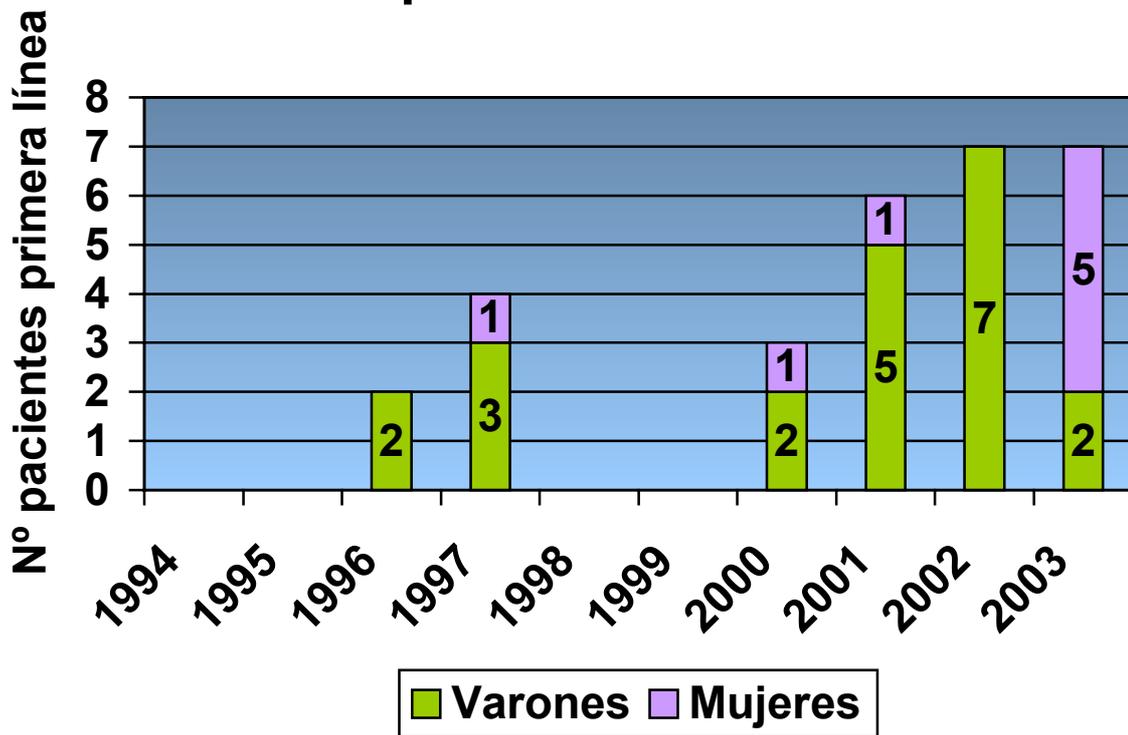
Esquemas Quimioterapia	Línea	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
		H	H	H	H	H	H	H	H	H	H
Cisplatino + 5-Fluorouracilo (vulva)	1ª							1			

V.17- HEPATOCARCINOMA

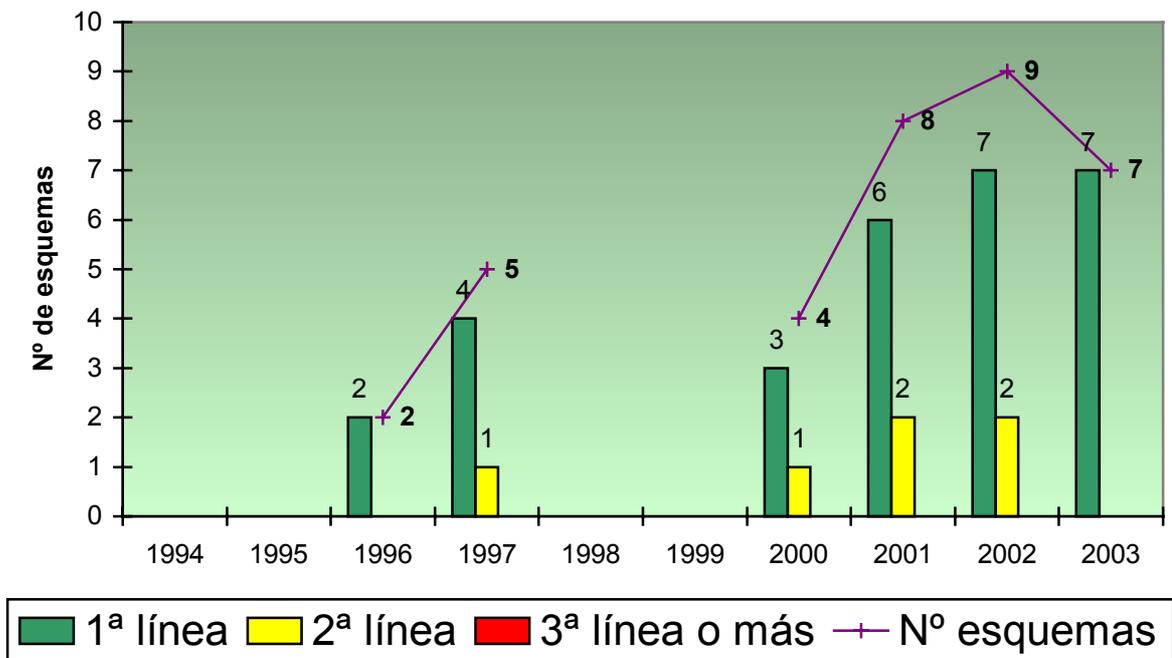
Es el tumor maligno primario más importante del hígado y los factores de riesgo más importantes son la hepatitis crónica y la cirrosis; por ello, en su etiología están todos los agentes que los provocan: como el etanolismo y las infecciones por los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC)<sup>126</sup>. El único tratamiento, no siempre posible, es la resección quirúrgica. La quimioterapia sistémica no es de utilidad, sólo la quimioembolización intraarterial, con Doxorubicina vehiculizada en el contraste Lipiodiol<sup>127</sup>, se ha utilizado como tratamiento adyuvante en tumores no resecables confinados a un lóbulo hepático al igual que las inyecciones percutáneas con Etanol<sup>128</sup>.

HEPATOCARCINOMA	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia			2 (2v,0h)	5 (4v,1h)			4 (3v,1h)	8 (6v,2h)	9 (9v,0h)	7 (2v,5h)
En 1ª línea quimioterapia			2 (2v,0h)	4 (3v,1h)			3 (2v,1h)	6 (5v,1h)	7 (7v,0h)	7 (2v,5h)
En 2ª línea quimioterapia			0	1 (1v,0h)			1 (1v,0h)	2 (1v,1h)	2 (2v,0h)	0
En ≥ 3ª línea quimioterapia			0	0			0	0	0	0
Edad media comienzo (años)			77	65			67	69	71	70
Intervalo edad (años)			77-77	53-72			65-73	38-81	57-79	37-81
Duración media esquema (días)			1	1			1	1	1	1
Nº medio ciclos por esquema			1	1			1	1	1	1
Nº medio dosis por esquema			1	1			1	1	1	1
Coste medio por esquema (pts)			5.989	7.486			7.625	10.501	5.518	4.282
Coste medio por ciclo (pts)			5.989	5.989			5.719	7.876	5.518	4.282
Coste total anual (pts)			11.978	37.430			30.500	84.008	49.662	29.974
Coste medio por esquema (€)			35,99	44,99			45,83	63,11	33,16	25,74
Coste medio por ciclo (€)			35,99	35,99			34,37	47,34	33,16	25,74
Coste total anual (€)			71,99	224,96			183,31	504,90	298,47	180,15

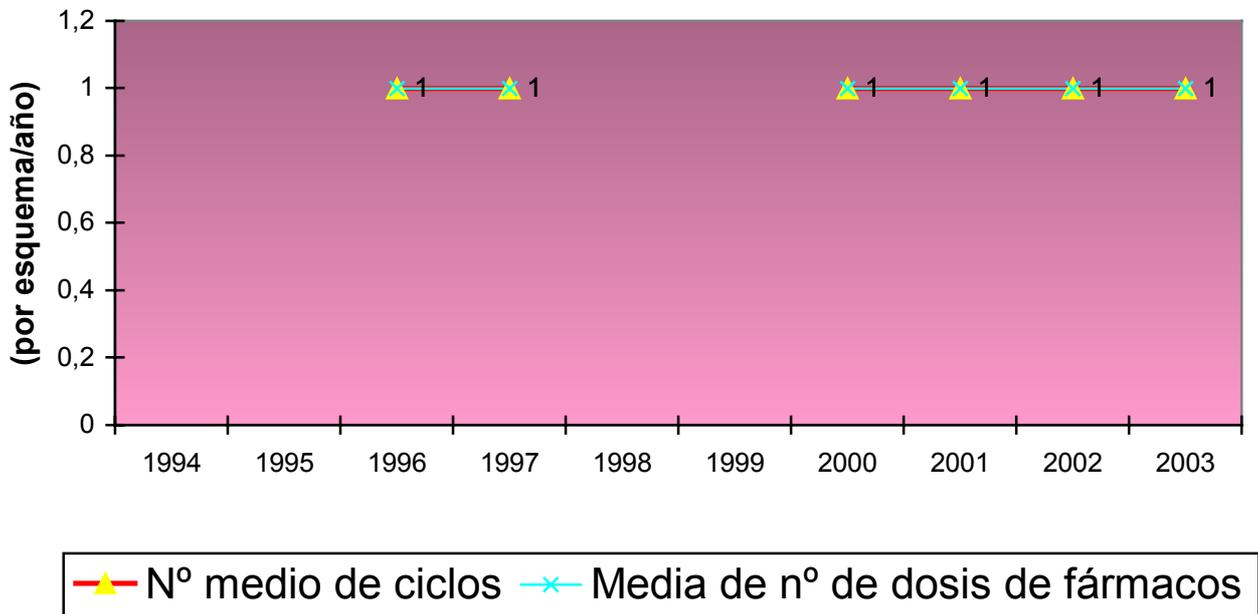
### Hepatocarcinoma



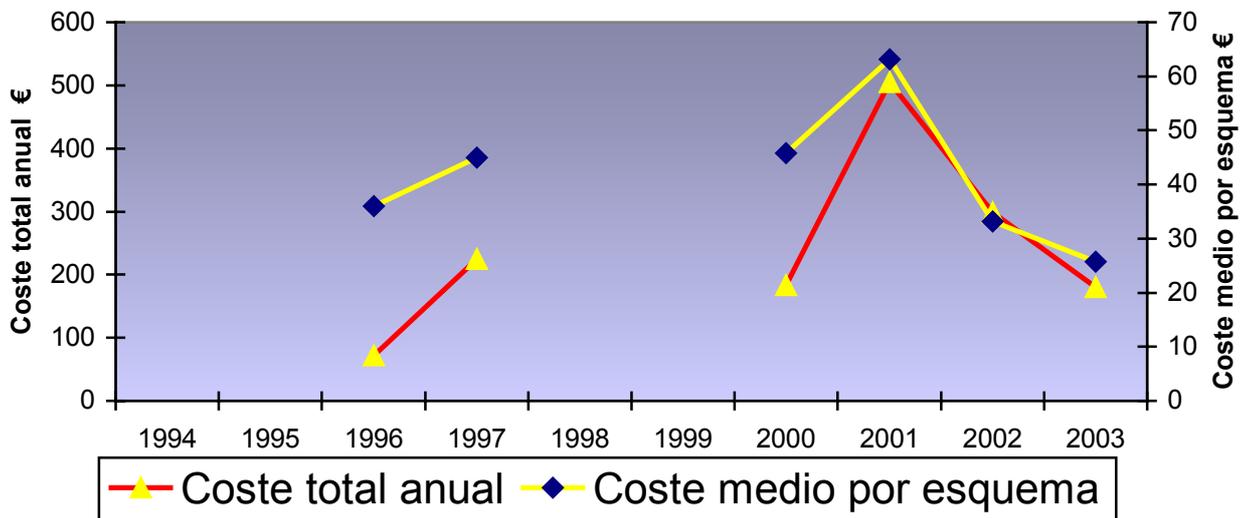
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



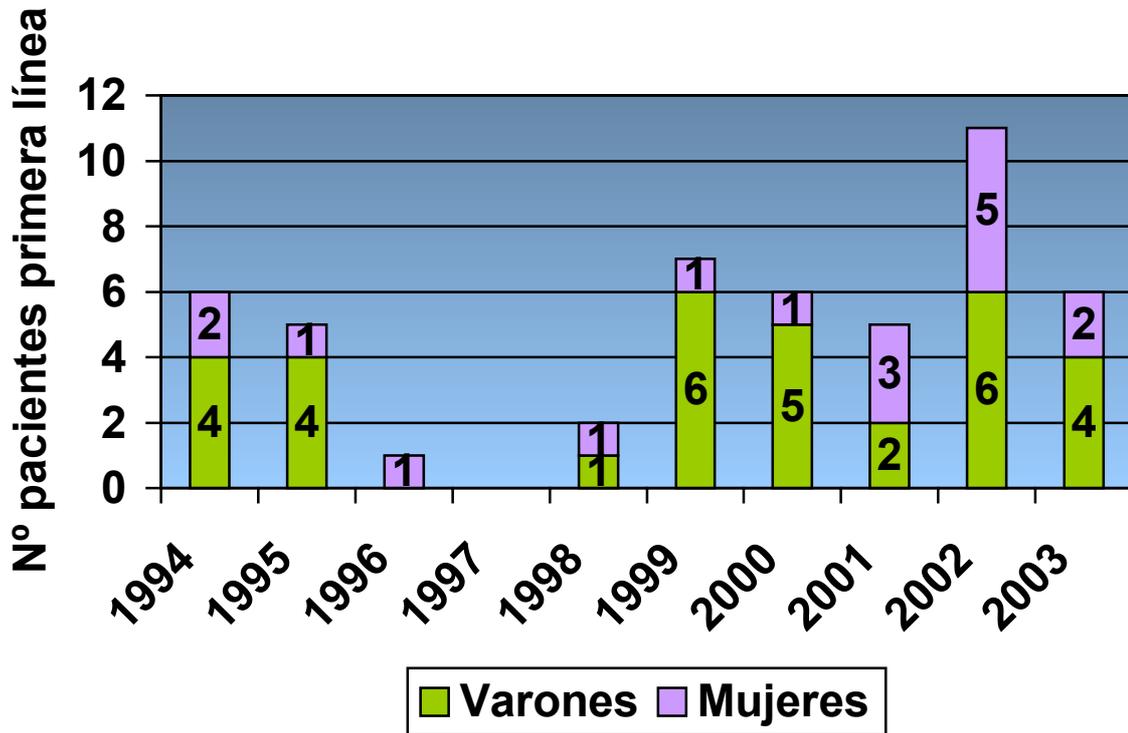


**V.18- LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA (LLC)**

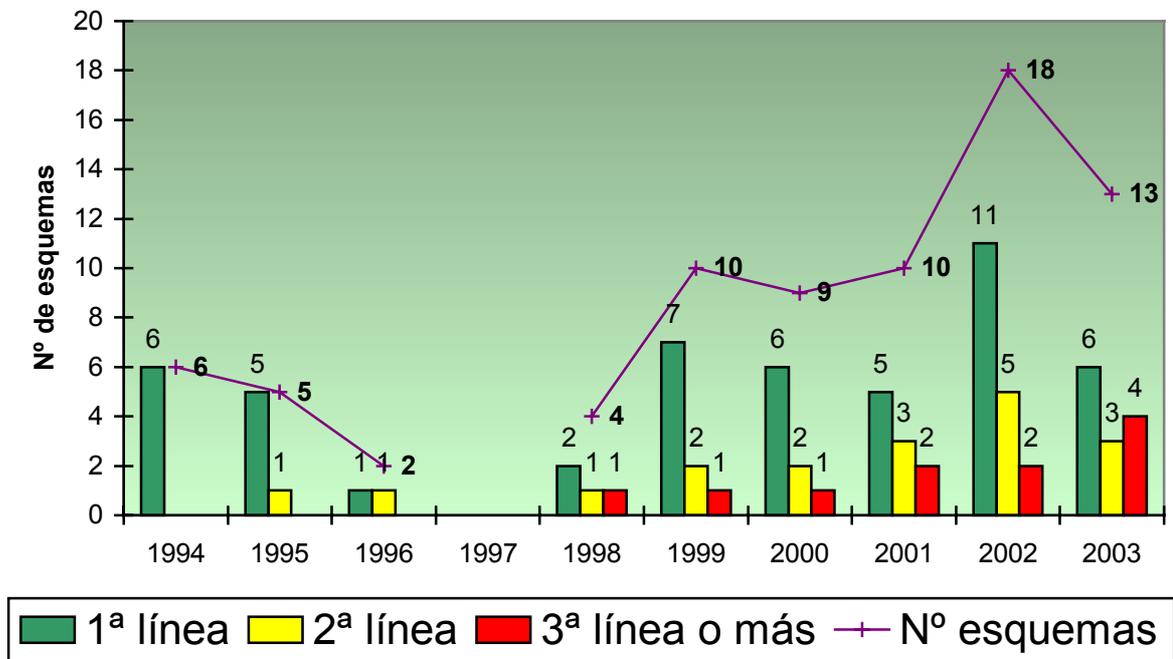
Es una neoplasia linfoide que se caracteriza por la proliferación y acumulación de linfocitos anómalos maduros como consecuencia de una inhibición de la apoptosis o muerte celular programada. Su origen es desconocido y no es frecuente en pacientes menores de 50 años<sup>129</sup>. Se clasifica en tres grupos dependiendo de las áreas ganglionares afectadas<sup>130</sup>: A, o de bajo riesgo, con una supervivencia media de 12 años; B, o de riesgo intermedio, con una supervivencia media de 5 años; y C, o de alto riesgo, con una supervivencia media de 2 años. Entre un 25% y un 30% de los pacientes del grupo A pasan a estadios B y C. Los pacientes del grupo A no suelen requerir tratamiento. El Clorambucilo por vía oral fue el tratamiento de elección hasta la aparición de la Fludarabina<sup>131</sup>, primero por vía intravenosa y desde el año 2002 por vía oral. El anticuerpo monoclonal Alemtuzumab<sup>132</sup> (anti-CD52), dirigido contra un antígeno de membrana presente en la mayoría de los linfocitos B y T, ha mostrado una elevada tasa de respuestas aunque tiene el inconveniente de provocar una profunda inmunodepresión.

<b>L. LINFÁTICA CRÓNICA</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	6 (4v,2h)	6 (5v,1h)	2 (1v,1h)	0	4 (3v,1h)	10 (8v,2h)	9 (7v,2h)	10 (5v,5h)	18 (12v,6h)	13 (11v,4h)
En 1ª línea quimioterapia	6 (4v,2h)	5 (4v,1h)	1 (0v,1h)	0	2 (1v,1h)	7 (6v,1h)	6 (5v,1h)	5 (2v,3h)	11 (6v,5h)	6 (4v,2h)
En 2ª línea quimioterapia	0	1 (1v,0h)	1 (1v,0h)	0	1 (1v,0h)	2 (1v,1h)	2 (1v,1h)	3 (1v,2h)	5 (4v,1h)	3 (3v,0h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	1 (1v,0h)	1 (1v,0h)	1 (1v,0h)	2 (2v,0h)	2 (2v,0h)	4 (2v,2h)
Edad media comienzo (años)	63	62	74		69	70	64	66	64	69
Intervalo edad (años)	43-73	44-70	72-76		56-73	57-88	45-78	49-89	59-79	47-88
Duración media esquema (días)	122	360	142		218	200	196	84	92	51
Nº medio ciclos por esquema	4,33	4,83	5		5,5	5,3	4,89	3,60	3,72	2,46
Nº medio dosis por esquema	20,83	24,83	18		18,25	20,40	18,44	11,50	13,83	9,85
Coste medio por esquema (pts)	432.766	541.293	229.431		313.439	460.040	617.042	198.109	342.180	233.105
Coste medio por ciclo (pts)	99.870	111.992	45.886		56.990	86.800	126.213	55.030	91.929	94.699
Coste total anual (pts)	2.596.596	3.247.758	458.922		1.253.756	4.600.400	5.553.378	1.981.090	6.159.240	3.030.365
Coste medio por esquema (€)	2.600,98	3.253,24	1.378,91		1.883,81	2.764,90	3.708,50	1.190,66	2.056,54	1.400,99
Coste medio por ciclo (€)	600,23	673,09	275,78		342,52	521,68	758,56	330,74	552,50	569,15
Coste total anual (€)	15.605,86	19.519,42	2.758,18		7.535,23	27.648,96	33.376,47	11.906,59	37.017,78	18.212,86

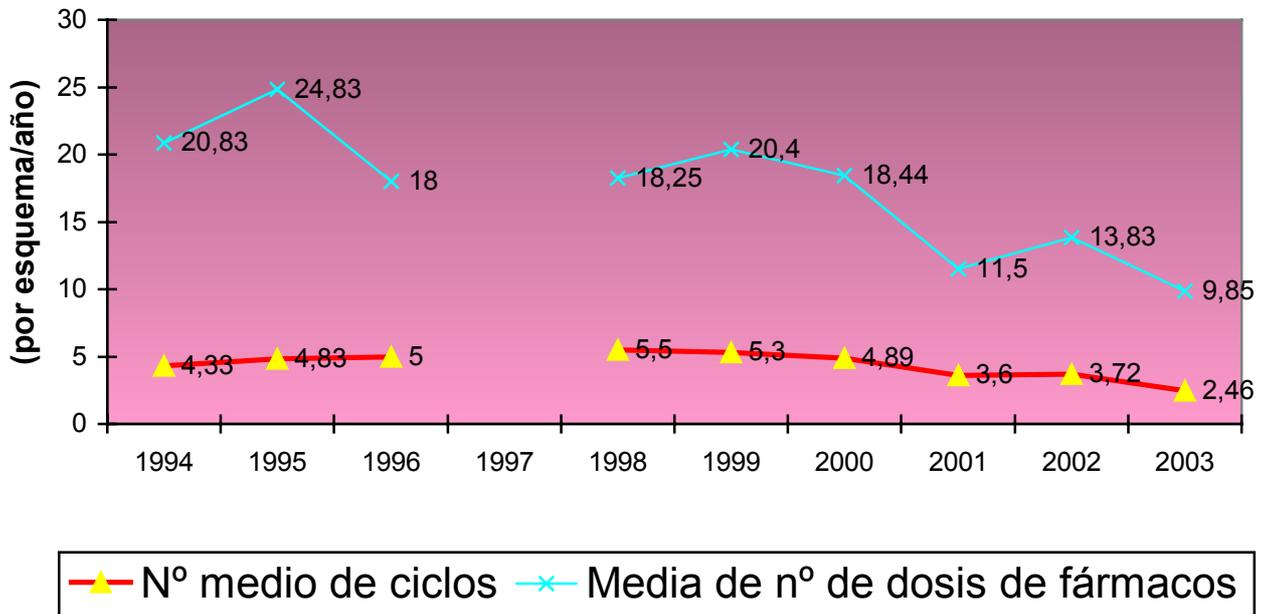
### Leucemia linfática crónica



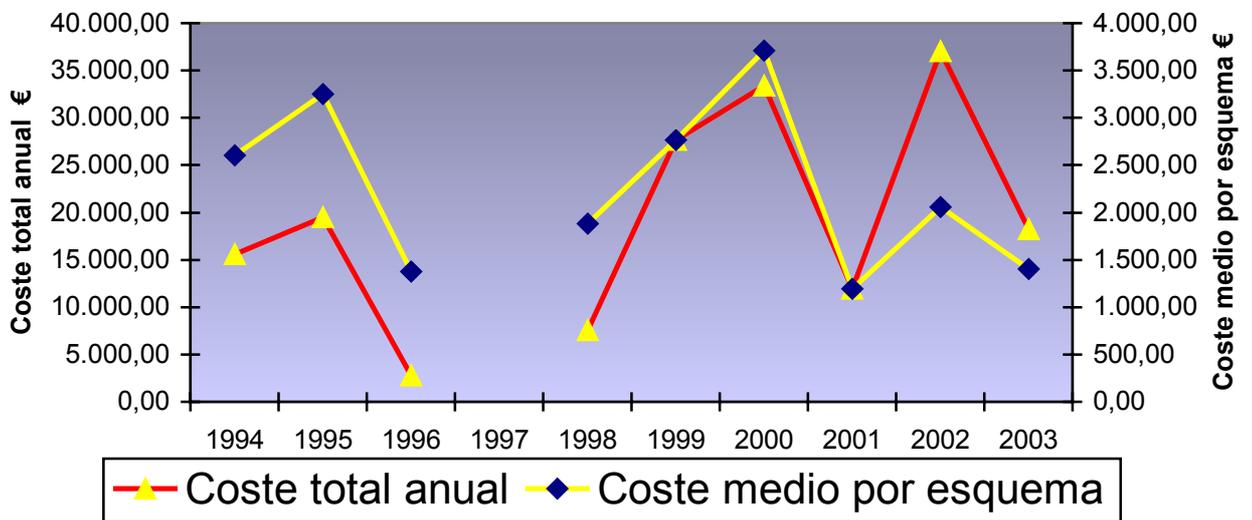
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en la leucemia linfática crónica:

\* CVP, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

día 1                      Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> en 000:15

día 1                      Vincristina 2 mg en 000:15

\* 2-CDA, 1 ciclo.

días 1-5                      Cladribina 0,12 mg/kg en 000:30 h

\* Fludara, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

días 1-5                      Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Rituximab (anti-CD20), 4 ciclos repitiendo cada 7 días.

día 1                      Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> en 002:00

\* FMD/FC-JB, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1, 2 y 3                      Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

días 1, 2 y 3                      Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* CNOP, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

día 1                      Mitoxantrona 13 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1                      Vincristina 2 mg en 000:15 h

día 1                      Ciclofosfamida 800 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* CHOP hema, 8 ciclos repitiendo cada 28 días.

día 1                      Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1                      Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1                      Vincristina 2 mg en 000:15 h

\* Auto-TMO (Melfalán), 1 ciclo.

días 1 y 2                      Melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Alemtuzumab (anti-CD52), 12 ciclos repitiendo cada 7 días

días 1, 3 y 5                      Alemtuzumab 30 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

(3, 10 y 30 mg/m<sup>2</sup> días 1, 2 y 3 de 1ª semana)

\* Vincristina semanal, ciclos cada repitiendo cada 7 días.

día 1                      Vincristina 2 mg en 000:15 h

\* FDN/FDC, 6 ciclos repitiendo cada 56 días.

días 1-3 y 29-31                      Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 1                      Mitoxantrona 8 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

días 29, 30 y 31                      Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Ciclofosfamida, 1 ciclo

día 1                      Ciclofosfamida 7.500 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* VIM, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

días 1, 2 y 3              Etopósido 65 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1, 2 y 3              Ifosfamida 650 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1, 2 y 3              Mitoxantrona 3 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
Fludara (LLC)	1ª	4	2	4	1		1			1	5	1	4	1	1	3	4	3	4	1	
	2ª				1						1	1	1		1	1				1	
	3ª									1											1
CHOP (HEMA)	1ª									1	1			1		1					
	2ª									1					1					1	
	3ª															1					
CNOP	1ª																				
	2ª					1															
	3ª													1							
2-CDA	1ª																				
	2ª																				
	3ª										1										
Rituximab (anti-CD20)	1ª																				
	2ª																				
	3ª																				
	4ª												1								
Auto-TMO (Melfalán)	1ª																				
	2ª												1								
CVP	1ª												1								
	2ª																				
	3ª													1							
FMD/FC-JB	1ª																1	1		1	
	2ª																3				
Alemtuzumab (anti-CD52)	1ª																				
	2ª																1	1	1		
	3ª																1				



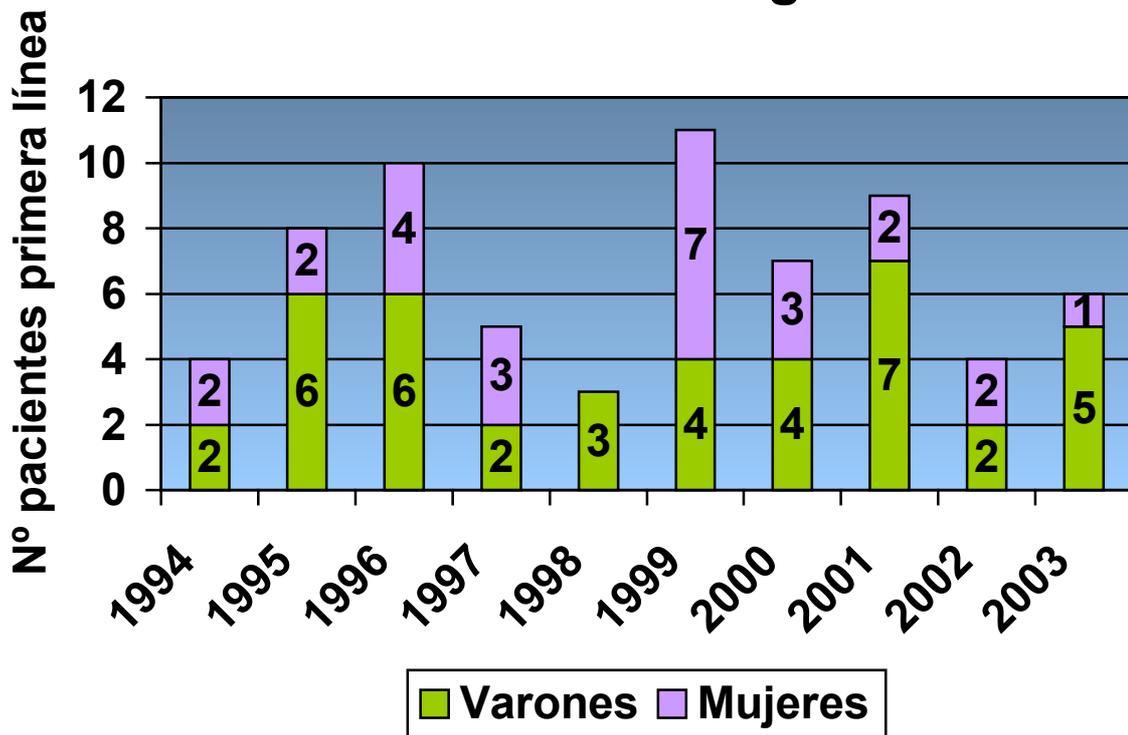
**V.19- LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA (LAM)**

Es una neoplasia que se caracteriza por la proliferación y acumulación de progenitores inmaduros mieloides. Es la más frecuente en los adultos (85%), la leucemia aguda linfocítica (LAL) representa sólo el otro 15% de todas las leucemias agudas en adultos, justo los porcentajes inversos de la incidencia de leucemias agudas en edades pediátricas. Hay evidencias de que las radiaciones ionizantes y algunos productos químicos como el benceno provocan leucemias agudas sobre todo mieloides. El tratamiento de inducción, con Daunorubicina o Idarubicina los tres primeros días y con Citarabina siete (esquema 3+7)<sup>133</sup>, alcanza remisiones completas en la mayoría de los pacientes. Aunque, de un 20 a un 30% de los casos es necesario volver a administrar un nuevo ciclo de tratamiento de inducción. Con la administración de varios ciclos de consolidación, con Citarabina a altas dosis<sup>134</sup>, es posible lograr largas supervivencias. El alotrasplante, después de una primera remisión completa, proporciona unas tasas libres de enfermedad de entre el 45-60%<sup>135</sup>.

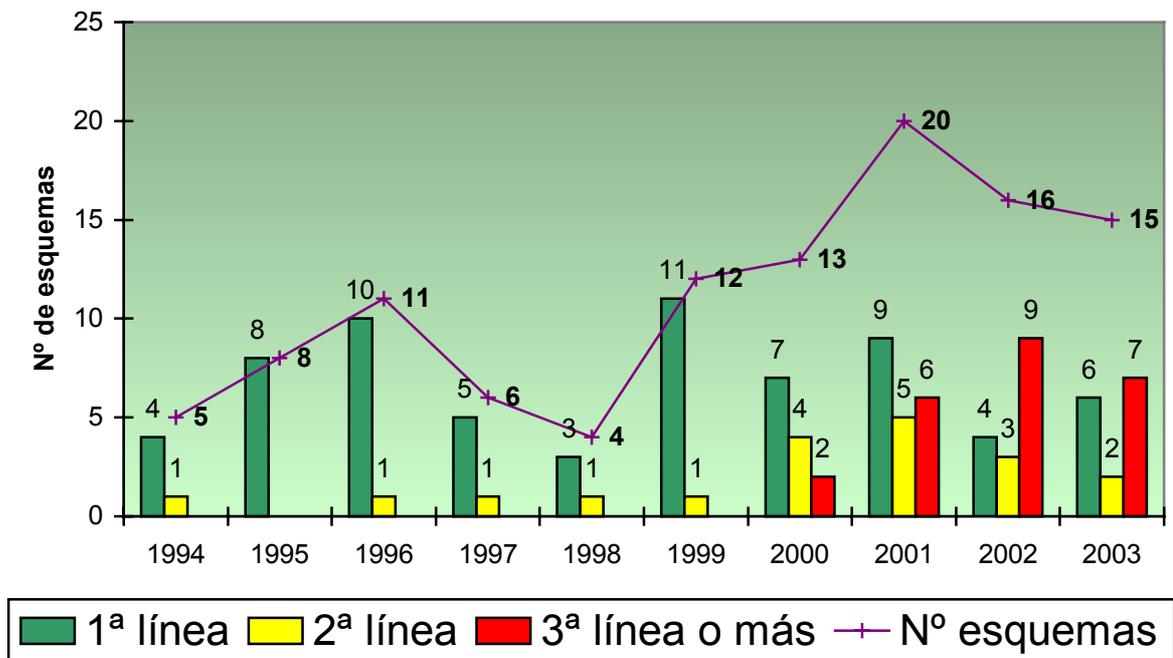
En la variedad promielocítica (M3) se produce una traslocación entre los genes PML y RAR (receptor del ácido retinoico) bloqueando el gen resultante la diferenciación celular y la apoptosis, por eso, se incluye en el tratamiento el Ácido Transretinoico<sup>136</sup> (ATRA) por vía oral. Si persiste la traslocación se realiza trasplante alotrópico. En recaídas el Trióxido de Arsénico tiene un alto porcentaje de remisiones<sup>137</sup>.

<b>L. MIELOIDE AGUDA</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	5 (3v,2h)	8 (6v,2h)	11 (6v,5h)	6 (2v,4h)	4 (3v,1h)	12 (4v,8h)	13 (8v,5h)	20 (15v,5h)	16 (8v,8h)	15 (13v,2h)
En 1ª línea quimioterapia	4 (2v,2h)	8 (6v,2h)	10 (6v,4h)	5 (2v,3h)	3 (3v,0h)	11 (4v,7h)	7 (4v,3h)	9 (7v,2h)	4 (2v,2h)	6 (5v,1h)
En 2ª línea quimioterapia	1 (1v,0h)	0	1 (0v,1h)	1 (0v,1h)	1 (0v,1h)	1 (0v,1h)	4 (3v,1h)	5 (4v,1h)	3 (1v,42)	2 (2v,0h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	2 (1v,1h)	6 (4v,2h)	9 (5v,4h)	7 (6v,1h)
Edad media comienzo (años)	51	57	66	59	46	51	47	56	50	54
Intervalo edad (años)	39-73	27-77	45-79	35-80	32-60	35-78	28-77	28-75	31-74	38-73
Duración media esquema (días)	248	64	133	34	40	76	15	44	21	10
Nº medio ciclos por esquema	3	2,25	3,45	1,50	1,50	2,17	1,23	1,45	1,39	1,13
Nº medio dosis por esquema	29,20	20,13	52,18	14,33	16,50	18,83	11,62	11,55	10,41	9,13
Coste medio por esquema (pts)	276.334	139.818	203.471	144.424	206.717	265.062	186.293	144.011	126.250	98.010
Coste medio por ciclo (pts)	92.111	62.141	58.900	96.283	137.811	122.336	151.363	99.318	97.557	86.480
Coste total anual (pts)	1.381.670	1.118.544	2.238.181	866.544	826.868	3.180.744	2.421.809	2.880.220	2.020.000	1.470.150
Coste medio por esquema (€)	1.660,80	840,32	1.222,89	868,01	1.242,40	1.593,05	1.119,64	865,52	758,78	589,05
Coste medio por ciclo (€)	553,60	373,47	354,00	578,67	828,26	735,25	909,71	596,91	586,32	519,76
Coste total anual (€)	8.304,00	6.722,58	13.451,74	5.208,03	4.969,58	19.116,66	14.555,37	17.310,47	12.140,44	8.835,78

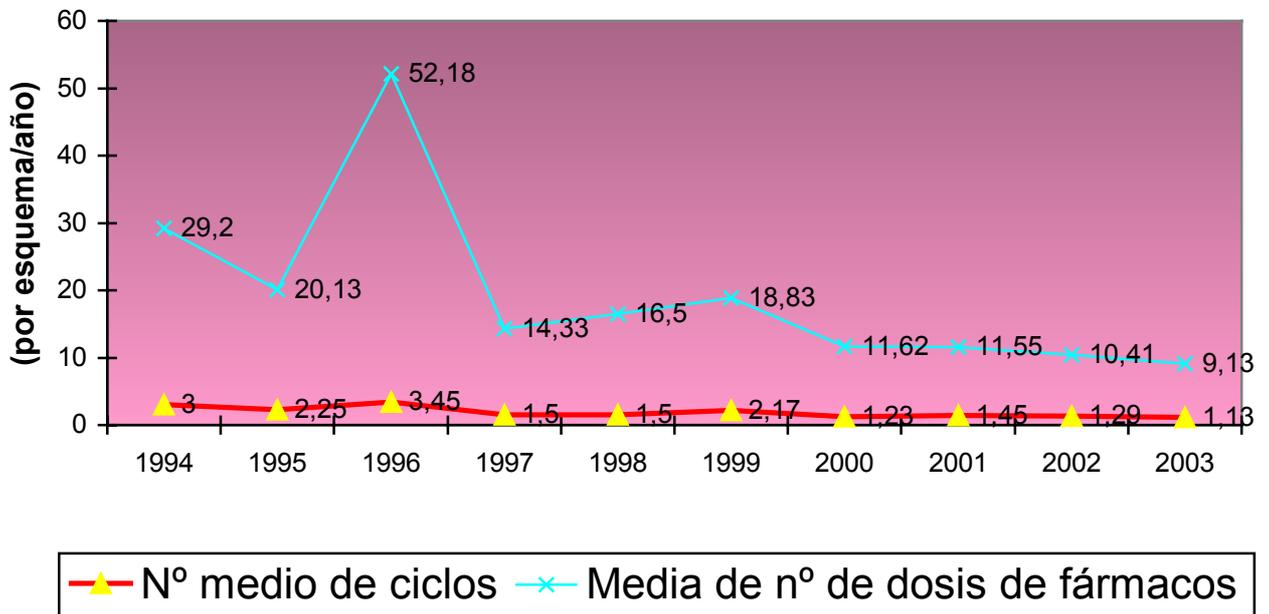
### Leucemia mieloide aguda



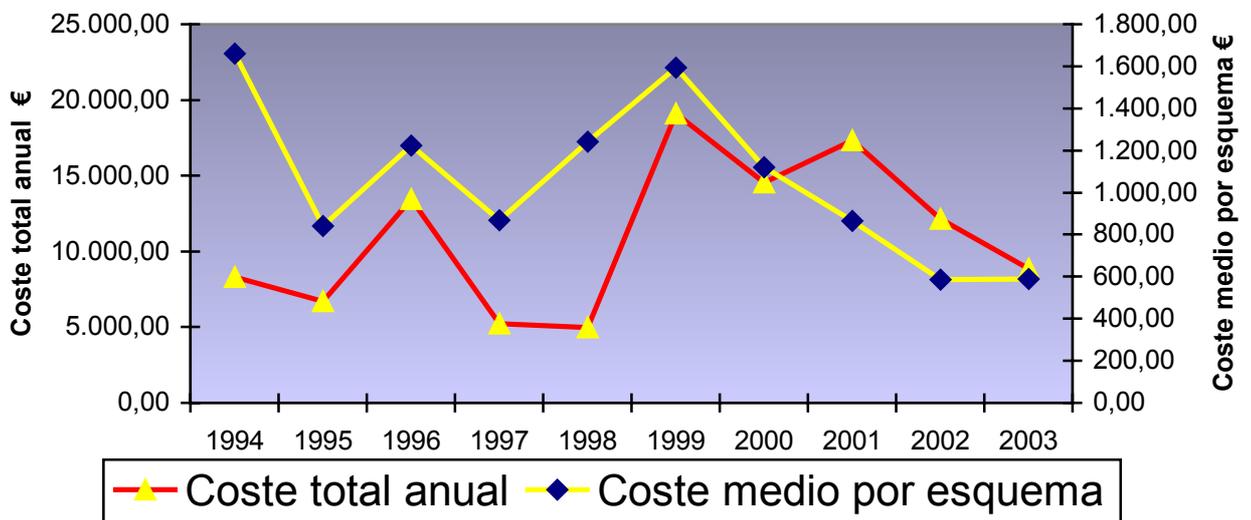
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en la leucemia mieloide aguda:

\* IDA-FLAG, 1 ciclo.

días 1-4	Fludarabina 30 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
días 1-4	Citarabina 2.000 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
días 1-3	Idarubicina 10 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h

\* ALO (leucemia), 1 ciclo.

días 1 y 2	Etopósido 25 mg/m <sup>2</sup> en 008:00 h
días 1 y 2	Etopósido 25 mg/m <sup>2</sup> en 008:00 h
días 1 y 2	Etopósido 25 mg/m <sup>2</sup> en 008:00 h
días 2 y 3	Citarabina 3.000 mg/m <sup>2</sup> en 012.00 h
días 2 y 3	Citarabina 3.000 mg/m <sup>2</sup> en 012.00 h

\* Citarabina + Mitoxantrona, 1 ciclo.

días 5, 6 y 7	Mitoxantrona 10 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
días 1-4	Citarabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
días 1-4	Citarabina 1.000 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h

\* IDA/ATRA, 1 ciclo.

días 1, 3, 5 y 7	Idarubicina 12 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
------------------	--

\* Pethema-99 Idarubicina, 1 ciclo.

días 1-4	Idarubicina 5 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
----------	---

\* 3 + 7, hasta 2 ciclos.

días 1-7	Citarabina 200 mg/m <sup>2</sup> en 024:00 h
días 1-3	Daunorubicina 40 mg/m <sup>2</sup> ó
	Idarubicina 12 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h

\* Citarabina + Amsacrina, 1 ciclo.

días 1-4	Citarabina 2.000 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
días 1-4	Citarabina 2.000 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
días 3-5	Amsacrina 150 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h

\* Alogénico (LAM), 1 ciclo.

días 1-5	Fludarabina 40 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
día 3	Tiotepa 190 mg/m <sup>2</sup> en 000:00 h
día 3	Tiotepa 190 mg/m <sup>2</sup> en 000:00 h
día 6	Melfalán 140 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h

\* Pethema-99 Mitoxantrona (promielocítica), 1 ciclo.

días 1-5	Mitoxantrona 10 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
----------	---

\* Metotrexato post-alotrasplante, 1 ciclo.

día 1 Metotrexato 15 mg en 000:05 h

días 3, 6 y 11 Metotrexato 10 mg en 000:05 h

\* Ifosfamida + Etopósido, 6 ciclos cada 21 días.

días 1, 2 y 3 Ifosfamida 1.500 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1, 2 y 3 Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Alo-TMO mini, 1 ciclo.

días 1-5 Fludarabina 50 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

día 6 Melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* 2 +5, 1 ciclo.

días 1 y 2 Daunorubicina 40 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

días 1-5 Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> en 024:00 h

\* ALO (BAVC), 1 ciclo.

día 1 Carmustina 400 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 2, 3 y 4 Etopósido 75 mg/m<sup>2</sup> en 008:00 h

días 2, 3 y 4 Etopósido 75 mg/m<sup>2</sup> en 008:00 h

días 2, 3 y 4 Etopósido 75 mg/m<sup>2</sup> en 008:00 h

días 2, 3 y 4 Amsacrina 150 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 2, 3 y 4 Citarabina 300 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* EMA, 1 ciclo.

días 1, 2 y 3 Mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

días 1, 2 y 3 Citarabina 500 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

días 8, 9 y 10 Etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

días 8, 9 y 10 Citarabina 500 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
3+7	1ª	2	2	6	2	5	3	2	3	3		3	5	3	2	6	1	2	2	3	1
	2ª					1			1	1								1			
	3ª																	1			
	4ª																	1			
Etopósido + Ifosfamida	1ª					1															
Alo-TMO mini	1ª										1	1									
PETHEMA-99 Idarubicina	1ª											1		1	1						
	2ª																				
	3ª																				
	4ª																				
	5ª																				
	6ª																		1		
PETHEMA-99 Mitoxantrona	1ª																				
	2ª											1		1	1						
Alo (Leucemia)	1ª													1							
	2ª													1				1	1		
	3ª														2						
	4ª														1						1
Alogénico (LAM)	1ª																				
	2ª																				
	3ª												1							1	
IDA/FLAG	1ª													1							
	2ª													1							
IDA/ATRA	1ª																				
	2ª																				
	3ª													1							
Citarabina + Amsacrina	1ª																				
	2ª													1	1						
	3ª																	1	1		1
	4ª																				
	5ª															1					
Citarabina + Mitoxantrona	1ª					1															
	2ª	1											1	2							
	3ª														1	1					
	4ª															1	1				

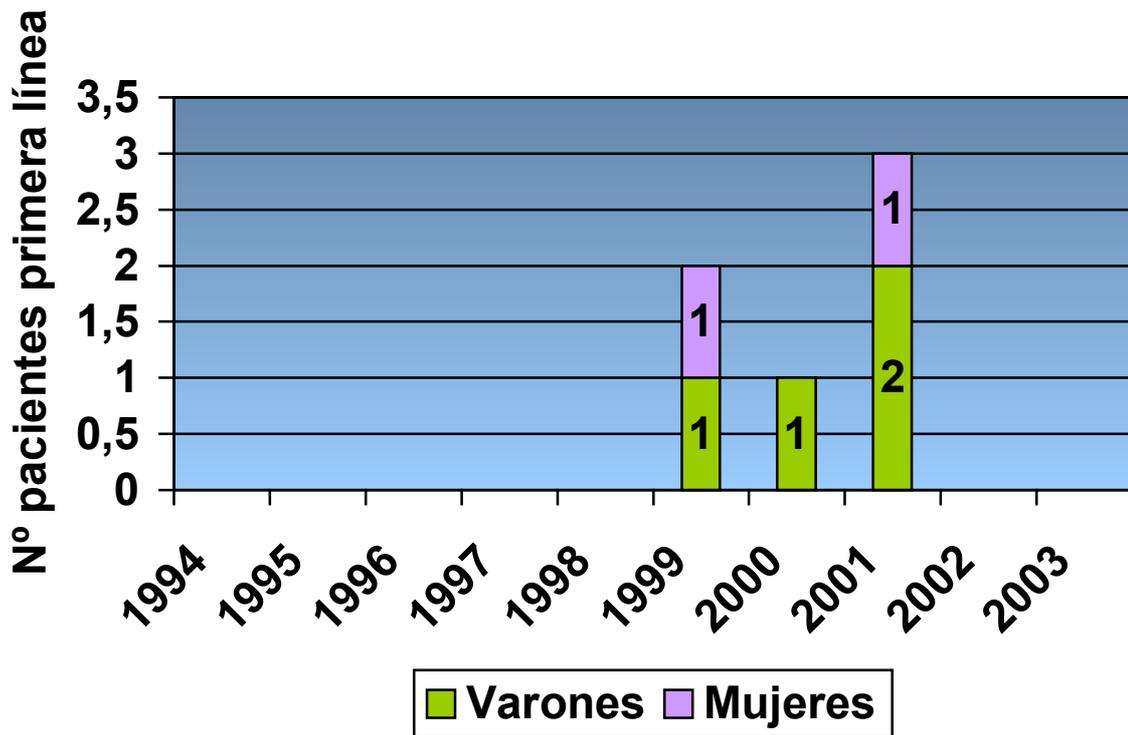


**V.20- LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA (LMC)**

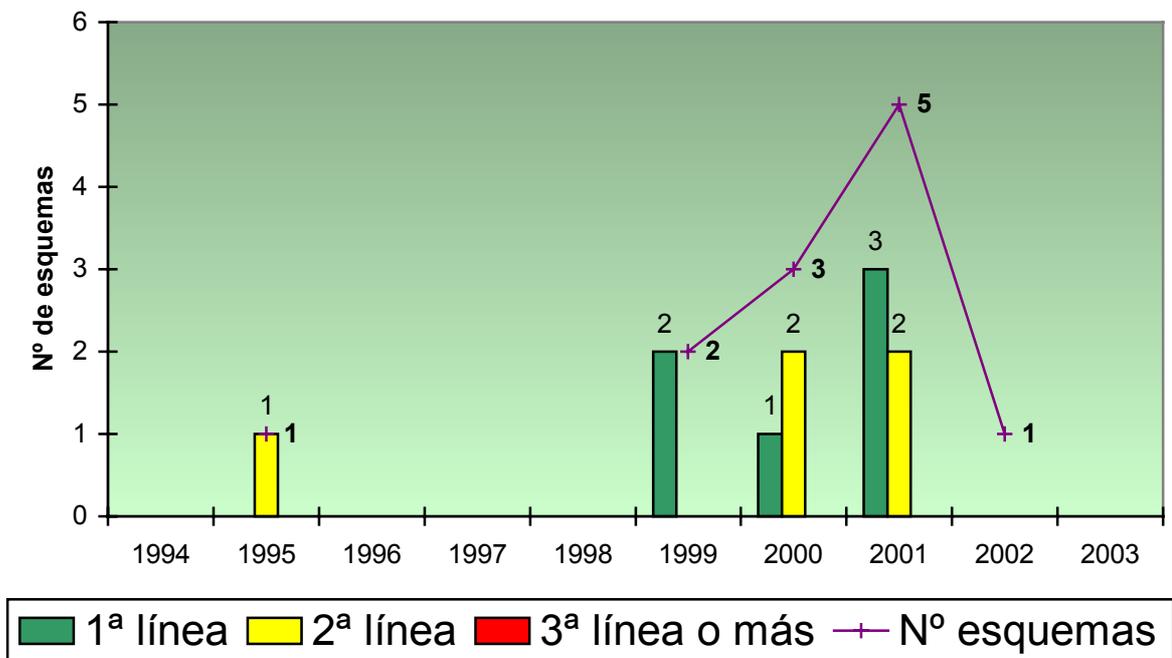
Es una neoplasia provocada por la proliferación clonal de una célula madre pluripotencial muy primitiva de la hematopoyesis, afectando a las tres series hematopoyéticas: granulocítica, megacariocítica y eritrocítica y en la que predomina la gran proliferación de la serie granulocítica. En la mayoría de los pacientes aparece una anomalía cromosómica en los precursores hemayopoyéticos de la médula ósea, el denominado cromosoma Filadelfia (Ph)<sup>138</sup>, por traslocación entre los cromosomas 22 y 9. Puede aparecer tras exposición a radiaciones ionizantes pero su etiología se desconoce. Con la quimioterapia con Hidroxiurea oral<sup>139</sup>, preferible a Busulfán oral, la supervivencia media se alarga hasta los 4-5 años y con el Interferón alfa<sup>140</sup>, sólo o combinado con Citarabina por vía subcutánea, hasta 6-7 años. La evolución de la enfermedad de la forma crónica a la crisis blástica provoca la muerte en sólo 4-5 meses<sup>141</sup>. El trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos<sup>142</sup> fue el tratamiento de elección, siempre que hubiese un donante histocompatible, hasta la aparición del medicamento Imatinib<sup>143</sup>, inhibidor de la tirosín-kinasa, de administración oral en el año 2001, aunque su papel definitivo en la leucemia mieloide crónica todavía no se conoce.

<b>L. MIELOIDE CRÓNICA</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	0	1 (1v,0h)	0	0	0	2 (1v,1h)	3 (2v,1h)	5 (3v,2h)	1 (1v,0h)	0
En 1ª línea quimioterapia		0				2 (1v,1h)	1 (1v,0h)	3 (2v,1h)	0	0
En 2ª línea quimioterapia		1 (1v,0h)				0	2 (1v,1h)	2 (1v,1h)	1 (1v,0h)	0
En ≥ 3ª línea quimioterapia		0				0	0	0	0	0
Edad media comienzo (años)		36				49	52	40	47	
Intervalo edad (años)		36				46-51	47-56	20-49	47-47	
Duración media esquema (días)		10				4	74	58	5	
Nº medio ciclos por esquema		1				1	1,33	2,60	1	
Nº medio dosis por esquema		12				9	6,33	20,20	14	
Coste medio por esquema (pts)		105.823				119.630	143.984	6.220	179.564	
Coste medio por ciclo (pts)		105.823				119.630	107.988	2.392	179.564	
Coste total anual (pts)		105.823				293.260	431.952	31.100	179.564	
Coste medio por esquema (€)		636,01				718,99	865,36	37,38	1.079,2	
Coste medio por ciclo (€)		636,01				718,99	649,02	14,38	1.079,2	
Coste total anual (€)		636,01				1.762,53	2.596,08	186,91	1.079,2	

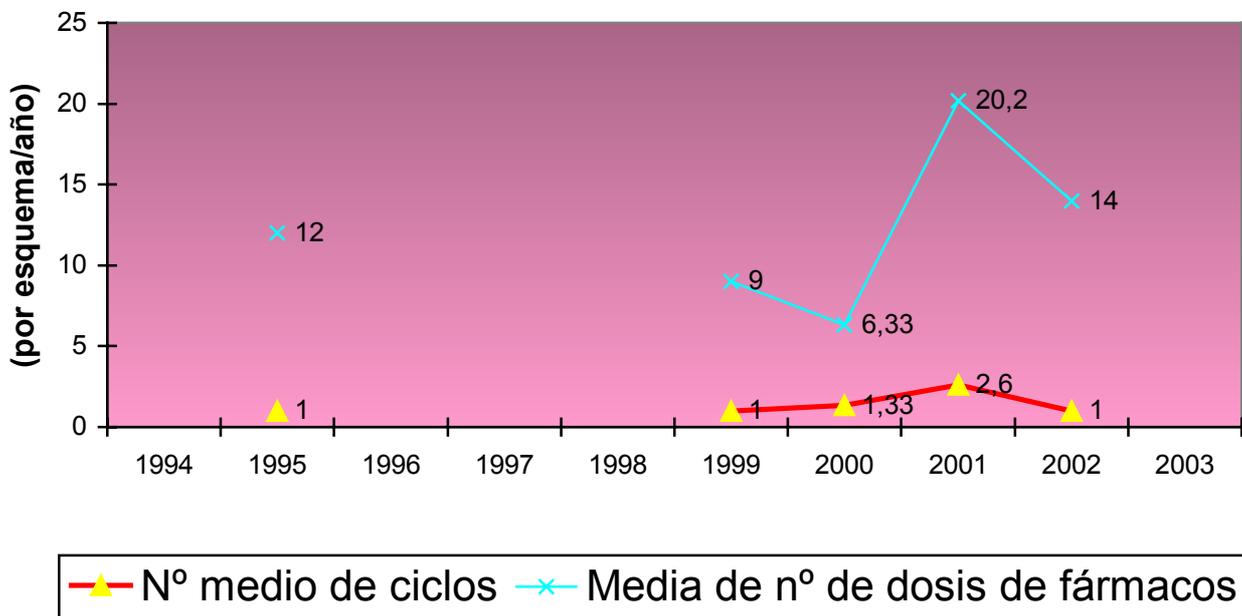
### Leucemia mieloide crónica



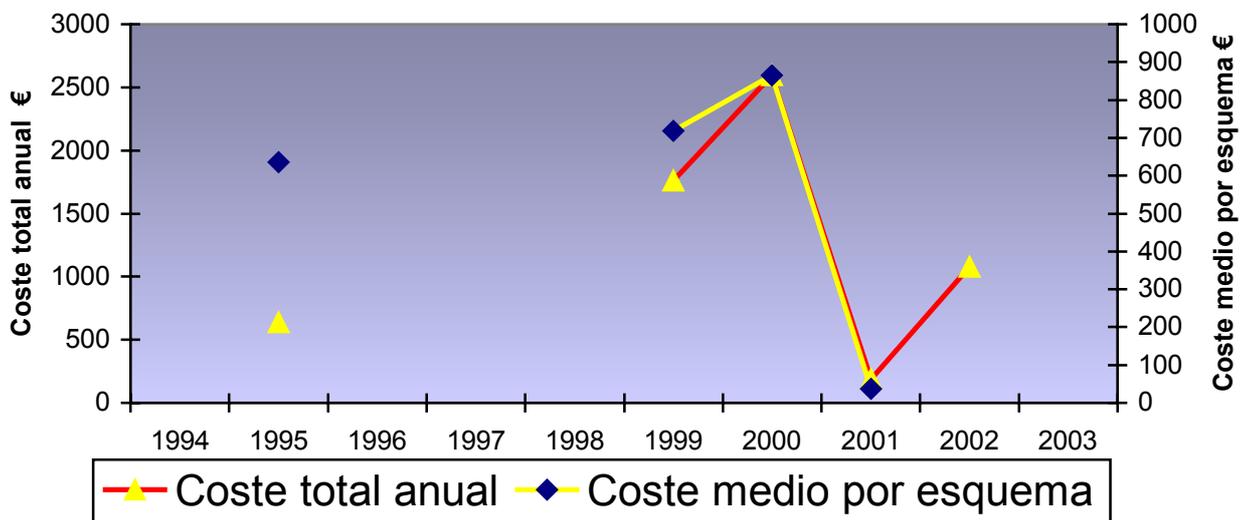
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en la leucemia mieloide crónica:

\* LMC (acondicionamiento), 1 ciclo.

- días 1 y 2                    Etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> en 000:00 h
- días 1 y 2                    Etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> en 000:00 h
- días 1 y 2                    Etopósido 200 mg/m<sup>2</sup> en 000:00 h
- días 3 y 4                    Mitoxantrona 10 mg/m<sup>2</sup> en 000:00 h
- días 3, 4 y 5                Citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 000:00 h
- días 3, 4 y 5                Citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 000:00 h

\* Ciclofosfamida + Busulfán oral (alo-TMO), 1 ciclo.

- días 1 y 2                    Ciclofosfamida 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Auto-TMO (melfalán), 1 ciclo

- días 1 y 2                    Melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* Mini-Ice, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

- días 1 y 2                    Idarubicina 10 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- días 1, 2 y 3                Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- días 1, 2 y 3                Citarabina 800 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

\* Citarabina subcutánea, ciclos cada 28 días.

- Días 1:10                    Citarabina 40 mg en 000:05

\* Metotrexato post-alotrasplante, 1 ciclo.

- día 1                            Metotrexato 15 mg en 000:05 h
- días 3, 6 y 11              Metotrexato 10 mg en 000:05 h

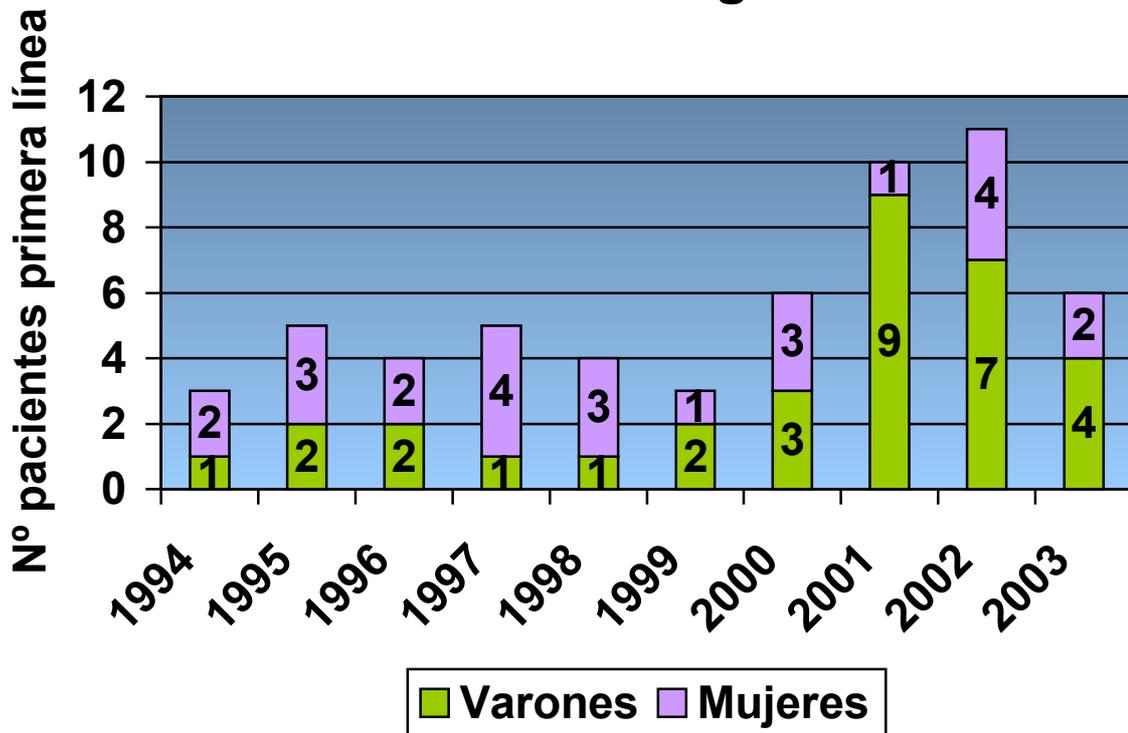
Esquemas Quimioterapia	Línea	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
LMC (acondicionamiento)	1ª										
	2ª		1					1		1	
Mini-Ice	1ª						1	1	1		
Auto-TMO (Melfalán)	1ª										
	2ª							1			
Citarabina subcutánea	1ª								1		
Ciclofosfamida + Busulfán (ALO)	1ª								1	1	
MTX (Post-alo-tx)	1ª										
	2ª								1	1	

**V.21- LINFOMA DE HODGKIN (LH)**

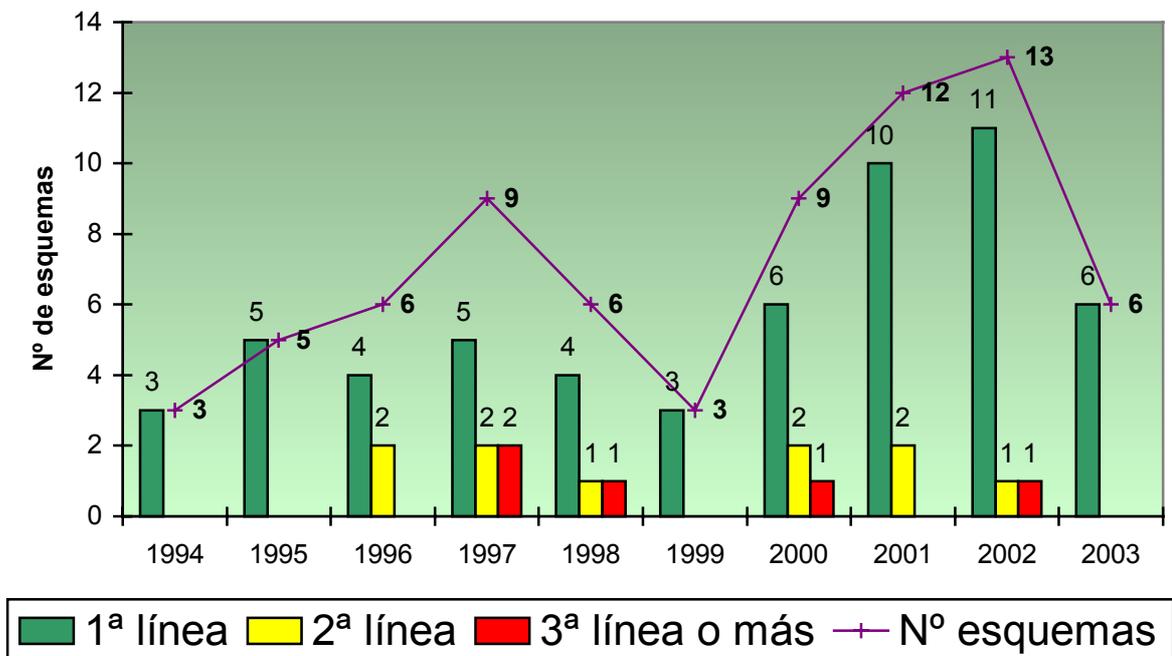
Se caracteriza por la presencia de una célula maligna clonal de origen linfocitario, la célula de Reed-Sternberg (R-S), que produce interleukinas que promueven la proliferación de linfocitos, granulocitos e histiocitos. Aparece con mayor frecuencia, de 3 a 5 veces, en pacientes que han padecido una mononucleosis infecciosa, también la mayoría presentan anticuerpos contra el virus de Epstein-Barr y es una de las enfermedades relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). No hay un agente infeccioso claro sino que su etiología es multifactorial<sup>141</sup>. La quimioterapia con el esquema MOPP fue el primer tratamiento curativo después fue introducido el esquema ABVD (y EBVD) que es más eficaz en primera línea y con menos efectos secundarios, sobre todo de infertilidad<sup>145</sup>. A veces, se combina con la radioterapia<sup>146</sup>. Se alcanzan respuestas completas en un 90% de los pacientes y hasta un 60-70% pueden curarse. En enfermedad avanzada se utiliza el esquema BEACOPP<sup>147</sup> y aquellos que no responden, o que han recaído tras la quimioterapia, son candidatos a un trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos<sup>148</sup>. La alta tasa de curaciones propicia la aparición de neoplasias secundarias<sup>149</sup>: la radioterapia aumenta la incidencia de tumores sólidos; y los medicamentos alquilantes, como la mostaza nitrogenada del esquema MOPP, la incidencia de leucemias mieloides agudas y de linfomas no-Hodgkin.

<b>LINFOMA DE HODGKIN</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	3 (1v,2h)	5 (2v,3h)	6 (3v,3h)	9 (1v,8h)	6 (1v,8h)	3 (2v,1h)	9 (3v,6h)	12 (11v,1h)	13 (8v,5h)	6 (4v,2h)
En 1ª línea quimioterapia	3 (1v,2h)	5 (2v,3h)	4 (2v,2h)	5 (1v,4h)	4 (1v,3h)	3 (2v,1h)	6 (3v,3h)	10 (9v,1h)	11 (7v,4h)	6 (4v,2h)
En 2ª línea quimioterapia	0	0	2 (1v,1h)	2 (0v,2h)	1 (1v,0h)	0	2 (0v,2h)	2 (2v,0h)	1 (0v,1h)	0
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	2 (0v,2h)	1 (1v,0h)	0	1 (0v,1h)	0	1 (1v,0h)	0
Edad media comienzo (años)	52	53	43	36	41	27	47	40	41	26
Intervalo edad (años)	35-69	28-69	20-68	26-63	18-74	21-35	19-82	22-73	18-63	19-39
Duración media esquema (días)	181	152	152	138	152	200	128	126	106	44
Nº medio ciclos por esquema	6,67	5,80	5,33	5,33	6,00	7,00	4,78	4,92	4,54	2,5
Nº medio dosis por esquema	53,33	44,80	33,17	42,89	47,17	56,00	35,11	37,17	35,00	23,67
Coste medio por esquema (pts)	180.265	165.021	177.188	152.873	169.345	278.237	137.841	171.604	112.861	107.380
Coste medio por ciclo (pts)	27.040	28.452	33.223	28.664	28.224	39.748	28.850	34.902	24.868	42.952
Coste total anual (pts)	540.795	825.105	1.063.128	1.375.857	1.016.070	834.711	1.240.569	2.059.248	1.467.193	644.280
Coste medio por esquema (€)	1.083,41	991,80	1.064,92	918,79	1.017,78	1.672,24	828,44	1.031,36	678,31	645,37
Coste medio por ciclo (€)	162,51	171,00	199,67	172,27	169,63	238,89	173,39	209,77	149,46	258,15
Coste total anual (€)	3.250,24	4.958,98	6.389,53	8.269,07	6.106,70	5.106,71	7.455,97	12.376,33	8.818,01	3.872,20

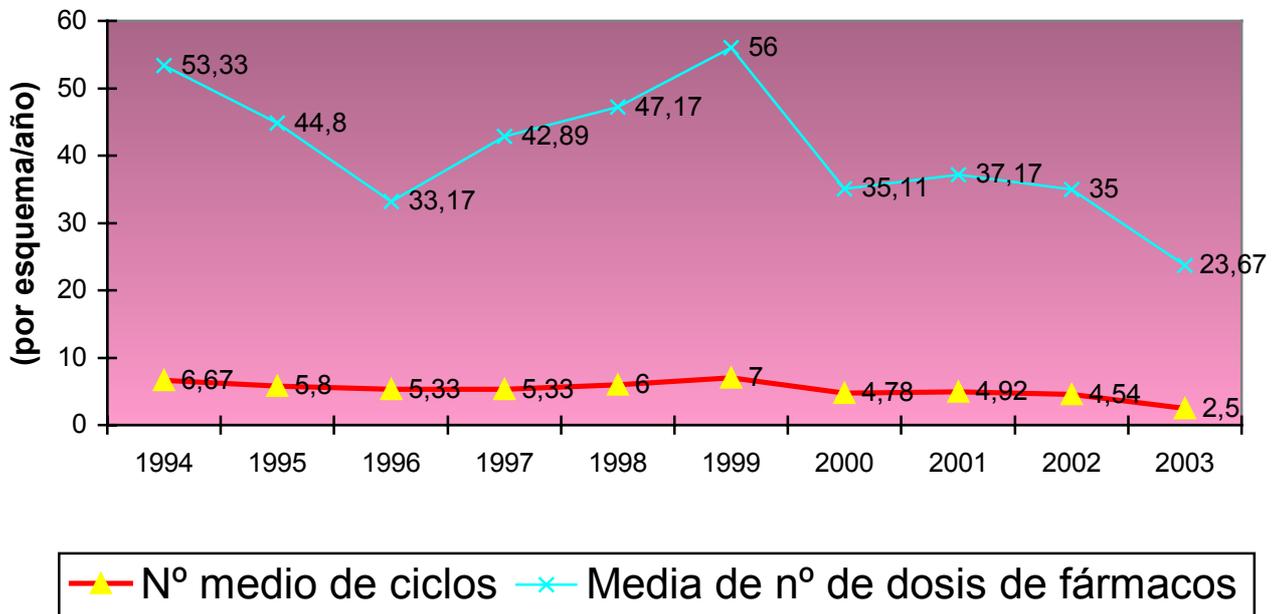
### Linfoma de Hodgkin



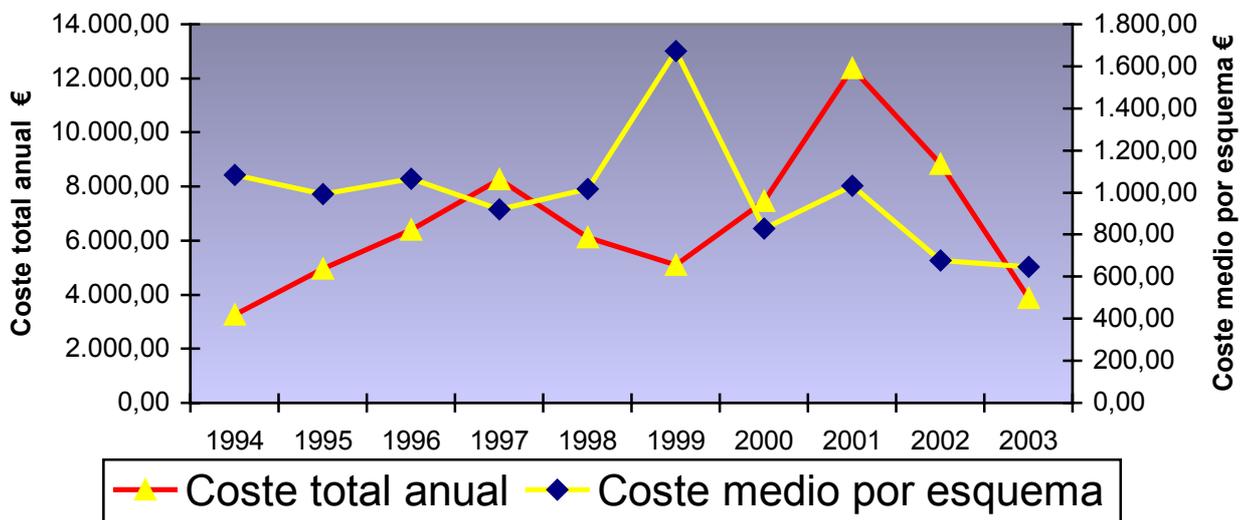
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



-Esquemas de quimioterapia utilizados en el linfoma de Hodgkin:

- \* Gemcitabina Hodgkin, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - días 1, 8 y 15      Gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
- \* ABVD, 4 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - días 1 y 15      Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 1 y 15      Dacarbazina 375 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 1 y 15      Bleomicina 10 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - días 1 y 15      Doxorubicina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* EBVD, 4 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - días 1 y 15      Vinblastina 6 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 1 y 15      Dacarbazina 375 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 1 y 15      Bleomicina 10 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - días 1 y 15      Epirubicina 37,50 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* COPP, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - días 1 y 8      Vincristina 2 mg en 000:15
  - días 1 y 8      Ciclofosfamida 800 mg/m<sup>2</sup> en 000:15
- \* Cisplatino + Citarabina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1      Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en 024:00 h
  - día 2      Citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
  - día 2      Citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
- \* MOPP, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - días 1 y 8      Vincristina 2 mg en 000:15 h
  - días 1 y 8      Mecloretamina 6 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* ESHAP onco, 8 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1-4      Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> en 024:00 h
  - días 1-4      Etopósido 40 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
  - día 5      Citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
- \* Auto-TMO (CBV), 1 ciclo.
  - días 1-4      Carmustina 110 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 1-4      Etopósido 250 mg/m<sup>2</sup> en 012:00 h
  - días 1-4      Etopósido 250 mg/m<sup>2</sup> en 012:00 h
  - días 4-7      Ciclofosfamida 900 mg/m<sup>2</sup> en 012:00 h
  - días 4-7      Ciclofosfamida 900 mg/m<sup>2</sup> en 012:00 h

\* Auto-TMO (CBV-Clásico), 1 ciclo.

días 1 y 2	Carmustina 250 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 2, 3 y 4	Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
días 2, 3 y 4	Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
días 2-5	Ciclofosfamida 1.500 mg/m <sup>2</sup> en 024:00 h

\* CNOP, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

día 1	Mitoxantrona 13 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
día 1	Vincristina 2 mg en 000:15 h
día 1	Ciclofosfamida 800 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h

\* Auto-TMO (BEAM), 1 ciclo.

días 1	Carmustina 300 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 2-5	Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 2-5	Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 2-5	Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 2-5	Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
día 6	Melfalán 130 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h

\* BEACOPP, 8 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1	Ciclofosfamida 1.000 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
día 1	Doxorubicina 30 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
día 1	Etopósido 200 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
día 8	Vincristina 2 mg en 000:15 h
día 8	Bleomicina 10 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h

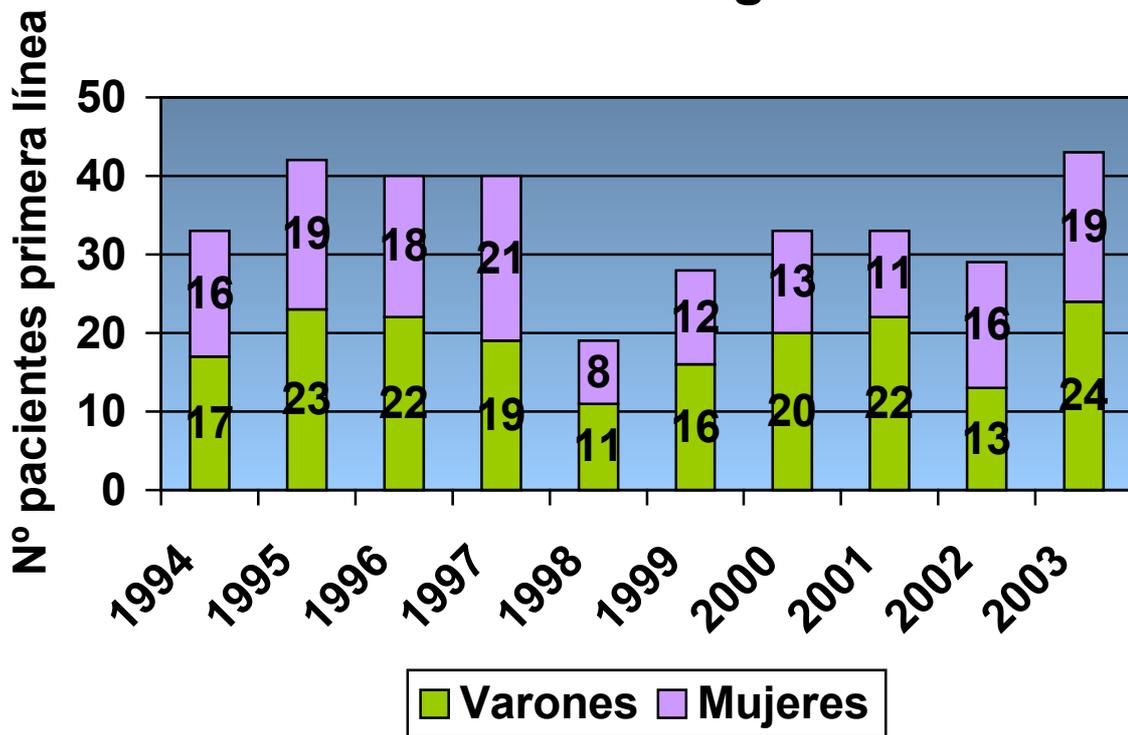
Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
ABVD	1ª	1	1	1	2			1	1	1	1			1	2			4	1		1
EBVD	1ª		1	1	1	1	2		2		2	2	1	3	2	5	1	1			
MOPP	1ª					1															
	2ª						1									1					
	3ª								1												
Auto-TMO (CBV)	1ª															1					3
	2ª					1			1					1							
	3ª																				
	4ª								1												
ESAHP (Onco)	1ª								1												1
	2ª								1	1									1		
CNOP	1ª																				
	2ª																				
	3ª									1											
COPP	1ª																				
	2ª														1						
Gemcitabina (Hodgkin)	1ª																				
	2ª																				
	3ª														1						
Auto-TMO (CBV-clásico)	1ª																			1	
	2ª															1					
Auto-TMO (CBV)	1ª																		1		
Cisplatino + Citarabina	1ª															1		1			
Auto-TMO (BEAM)	1ª																				
	2ª																				
	3ª																		1		
BEACOPP	1ª																		2		1

**V.22- LINFOMAS NO HODGKIN (LNH)**

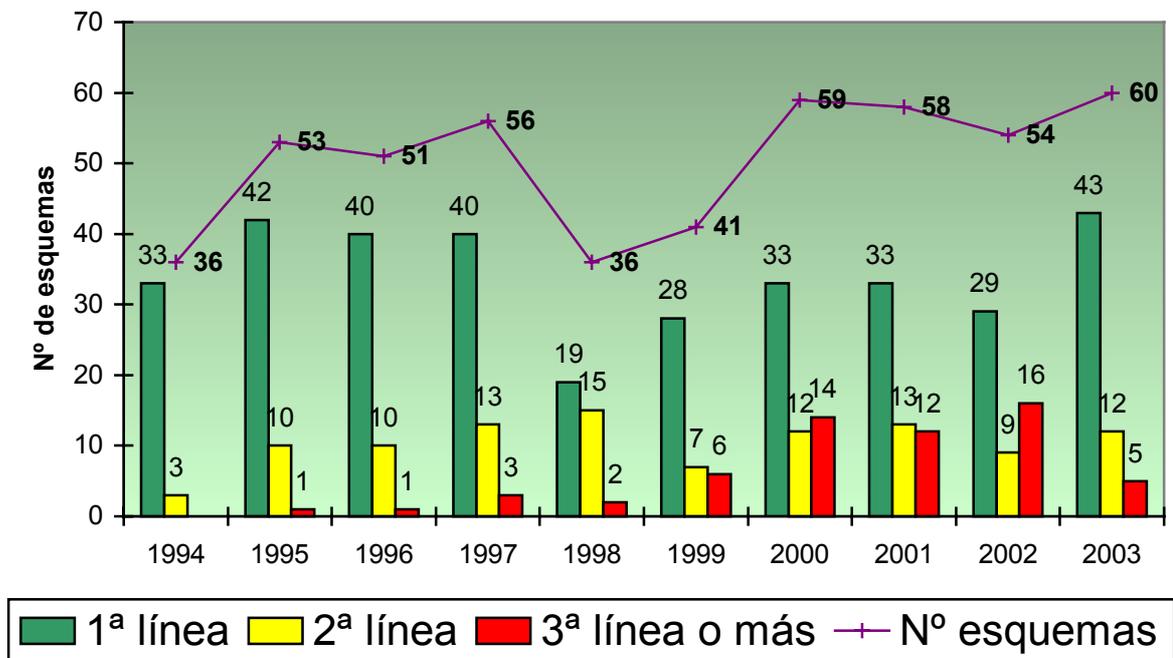
Son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas de células linfoides ubicadas tanto en ganglios como en el sistema linfoide extraganglionar. Existe una gran controversia en sus clasificaciones, siendo la clasificación REAL actualizada por la OMS la más utilizada<sup>150</sup> que diferencia entre linfomas B (85%) y linfomas T (15%). En su etiología aparecen: alteraciones inmunes, los pacientes trasplantados con tratamiento inmunosupresor o con SIDA tienen una incidencia muy superior a la población normal; infecciones virales, la infección por virus de Epstein-Barr aparece en el 97% de los casos de linfoma de Burkitt endémico; y productos químicos y físicos, el contacto con disolventes y colorantes parece tener relación con su incidencia, es una consecuencia de los tratamientos con quimio y radioterapia en pacientes con linfoma de Hodgkin y aparece tras explosiones nucleares. En clínica es más útil dividirlos atendiendo al grado histológico de malignidad: indolentes o de bajo grado y agresivos o de alto grado de malignidad. Los de bajo grado localizados son sensibles a la radioterapia sola<sup>151</sup>, y si están avanzados, a la quimioterapia<sup>152,153</sup> con Fludarabina y al anticuerpo monoclonal Rituximab (anti-CD20)<sup>154</sup>. Los de alto grado son sensibles al protocolo CHOP junto al anticuerpo monoclonal Rituximab(anti-CD20)<sup>155</sup> y radioterapia<sup>156</sup>. Como tratamiento de consolidación se ha utilizado el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos<sup>157</sup>.

<b>LINFOMAS NO HODGKIN</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	36 (18v,18h)	53 (30v,23h)	51 (26v,25h)	56 (30v,26h)	36 (17v,19h)	41 (21v,20h)	59 (39v,20h)	58 (39v,19h)	54 (31v,23h)	60 (33v,27h)
En 1ª línea quimioterapia	33 (17v,16h)	42 (23v,19h)	40 (22v,18h)	40 (19v,21h)	19 (11v,8h)	28 (16v,12h)	33 (20v,13h)	33 (22v,11h)	29 (13v,16h)	43 (24v,19h)
En 2ª línea quimioterapia	3 (1v,2h)	10 (6v,4h)	10 (4v,6h)	13 (9v,4h)	15 (5v,10h)	7 (2v,5h)	12 (8v,4h)	13 (9v,4h)	9 (6v,3h)	12 (5v,7h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	1 (1v,0h)	1 (0v,1h)	3 (2v,1h)	2 (1v,1h)	6 (3v,3h)	14 (11v,3h)	12 (8v,4h)	16 (12v,4h)	5 (4v,1h)
Edad media comienzo (años)	57	61	60	53	61	59	58	58	56	61
Intervalo edad (años)	30-83	27-85	21-81	27-84	19-86	20-84	19-89	18-92	19-91	19-91
Duración media esquema (días)	103	117	116	114	109	91	92	77	82	76
Nº medio ciclos por esquema	4,42	4,70	5,08	5,45	4,58	3,98	3,58	3,97	3,94	4,13
Nº medio dosis por esquema	20,33	23,15	21,18	21,34	23,47	15,46	14,14	14,83	11,52	9,81
Coste medio por esquema (pts)	122.529	172.354	145.976	152.088	123.544	241.968	228.765	362.114	727.403	949.628
Coste medio por ciclo (pts)	27.743	36.686	28.744	27.924	26.955	60.863	63.967	82.688	137.824	229.934
Coste total anual (pts)	4.411.044	9.134.762	7.444.776	8.516.928	4.447.584	9.920.688	13.497.135	21.002.624	39.279.756	56.977.676
Coste medio por esquema (€)	736,41	1.035,87	877,33	914,07	742,51	1.454,26	1.374,91	2.176,35	4.371,77	5.707,38
Coste medio por ciclo (€)	166,73	220,48	172,75	167,83	162,00	365,79	384,45	469,96	828,24	1.381,93
Coste total anual (€)	26.510,91	54.901,03	44.744,00	81.187,77	26.730,52	59.624,54	81.119,41	126.228,31	236.076,09	342.442,73

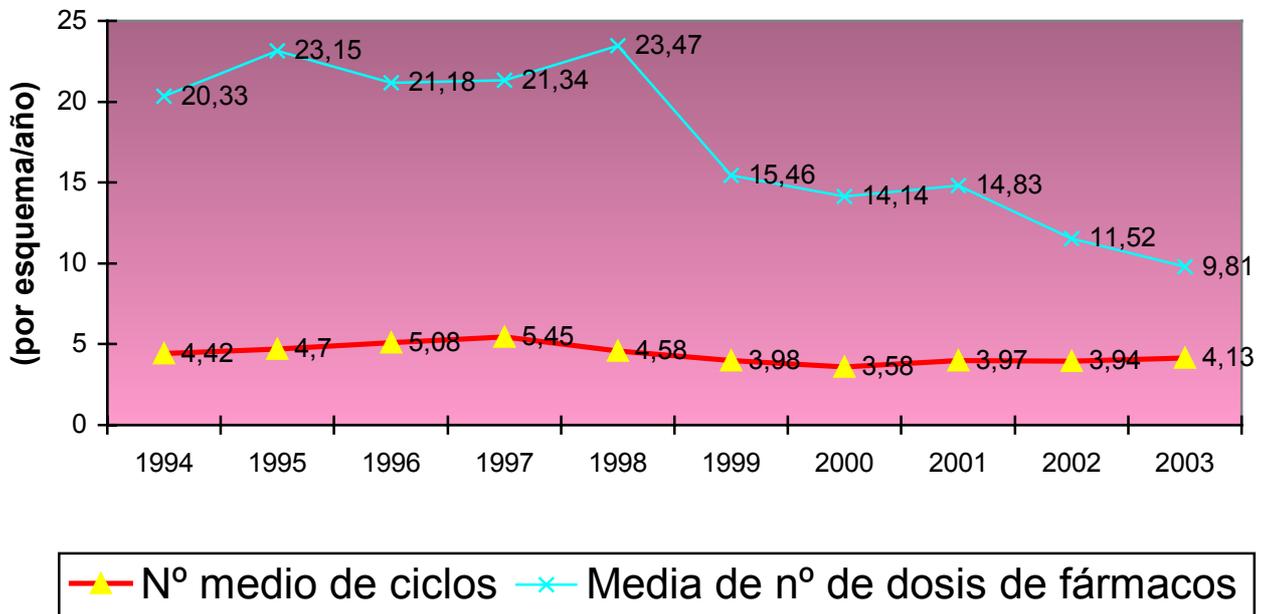
### Linfomas no Hodgkin



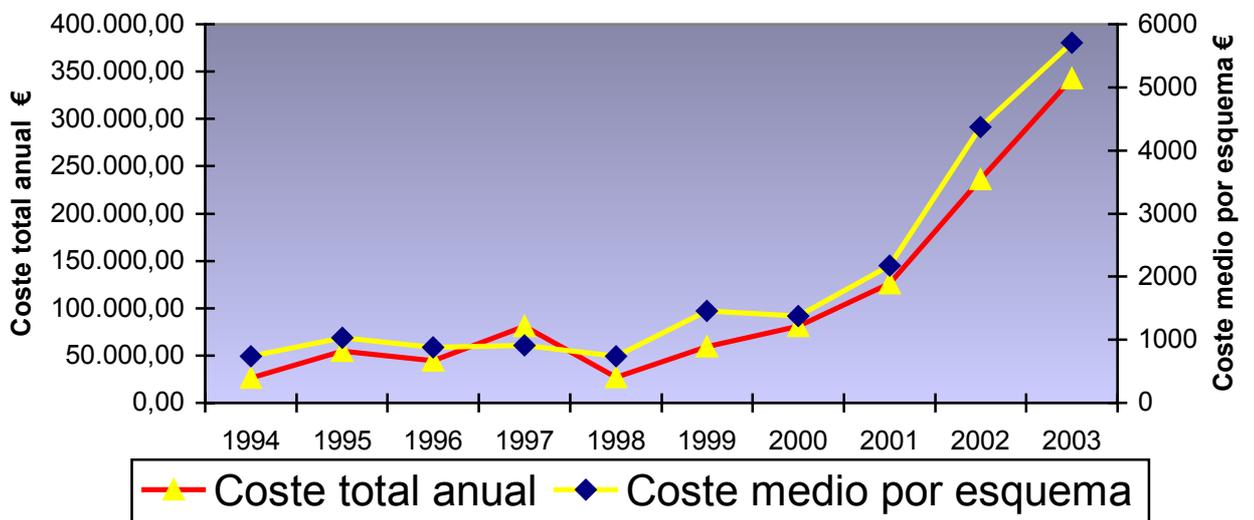
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



-Esquemas de quimioterapia utilizados en los linfomas no Hodgkin:

\* BACOPP, 8 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1	Ciclofosfamida 1.000 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
día 1	Doxorubicina 30 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
día 1	Etopósido 200 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
día 8	Vincristina 2 mg en 000:15 h
día 8	Bleomicina 10 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h

\* Metotrexato (post-aloTMO), 1 ciclo.

día 1	Metotrexato 15 mg en 000:05 h
días 3, 6 y 11	Metotrexato 10 mg en 000:05 h

\* VIM, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

días 1, 2 y 3	Etopósido 65 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 1, 2 y 3	Ifosfamida 650 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 1, 2 y 3	Mitoxantrona 3 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h

\* Auto-TMO (FEAC), 1 ciclo.

días 1-5	Fludarabina 25 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
días 2-5	Ciclofosfamida 1.000 mg/m <sup>2</sup> en 002:00 h
días 2-5	Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 2-5	Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 2-5	Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 2-5	Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h

\* LAL-B, 6 ciclos cada 28 días.

día 1	Vincristina 2 mg en 000:15 h
día 1	Metotrexato 2.200 mg/m <sup>2</sup> en 000:00 h
días 1-5	Ifosfamida 600 mg/m <sup>2</sup> en 000:00 h
días 4 y 5	Tenipósido 18,75 mg/m <sup>2</sup> en 006:00 h
días 4 y 5	Tenipósido 18,75 mg/m <sup>2</sup> en 006:00 h
días 4 y 5	Tenipósido 18,75 mg/m <sup>2</sup> en 006:00 h
días 4 y 5	Tenipósido 18,75 mg/m <sup>2</sup> en 006:00 h
días 4 y 5	Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
días 4 y 5	Citarabina 100 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h

- \* ESHAP hema, 8 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1-4 Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup> en 024:00 h
  - días 1-4 Etopósido 40 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
  - día 5 Citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
- \* Ciclofosfamida no-Hodgkin, ciclo
  - día 1 Ciclofosfamida 7.500 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Auto-TMO (BEAC), 1 ciclo.
  - días 1 Carmustina 300 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 2-5 Ciclofosfamida 1.350 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
  - días 2-5 Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 2-5 Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 2-5 Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 2-5 Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* CHOP Doxorubicina, 8 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - día 1 Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1 Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1 Vincristina 2 mg en 000:15 h
- \* FDN/FDC, 6 ciclos repitiendo cada 56 días.
  - días 1-3 y 29-31 Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 1 Mitoxantrona 8 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - días 29, 30 y 31 Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* MACOP-B onco, 6 ciclos repitiendo cada 49 días.
  - días 1, 8 y 15 Vincristina 2 mg en 000:15 h
  - días 2, 3 y 4 Doxorubicina 16,66 mg/m<sup>2</sup> en 024:00 h
  - días 15 y 36 Metotrexato 400 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
  - día 22 Ciclofosfamida 350 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - días 22 y 29 Bleomicina 10 mg/ m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 22 y 29 Citarabina mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* FMD/FC-JB, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1, 2 y 3 Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - días 1, 2 y 3 Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

- \* OPEN, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - día 1 Vincristina 2 mg en 000:15 h
  - días 1, 2 y 3 Etopósido 40 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - día 1 Mitoxantrona 8 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Rituximab, 4-8 ciclos repitiendo cada 7 días.
  - día 1 Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
- \* CHOP Epirubicina, 8 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1 Vincristina 2 mg en 000:15 h
  - día 1 Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1 Epirubicina 75 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* Topotecán + Paclitaxel, 6 ciclos cada 21 días.
  - días 1-5 Topotecán 1 mg/m<sup>2</sup> en 000:30
  - día 1 Paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> en 003:00
- \* DHAP, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - día 1 Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - día 2 Citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h
  - día 2 Citarabina 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h
- \* Fludara, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - días 1, 2 y 3 Fludarabina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Fludarabina tricoleucemia, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - días 1-5 Fludarabina 30 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Tricoleucemia, 1 ciclo.
  - días 1-7 Cladribina 0,09 mg/kg en 001:00 h
- \* MACOP-B hema, ciclos cada 48 días.
  - días 8, 22, 36, 50, 64 y 78 Vincristina 2 mg en 000:15 h
  - días 1, 15, 29, 43, 57 y 71 Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 22, 50 y 78 Metotrexato 300 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h
  - días 22, 50 y 78 Metotrexato 100 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 1, 15, 29, 43, 57 y 71 Ciclofosfamida 350 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - días 8, 36 y 64 Bleomicina 10 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

- \* CVP, 6 ciclos cada repitiendo 28 días.
  - día 1                      Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1                      Vincristina 2 mg en 000:15 h
- \* CHOP ajustado, 8 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - día 1                      Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1                      Vincristina 2 mg en 000:15 h
- \* Ifosfamida + Etopósido, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.
  - días 1, 2 y 3              Ifosfamida 1.500 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 1, 2 y 3              Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- \* Auto-TMO (BEAM), 1 ciclo.
  - días 1                      Carmustina 300 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 2-5                    Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 2-5                    Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 2-5                    Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - días 2-5                    Citarabina 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - día 6                        Melfalán 130 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* CHOP Vinorelbina, ciclos repitiendo cada 14 días.
  - día 1                      Vinorelbina 25 mg/m<sup>2</sup> en 000:10 h
  - día 1                      Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1                      Doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
- \* CVOP, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - día 1                      Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h
  - día 1                      Etopósido 150 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
  - día 1                      Vincristina 2 mg en 000:15 h
- \* ALO-TMO mini, 1 ciclo.
  - días 1-5                    Fludarabina 50 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 6                        Melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
- \* Metotrexato altas dosis, 1 ciclo.
  - día 1                      Metotrexato 1.500 mg/m<sup>2</sup> en 004:00 h
  - día 1                      Metotrexato 1.500 mg/m<sup>2</sup> en 004:00 h
- \* CNOP, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.
  - día 1                      Mitoxantrona 13 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h
  - día 1                      Vincristina 2 mg en 000:15 h
  - día 1                      Ciclofosfamida 800 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* HYPER-CVAD, 6 ciclos repitiendo cada 56 días.

día 4	Doxorubicina 40 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
día 1, 2 y 3	Ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
días 1 y 5	Vincristina 2 mg en 000:15 h
días 1, 2 y 3	Ciclofosfamida 250 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
día 29	Metotrexato 1.000 mg/m <sup>2</sup> en 000:00 h
días 30 y 31	Citarabina 2.000 mg en 000:00 h
días 30 y 31	Citarabina 2.000 mg en 000:00 h

\* ESHAP onco, 8 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1-4	Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> en 024:00 h
días 1-4	Etopósido 40 mg/m <sup>2</sup> en 002:00 h
día 5	Citarabina 2.000 mg/m <sup>2</sup> en 002:00 h

\* ABVD, 4 ciclos repitiendo cada 28 días.

días 1 y 15	Vinblastina 6 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
días 1 y 15	Dacarbazina 375 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
días 1 y 15	Bleomicina 10 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
días 1 y 15	Doxorubicina 25 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h

\* Pentostatina, 4 ciclos repitiendo cada 7 días

día 1	Pentostatina 4 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
-------	--

\* Gemcitabina + Irinotecán, 6 ciclos repitiendo cada 7 días.

día 1	Gemcitabina 1.500 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
día 1	Irinotecán 150 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h

\* Irinotecán, ciclos repitiendo cada 14 días.

día 1	Irinotecán 250 mg/m <sup>2</sup> en 000:30 h
-------	--

\* Metotrexato dosis altas, ciclos repitiendo cada 28 días.

día 1	Metotrexato 3.000 mg/m <sup>2</sup> en 004:00 h
-------	---

\* VIMCE, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

Día 1	Vincristina 2 mg en 000:05 h
Días 1-5	Ifosfamida 800 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
Día 1	Metotrexato 5.000 mg/m <sup>2</sup> en 024:00 h
Días 4 y 5	Citarabina 150 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
Días 4 y 5	Citarabina 150 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
Días 4 y 5	Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> en 002:00 h







Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
Rituximab (entre paréntesis las dosis administradas conjuntamente en combinación con otro esquema de quimioterapia)	1ª															3 (3)	1 (1)	9 (6)	9 (8)	15 (13)	17 (14)
	2ª										1	2		1	5 (2)	1	1 (1)	1 (1)	1	1	2 (2)
	3ª											2	1		1				1 (1)	1 (1)	1
	4ª												1	1	1						
	5ª														1			1			
	6ª																	1	1		
Alo-TMO Linfoma	1ª																				
	2ª																				
	3ª																				
	4ª											1									
Auto-TMO (FEAC)	1ª														1						
BACOPP	1ª																				
	2ª																				
	3ª															1					
FMD/FC-JB	1ª																	4	1	1	
	2ª													2				1	1		
	3ª																1				
	4ª																				
	5ª																1				
MTX altas dosis	1ª																				
	2ª													1						1	
Gemcitabina + Irinotecán	1ª																				
	2ª																				
	3ª																1				
Irinotecán (CPT- 11)	1ª																				
	2ª																				
	3ª																				
	4ª																				
	5ª																				
	6ª																	1			

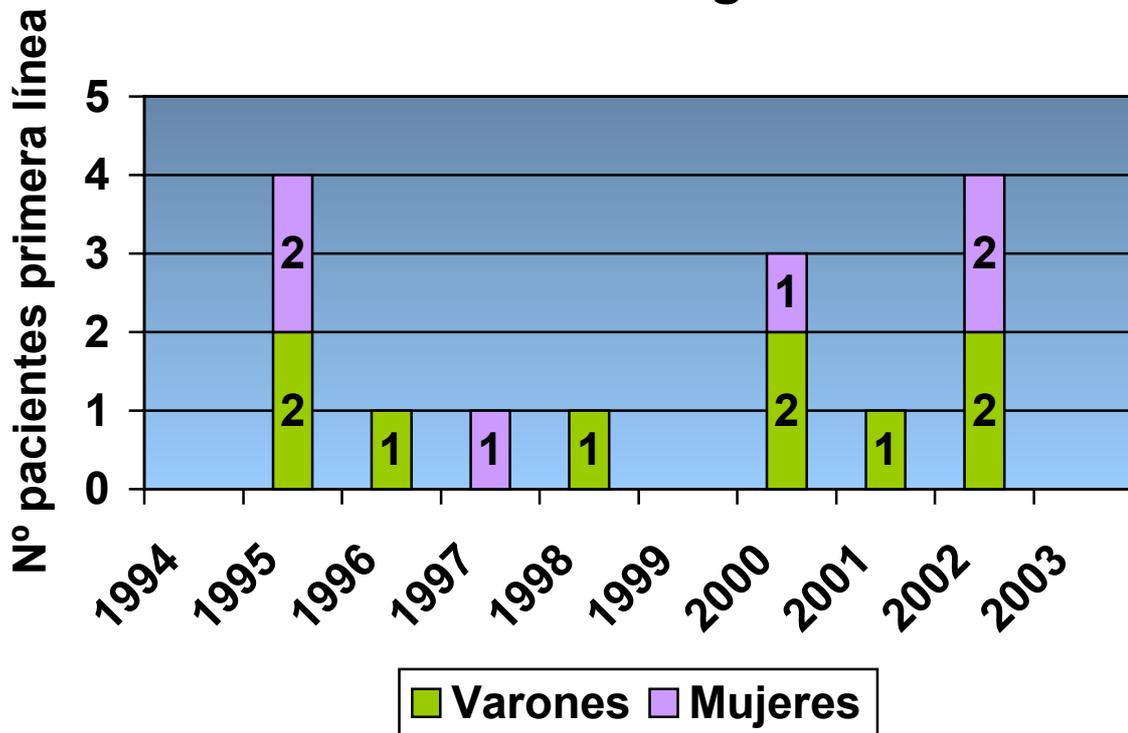


**V.23- MELANOMA MALIGNO**

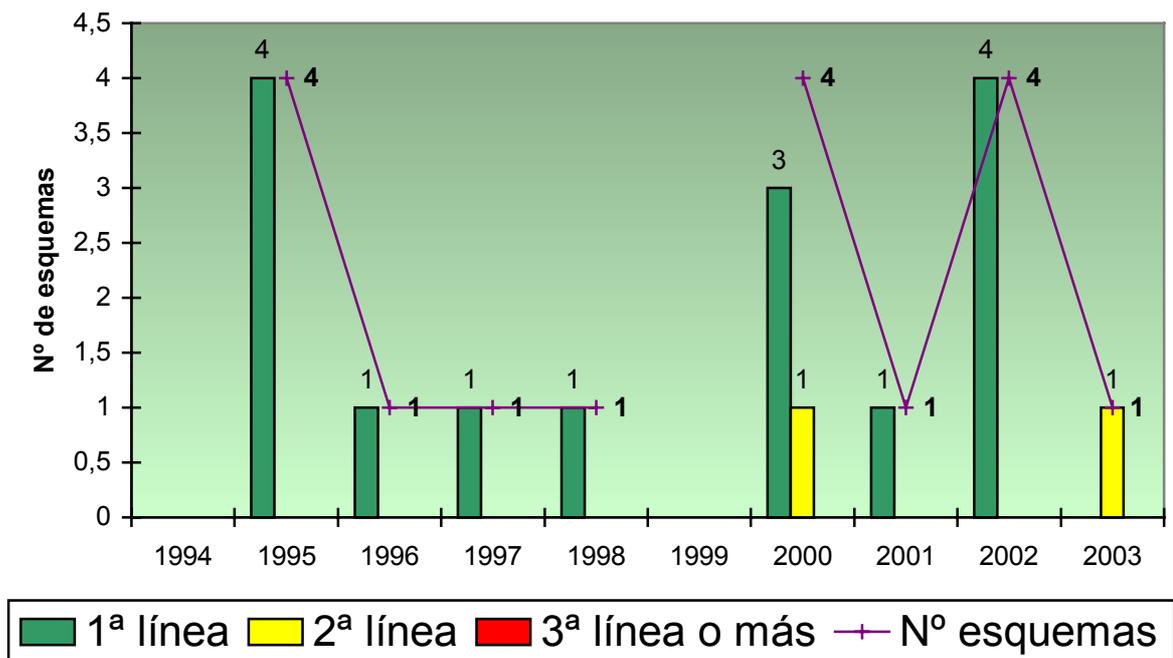
Es un tumor maligno de los melanocitos, localizados en piel, mucosas y ojo. Existe una clara relación entre la exposición solar, la falta de pigmentación en la piel y la incidencia de melanoma. El tratamiento es quirúrgico y en los pacientes de alto riesgo, con un grado de penetración superior a 1,5 mm, se utiliza el tratamiento adyuvante con Interferón alfa a altas dosis durante 52 semanas<sup>158</sup>. Es un tumor quimiorresistente con algunas respuestas a la Dacarbazina, a las Nitrosoureas y a los Modificadores de la Respuesta Biológica<sup>159,160</sup> como la Interleukina-2 o los Interferones, por eso, la quimioterapia sólo se aplica en el melanoma metastático de manera paliativa. Más recientemente se empezó a utilizar la Temozolamida por vía oral, en procedimiento de uso compasivo al ser una indicación todavía no autorizada, por la comodidad de su administración y por tener respuestas similares a la Dacarbazina. Está en estudio la utilización de un fármaco antisentido, Oblimersen, que promueve la apoptosis al unirse y bloquear una zona del ARN mensajero que codifica la proteína Bcl-2 que actúa inhibiendo de la apoptosis.

<b>MELANOMA MALIGNO</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	0	4 (2v,2h)	1 (1v,0h)	1 (0v,1h)	1 (1v,0h)	0	4 (2v,2h)	1 (1v,0h)	4 (2v,2h)	1 (0v,1h)
En 1ª línea quimioterapia	0	4 (2v,2h)	1 (1v,0h)	1 (0v,1h)	1 (1v,0h)	0	3 (2v,1h)	1 (1v,0h)	4 (2v,2h)	0
En 2ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	1 (0v,1h)	0	0	1 (0v,1h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Edad media comienzo (años)		42	47	22	29		49	34	49	32
Intervalo edad (años)		32-60	47-47	22-22	29-29		37-63	34-34	31-65	32-32
Duración media esquema (días)		111	117	94	165		73	53	97	12
Nº medio ciclos por esquema		4	5	4	6		2,5	3	5	3
Nº medio dosis por esquema		65	75	29	39		21,25	18,00	13,75	25,00
Coste medio por esquema (pts)		177.229	185.510	85.409	104.163		61.822	247.945	324.305	183.174
Coste medio por ciclo (pts)		44.307	37.102	21.352	17.361		24.729	82.648	64.861	61.058
Coste total anual (pts)		708.916	185.510	85.409	104.163		247.288	247.945	1.297.220	183.174
Coste medio por esquema (€)		1.065,17	1.114,94	513,32	626,03		371,56	1.490,18	1.949,11	1.100,90
Coste medio por ciclo (€)		266,29	222,99	128,33	104,34		148,62	496,72	389,82	366,97
Coste total anual (€)		4.260,67	1.114,94	513,32	626,03		1.486,23	1.490,18	7.796,45	1.100,90

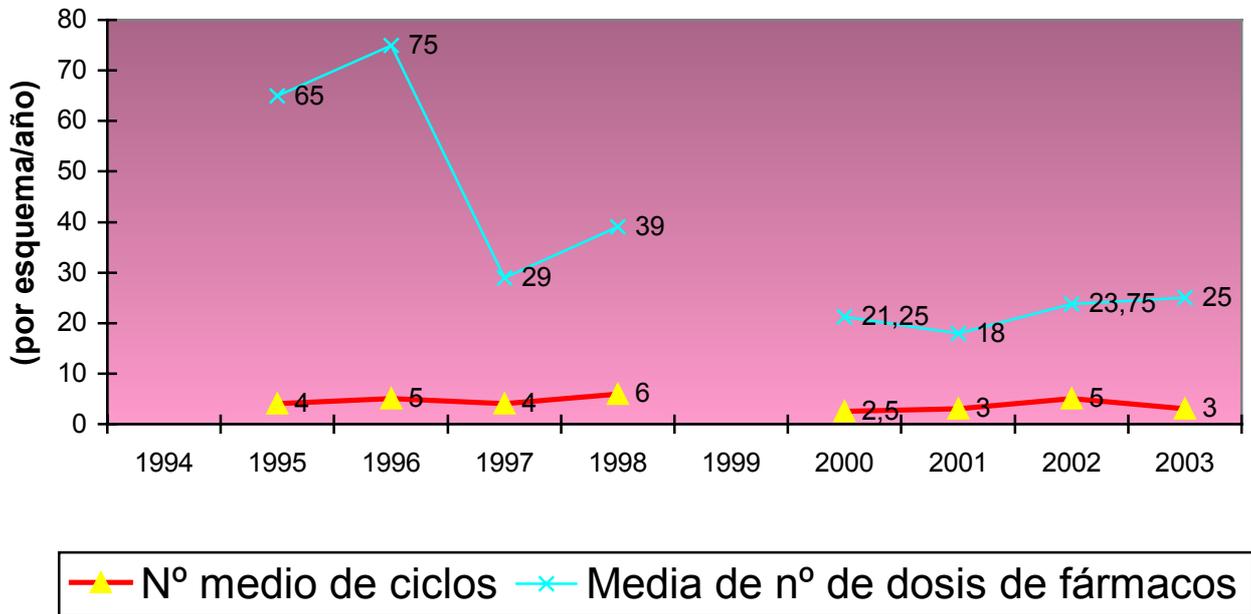
### Melanoma maligno



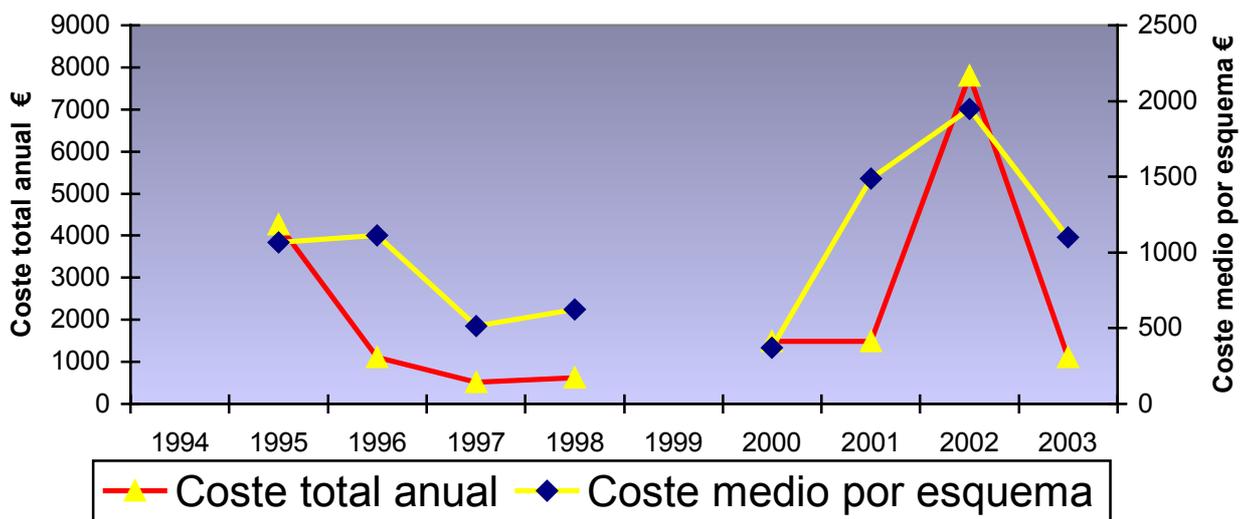
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



-Esquemas de quimioterapia utilizados en el melanoma maligno:

\* Aldesleukina (Interleukina-2), ciclos repitiendo cada 7 días.

ciclo 1                    días 1-5                    Aldesleukina 4,5 MM u.i. en 000:05 h  
                                  días 1-5                    Aldesleukina 4,5 MM u.i. en 000:05 h  
 ciclos siguientes    días 1-5                    Aldesleukina 3 MM u.i. en 000:05 h

\* Cisplatino + Dacarbazina + Carmustina, 3 ciclos repitiendo cada 42 días.

días 1-3 y 22-24      Dacarbazina 300 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h  
 día 1                      Carmustina 200 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h  
 días 1-3 y 22-24      Cisplatino 33,33 mg/m<sup>2</sup> en 024:00 h

\* Cisplatino + Dacarbazina + Aldesleukina (IL-12), 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1                      Cisplatino 80 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h  
 día 1                      Dacarbazina 800 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h  
 días 2-5                   Aldesleukina 9 MM U.I./m<sup>2</sup> en 000:05 h

\* Dacarbazina melanoma, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

día 1                      Dacarbazina 1.600 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

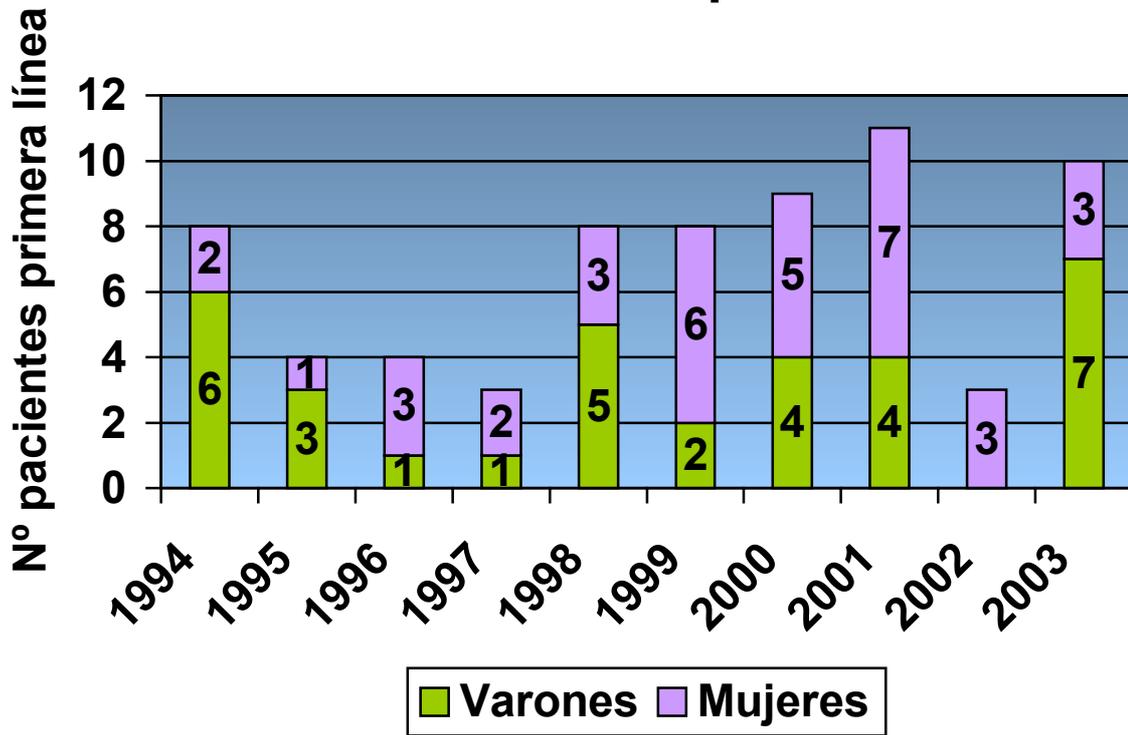
Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
Cisplatino + Dacarbazina + Carmustina	1 <sup>a</sup>			2	2	1			1	1				2	1	1		1			
Aldesleukina	1 <sup>a</sup>																				
	2 <sup>a</sup>													1							1
Cisplatino + Dacarbazina + Aldesleukina	1 <sup>a</sup>																2	1			
Dacarbazina	1 <sup>a</sup>																	1			

**V.24- MIELOMA MÚLTIPLE**

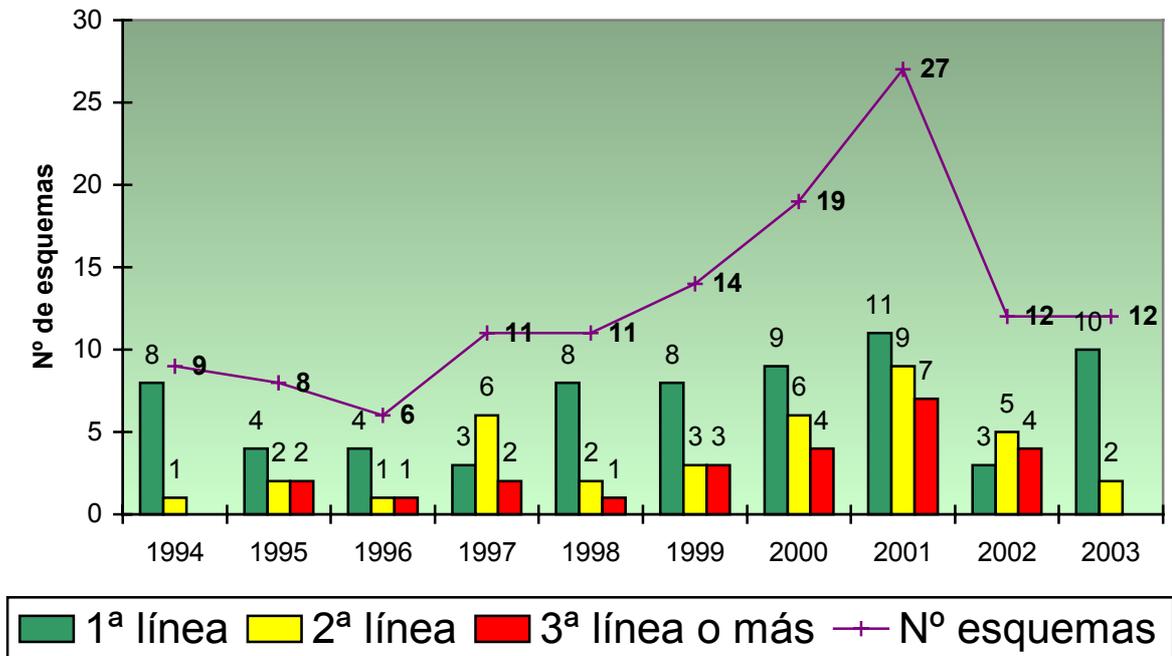
Se caracteriza por la proliferación de células plasmáticas, células linfoides B en el último estadio de maduración, originando una proteína monoclonal (proteína M) que se detecta en el suero o en la orina en forma de pico en el proteinograma, de tipo IgG en el 53% de los casos, IgA en el 25%, e IgD e IgE en menos del 3%. En un 20% de los casos aparecen cadenas ligeras en orina de tipo kappa o lambda (proteína de Bence-Jones). Afecta a adultos, con incidencia máxima en la década de los 60 a 70 años, y sólo un 15% de los pacientes tienen menos de 50 años en el momento del diagnóstico. La quimioterapia de inducción se realiza con los esquemas: VAD, VCAP, VBMCP y VCMP/VBAP<sup>161</sup> siendo la media de supervivencia de tres años. El esquema de tratamiento clásico, con Melfalán y Prednisona por vía oral, tiene el inconveniente de su toxicidad que pone en peligro la recolección de células madres hematopoyéticas para realizar un autotrasplante<sup>162,163</sup> que es el tratamiento de consolidación en pacientes que han respondido previamente a la inducción. Con una supervivencia del 70% a 3 años y del 50% a 5 años mejora los resultados de la quimioterapia y también es utilizado como tratamiento de rescate aunque con respuestas claramente inferiores. La Talidomida<sup>164,165</sup> por vía oral, combinada con Dexametasona, ha demostrado actividad en pacientes tratados y no tratados previamente aunque no se puede precisar su mecanismo de acción. El inhibidor de los proteosomas, Bortezomib<sup>166</sup>, tiene indicación en recaídas.

<b>MIELOMA MÚLTIPLE</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	9 (6v,3h)	8 (4v,4h)	6 (2v,4h)	11 (5v,6h)	11 (5v,6h)	14 (3v,11h)	19 (8v,11h)	27 (8v,19h)	12 (3v,9h)	12 (8v,4h)
En 1ª línea quimioterapia	8 (6v,2h)	4 (3v,1h)	4 (1v,3h)	3 (1v,2h)	8 (5v,3h)	8 (2v,6h)	9 (4v,5h)	11 (4v,7h)	3 (0v,3h)	10 (7v,3h)
En 2ª línea quimioterapia	1 (0v,1h)	2 (1v,1h)	1 (0v,1h)	6 (3v,3h)	2 (0v,2h)	3 (0v,3h)	6 (2v,4h)	9 (3v,6h)	5 (1v,4h)	2 (1v,1h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	2 (0v,2h)	1 (1v,0h)	2 (1v,1h)	1 (0v,1h)	3 (1v,2h)	4 (2v,2h)	7 (1v,6h)	4 (2v,2h)	0
Edad media comienzo (años)	63	59	61	61	64	67	65	65	64	63
Intervalo edad (años)	58-70	45-76	50-80	51-72	32-87	50-85	44-74	45-85	58-73	52-81
Duración media esquema (días)	192	211	209	125	166	120	93	62	47	87
Nº medio ciclos por esquema	6	5,38	6,33	5,00	4,27	3,14	2,53	1,96	1,75	3,42
Nº medio dosis por esquema	31,11	19,00	30,67	18,36	16,55	15,43	16,53	5,85	4,92	14,67
Coste medio por esquema (pts)	56.260	31.508	40.679	24.436	31.452	31.438	20.394	19.629	14.266	40.730
Coste medio por ciclo (pts)	9.377	5.862	6.423	4.887	7.361	10.003	8.072	9.999	8.152	11.921
Coste total anual (pts)	506.340	252.064	244.074	268.796	345.972	440.132	387.486	529.983	171.192	488.760
Coste medio por esquema (€)	338,13	189,37	244,49	146,86	189,03	188,95	122,57	117,97	85,74	244,79
Coste medio por ciclo (€)	56,37	35,23	38,60	29,37	44,24	60,12	48,51	60,10	48,99	71,65
Coste total anual (€)	3.043,16	1.514,94	1.466,91	1.615,50	2.079,33	2.645,25	2.328,84	3.185,26	1.028,89	2.937,51

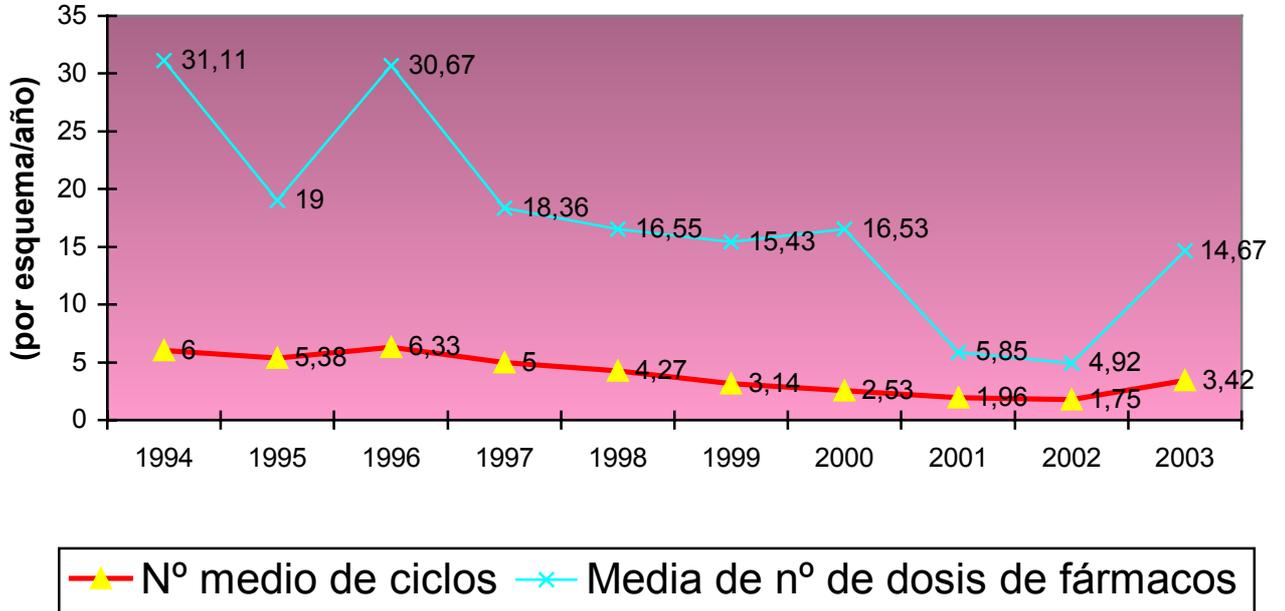
### Mieloma múltiple



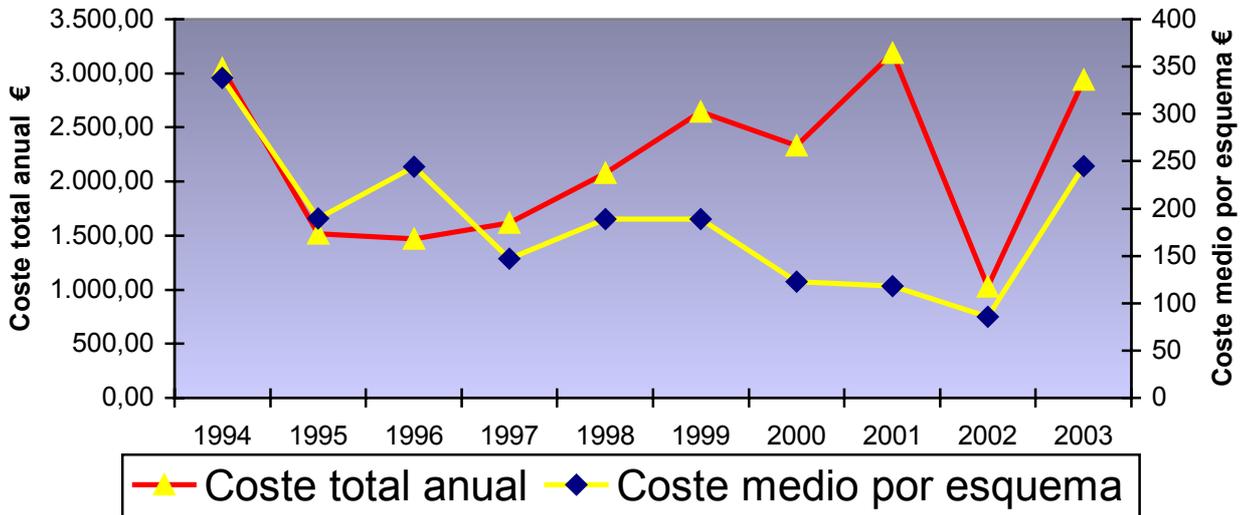
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en el mieloma múltiple:

\* VCAP, 6 ciclos repitiendo cada 7 días.

día 1 Doxorubicina 26 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Vincristina 1 mg en 000:15 h

\* Auto-TMO melfalán, 1 ciclo.

días 1 y 2 Melfalán 100 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\* CV-melfalán oral, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

día 1 Ciclofosfamida 750 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Vincristina 2 mg en 000:15 h

\* VCMP, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Ciclofosfamida 250 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Vincristina 2 mg en 000:15 h

\* Genoxal mieloma, 1 ciclo.

días 1 y 2 Ciclofosfamida 3.000 mg en 001:00 h

\* Etopósido + Ciclofosfamida, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

días 1 y 3 Ciclofosfamida 1.500 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1 y 2 Etopósido 150 mg/m<sup>2</sup> en 004:00 h

\* VBCMP, 6 ciclos repitiendo cada 56 días.

día 1 Ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Carmustina 20 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

días 1 y 29 Vincristina 2 mg en 000:15 h

\* VAD infusor, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

día 1 Doxorubicina 36 mg/m<sup>2</sup> en 096:00

día 1 Vincristina 1,6 mg en 096:00

\* Melfalán bajas dosis, ciclos repitiendo cada 28 días.

día 1 Melfalán 50 mg en 000:30 h

\* VAD perfusión, 6 ciclos repitiendo cada 28 días.

días 1-4 Doxorubicina 9 mg/m<sup>2</sup> en 024:00 h

días 1-4 Vincristina 0,4 mg en 024:00 h

\* VBAP, 6 ciclos cada repitiendo cada 56 días.

día 1 Doxorubicina 26 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Carmustina 26 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

días 1 y 29 Vincristina 1 mg en 000:15 h



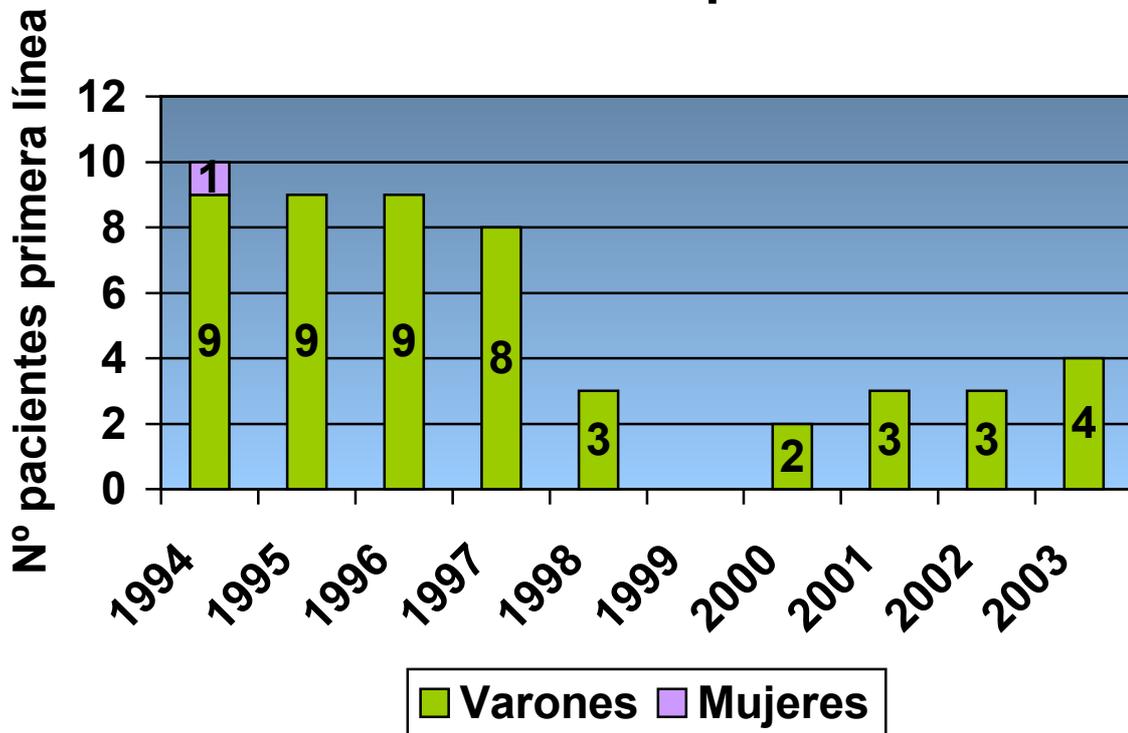


**V.25- SARCOMA DE KAPOSI**

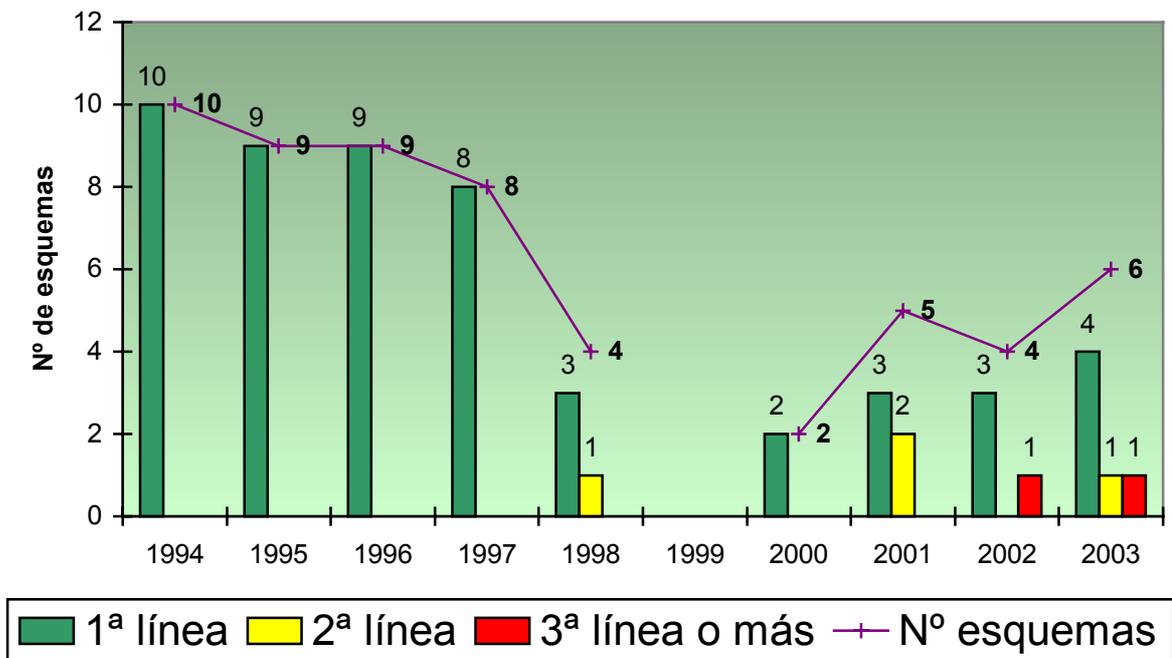
Era un sarcoma de partes blandas muy poco común hasta la aparición del síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), ya que la inmunodeficiencia provocada por el VIH provoca el crecimiento y la acción oncogénica del herpesvirus humano-8 (HHV-8)<sup>167</sup>. Su incidencia disminuyó desde la introducción en 1997 del tratamiento antirretroviral altamente eficaz (TARGA) en pacientes infectados con el VIH. Las antraciclinas liposómicas (Doxorubicina y Daunorubicina liposomales<sup>168</sup>) presentan mayores tasas de respuesta y menor toxicidad que la terapia clásica con Doxorubicina + Bleomicina + Vincristina (ABV). En recaídas está indicado el Paclitaxel en uso compasivo, como indicación todavía no autorizada.

<b>SARCOMA DE KAPOSI</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	10 (9v,1h)	9 (9v,0h)	9 (9v,0h)	8 (8v,0h)	4 (4v,0h)	0	2 (2v,0h)	5 (5v,0h)	4 (4v,0h)	6 (6v,0h)
En 1ª línea quimioterapia	10 (9v,1h)	9 (9v,0h)	9 (9v,0h)	8 (8v,0h)	3 (3v,0h)	0	2 (2v,0h)	3 (3v,0h)	3 (3v,0h)	4 (4v,0h)
En 2ª línea quimioterapia	0	0	0	0	1 (1v,0h)	0	0	2 (2v,0h)	0	1 (1v,0h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1v,0h)	1 (1v,0h)
Edad media comienzo (años)	40	38	45	42	48		56	44	50	55
Intervalo edad (años)	29-60	32-52	32-60	21-66	35-66		43-69	27-59	33-71	38-71
Duración media esquema (días)	102	124	174	42	47		519	46	258	113
Nº medio ciclos por esquema	3	3,2	5,33	2,13	2,5		18,5	2,8	15,25	6,33
Nº medio dosis por esquema	9	9,4	15,67	6,13	2,5		18,5	4,4	15,25	6,33
Coste medio por esquema (pts)	23.626	25.705	43.746	17.536	91.046		1.933.642	149.976	1.844.204	905.658
Coste medio por ciclo (pts)	7.875	8.033	8.202	8.252	36.418		104.521	53.563	120.931	142.999
Coste total anual (pts)	236.260	231.345	393.714	140.288	364.184		3.867.284	749.880	7.376.816	5.433.948
Coste medio por esquema (€)	142,00	154,49	262,92	105,39	547,20		11.621,42	901,37	11.083,89	5.443,11
Coste medio por ciclo (€)	47,33	48,28	49,30	49,60	218,88		628,18	321,92	726,81	859,44
Coste total anual (€)	1.419,95	1.390,41	2.366,27	843,15	2.188,79		23.242,85	4.506,87	44.335,56	32.658,69

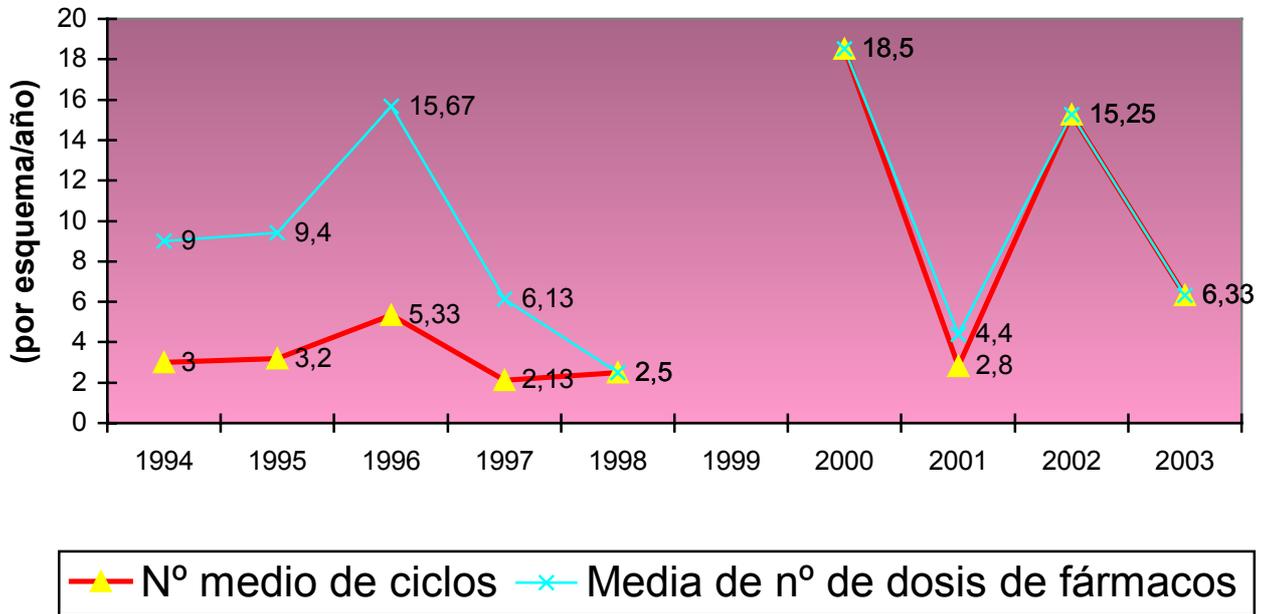
### Sarcoma de Kaposi



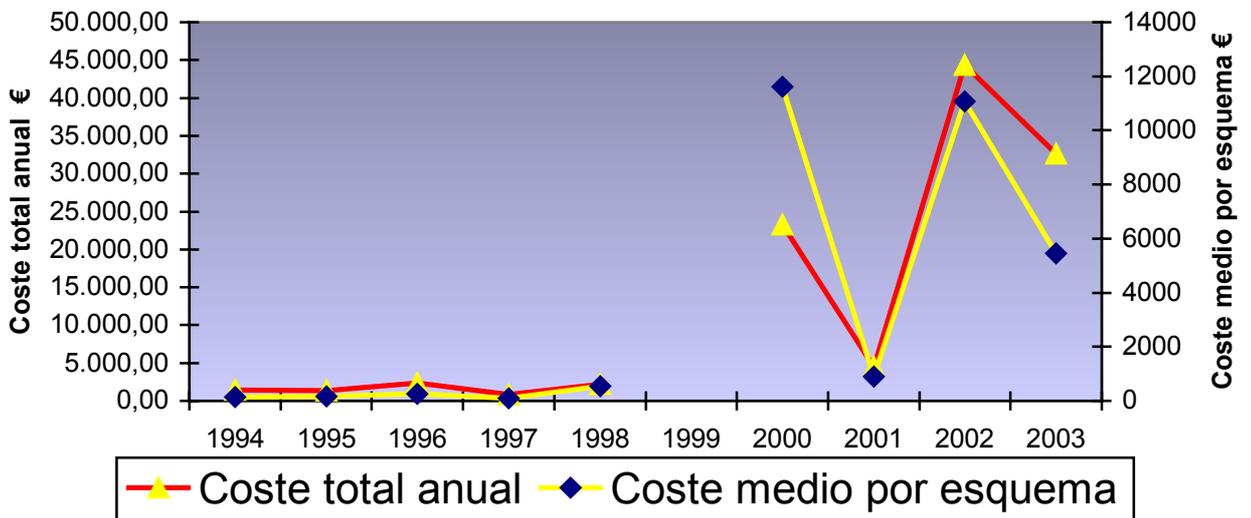
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



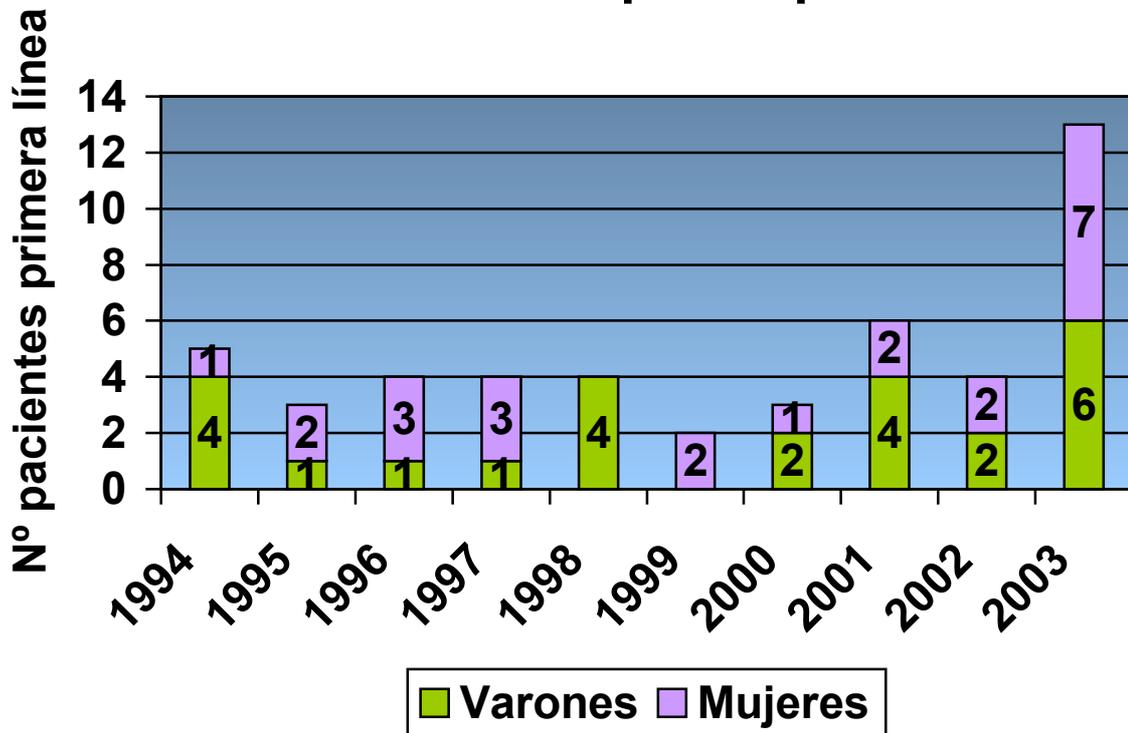


V.26- SARCOMAS EXCEPTO KAPOSI

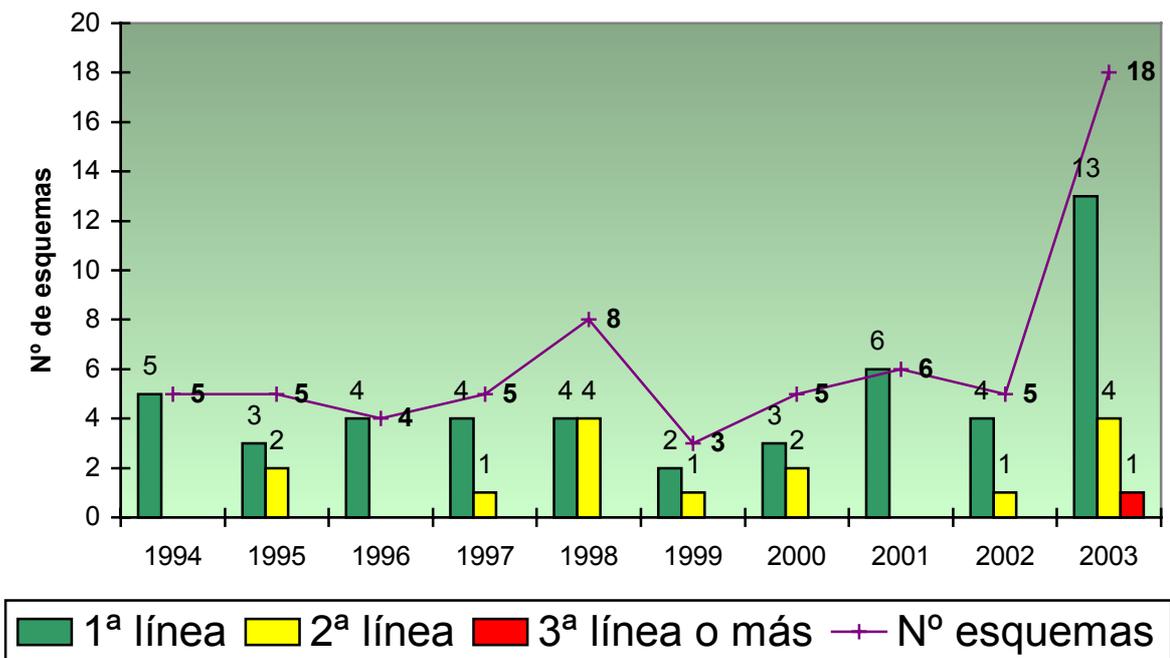
Son sarcomas de las partes blandas y de los huesos. Los de partes blandas son de origen mesodérmico, predominando en las extremidades (50%), tronco y retroperitoneo (40%) y en cabeza-cuello (10%). Su comportamiento es semejante a pesar de su variedad histológica. Su incidencia es escasa y afectan a adultos. El tratamiento es la cirugía, a veces asociada a radioterapia<sup>169</sup>. Cuando la resección total no es posible por su localización, área de cabeza y cuello y retroperitoneo, o hay metástasis a distancia, que aparecen en los tejidos blandos como masas asintomáticas similares a un lipoma, se realiza un tratamiento complementario con quimioterapia. Son quimiorresistentes y presentan actividad antitumoral: Doxorubicina<sup>170</sup>, Epirubicina, Ifosfamida<sup>171</sup> y Carmustina. Los sarcomas óseos, osteosarcoma y sarcoma de Ewing (que también afecta a tejidos blandos), aparecen en adolescentes y adultos jóvenes. El osteosarcoma se caracteriza por la formación de tejido osteoide o hueso inmaduro. El tratamiento es la cirugía conservadora, siempre que sea posible, acompañada en ocasiones de radioterapia, junto a quimioterapia antes y después de la cirugía. Los medicamentos más activos son: Doxorubicina, Cisplatino, Metotrexato e Ifosfamida<sup>172</sup>. El sarcoma de Ewing es de origen incierto aunque está relacionado con los tumores neuroectodérmicos primitivos. Es muy quimiosensible y el protocolo más utilizado es el VACA<sup>173</sup>.

SARCOMAS EXC. KAPOSI	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia	5 (4v,1h)	5 (2v,3h)	4 (1v,3h)	5 (2v,3h)	8 (7v,1h)	3 (1v,2h)	5 (3v,2h)	6 (4v,2h)	5 (2v,3h)	18 (11v,7h)
En 1ª línea quimioterapia	5 (4v,1h)	3 (1v,2h)	4 (1v,3h)	4 (1v,3h)	4 (4v,0h)	2 (0v,2h)	3 (2v,1h)	6 (4v,2h)	4 (2v,2h)	13 (6v,7h)
En 2ª línea quimioterapia	0	2 (1v,1h)	0	1 (1v,0h)	4 (3v,1h)	1 (1v,0h)	2 (1v,1h)	0	1 (0v,1h)	4 (4v,0h)
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (1v,0h)
Edad media comienzo (años)	35	42	60	38	37	37	48	58	20	54
Intervalo edad (años)	21-60	22-57	58-70	25-59	18-53	19-50	34-74	50-69	17-21	18-75
Duración media esquema (días)	103	88	119	110	91	147	69	62	161	86
Nº medio ciclos por esquema	3	3	3	3	3,13	4	2,80	2,33	4,40	3,94
Nº medio dosis por esquema	38,8	31,4	34,75	39,6	32,0	61,67	21,40	10,33	60,80	22,78
Coste medio por esquema (pts)	75.699	91.854	97.671	82.336	111.326	173.219	165.703	188.808	271.909	142.709
Coste medio por ciclo (pts)	25.233	30.618	32.557	20.584	35.624	43.305	59.180	80.914	61.798	36.180
Coste total anual (pts)	378.495	459.270	390.684	411.680	890.608	519.657	828.515	1.132.848	1.359.545	2.568.762
Coste medio por esquema (€)	454,96	552,05	587,02	494,85	669,09	1.041,07	995,90	1.134,76	1.634,21	857,70
Coste medio por ciclo (€)	151,65	184,02	195,67	123,71	214,11	260,27	355,68	486,30	371,41	217,45
Coste total anual (€)	2.274,80	2.760,27	2.348,06	2.474,25	5.352,66	3.123,20	4.979,48	6.808,55	8.167,69	15.438,57

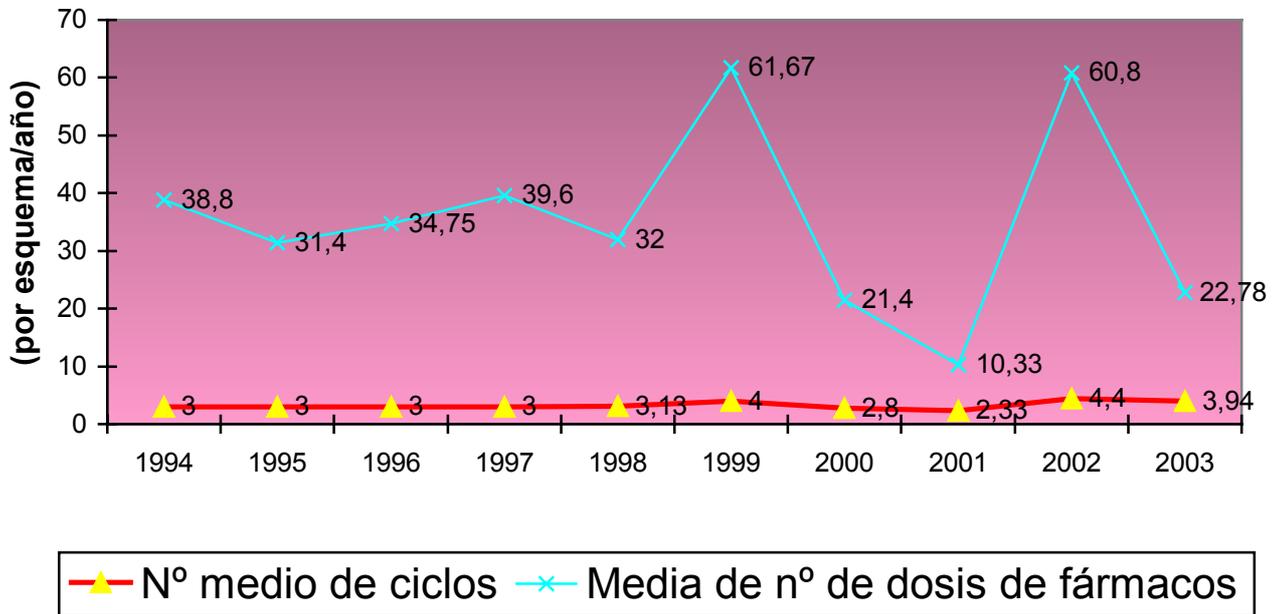
### Sarcomas excepto Kaposi



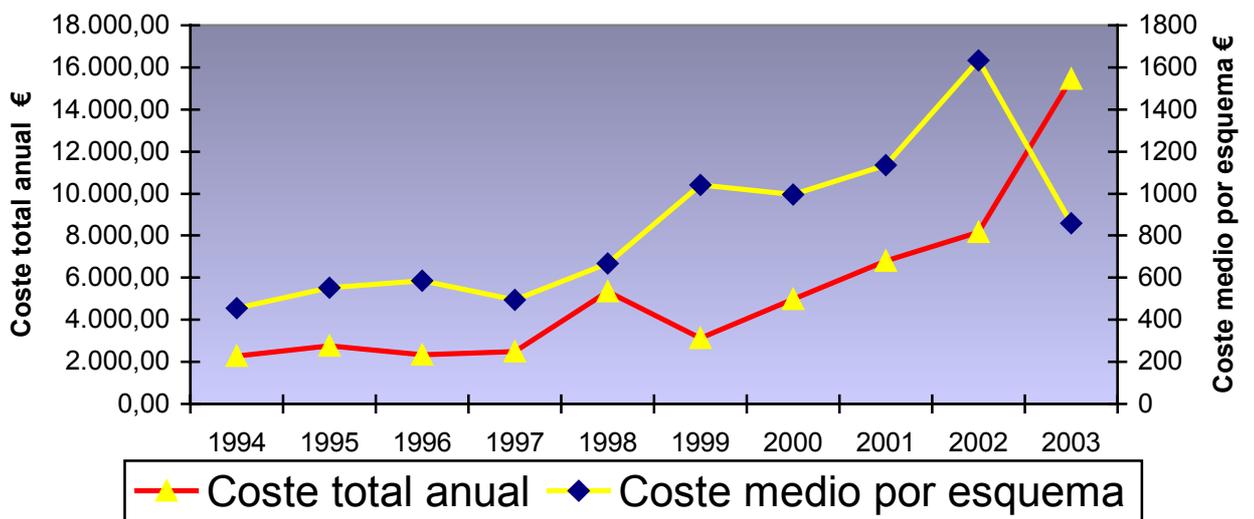
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en sarcomas, excepto el sarcoma de Kaposi:

\* Topotecán sarcoma, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1-5 Topotecán 1,5 mg/m<sup>2</sup> en 000:30 h

\*VACA con Doxorubicina, 2 ciclos repitiendo cada 42 días.

días 1 y 22 Vincristina 2 mg en 000:15 h

días 1-3 y 22-24 Ciclofosfamida 400 mg/m<sup>2</sup> en 024:00 h

días 1, 2 y 3 Doxorubicina 20 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

días 22, 23 y 24 Actinomicina-D 0,5 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Etopósido + Ifosfamida, 12 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1-5 Ifosfamida 1.800 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

días 1-5 Etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

\* Etopósido+Vincristina+Ifosfamida+Actinomicina, 3 ciclos cada cada 42 días

días 1-3 y 22-24 Ifosfamida 2.000 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1-3 y 22-24 Etopósido 150 mg/m<sup>2</sup> en 002:00 h

días 1 y 22 Vincristina 2 mg en 000:15 h

días 1, 2 y 3 Doxorubicina 20 mg/m<sup>2</sup> en 004:00 h

días 22, 23 y 24 Actinomicina-D 0,5mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Docetaxel sarcoma, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Docetaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00

\* Cisplatino + Doxorubicina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1 Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

día 1 Doxorubicina 75 mg/m<sup>2</sup> en 072:00 h

\* VACA con Epirubicina, 2 ciclos repitiendo cada 42 días.

días 1 y 22 Vincristina 2 mg en 000:15 h

días 1 y 22 Ciclofosfamida 1.200 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 1 Epirubicina 75 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

día 22 Actinomicina-D 2 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

\* Ciclofosfamida + Etopósido, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1, 2 y 3 Ciclofosfamida 1.500 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h

días 1, 2, 3 y 4 Etopósido 60 mg/m<sup>2</sup> en 000:23 h

\* Ifosfamida + Doxorubicina, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

días 1 y 2 Ifosfamida 3.750 mg/m<sup>2</sup> en 003:00 h

días 1 y 2 Doxorubicina 30 mg/m<sup>2</sup> en 000:15 h

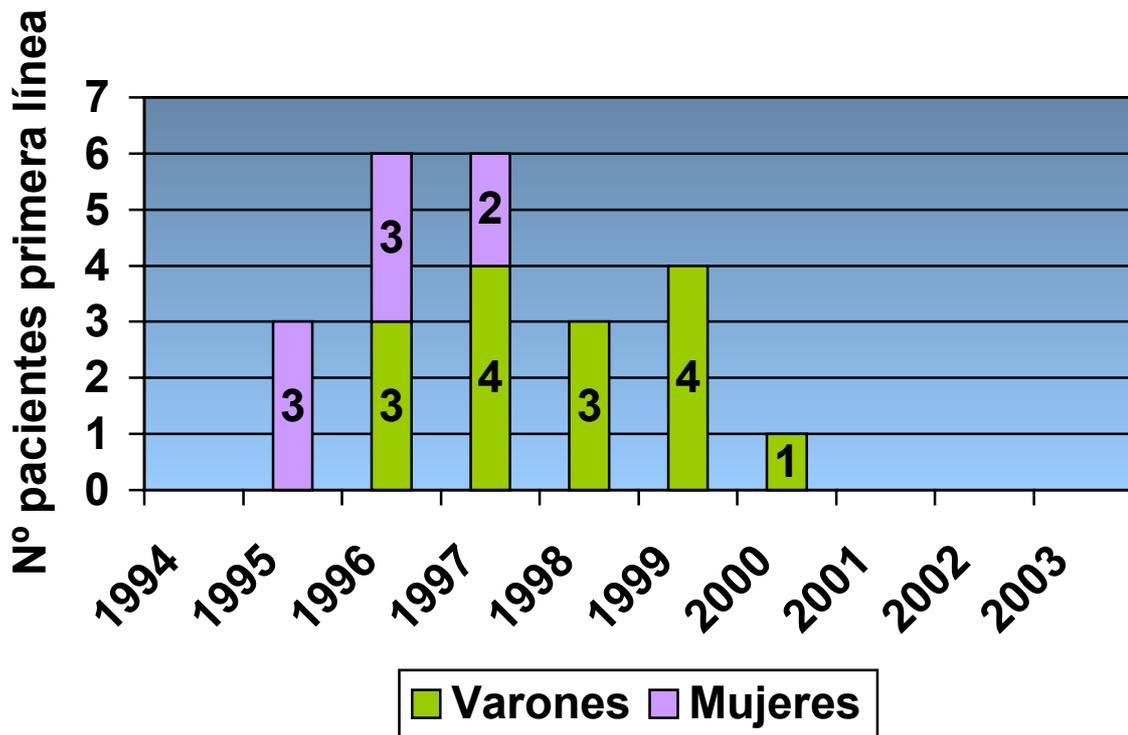


**V.27- TUMORES CEREBRALES**

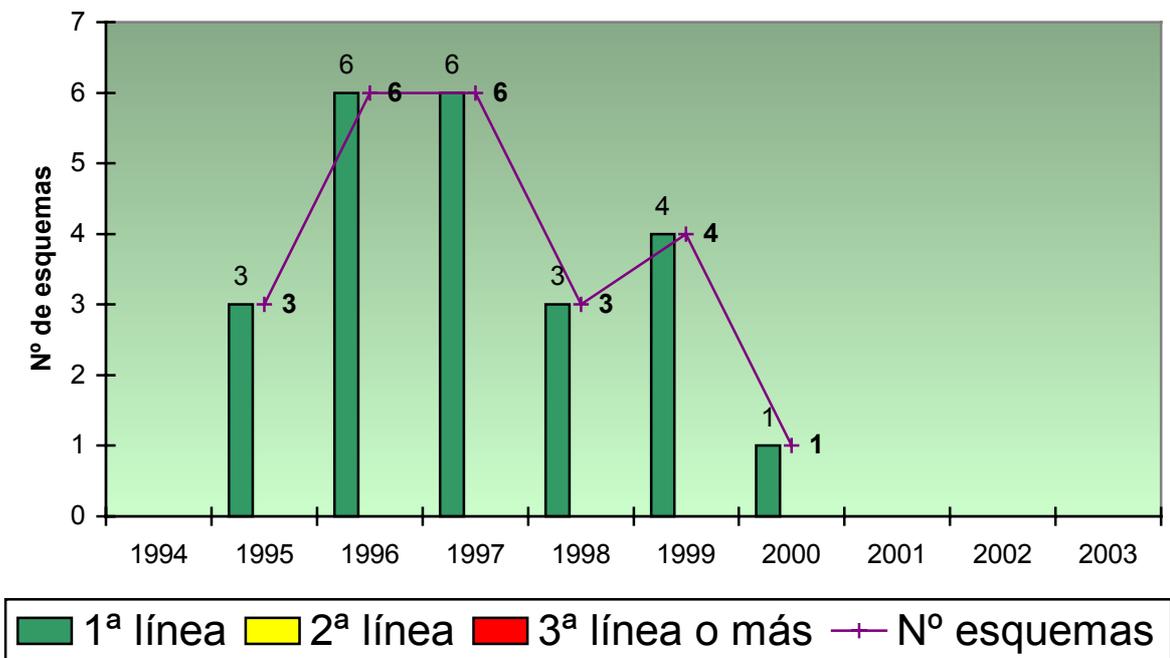
Son un conjunto heterogéneo de tumores siendo los más frecuentes los gliales seguidos de los meningiomas, siendo su etiología desconocida. La cirugía, cuando es posible, seguida de radioterapia, proporciona una mayor supervivencia y calidad de vida. La quimioterapia sistémica<sup>174</sup> es paliativa, existiendo implantes quirúrgicos con Carmustina<sup>175</sup>. Desde el año 1999 se utiliza por vía oral la Temozolamida<sup>176,177</sup> para el tratamiento del glioma maligno.

<b>TUMORES CEREBRALES</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>2003</b>
Nº esquemas de quimioterapia	0	3 (0v,3h)	6 (3v,3h)	6 (4v,2h)	3 (3v,0h)	4 (4v,0h)	1 (1v,0h)	0	0	0
En 1ª línea quimioterapia	0	3 (0v,3h)	6 (3v,3h)	6 (4v,2h)	3 (3v,0h)	4 (4v,0h)	1 (1v,0h)	0	0	0
En 2ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
En ≥ 3ª línea quimioterapia	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Edad media comienzo (años)		41	37	42	42	34	37			
Intervalo edad (años)		37-50	22-50	20-56	29-55	21-42	37-37			
Duración media esquema (días)		98	80	137	107	131	206			
Nº medio ciclos por esquema		3,67	2,5	4,5	3,33	4,00	4,00			
Nº medio dosis por esquema		19,67	19,17	25,67	18,33	20,75	23,00			
Coste medio por esquema (pts)		120.030	117.532	101.453	73.393	83.933	69.049			
Coste medio por ciclo (pts)		32.736	47.013	22.545	22.018	20.983	17.262			
Coste total anual (pts)		360.090	705.192	608.718	220.179	335.732	69.049			
Coste medio por esquema (€)		721,40	706,38	609,75	441,10	504,45	414,99			
Coste medio por ciclo (€)		196,75	282,55	135,50	132,33	126,11	103,75			
Coste total anual (€)		2.164,19	4.238,29	3.658,47	1.323,30	2.017,79	414,99			

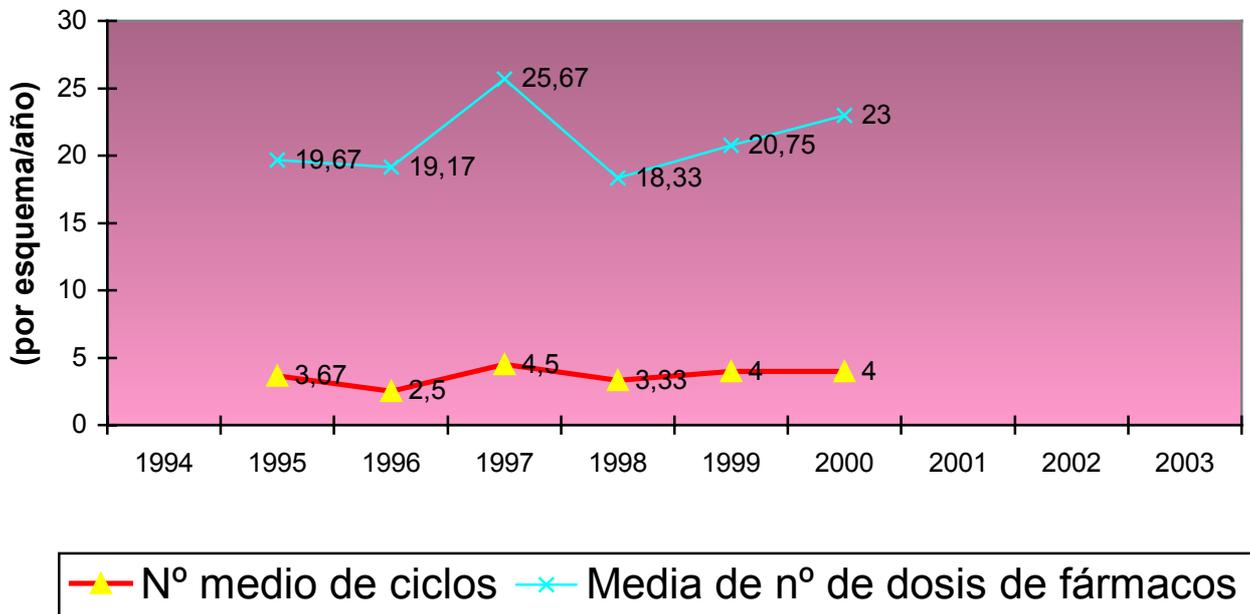
### Tumores cerebrales



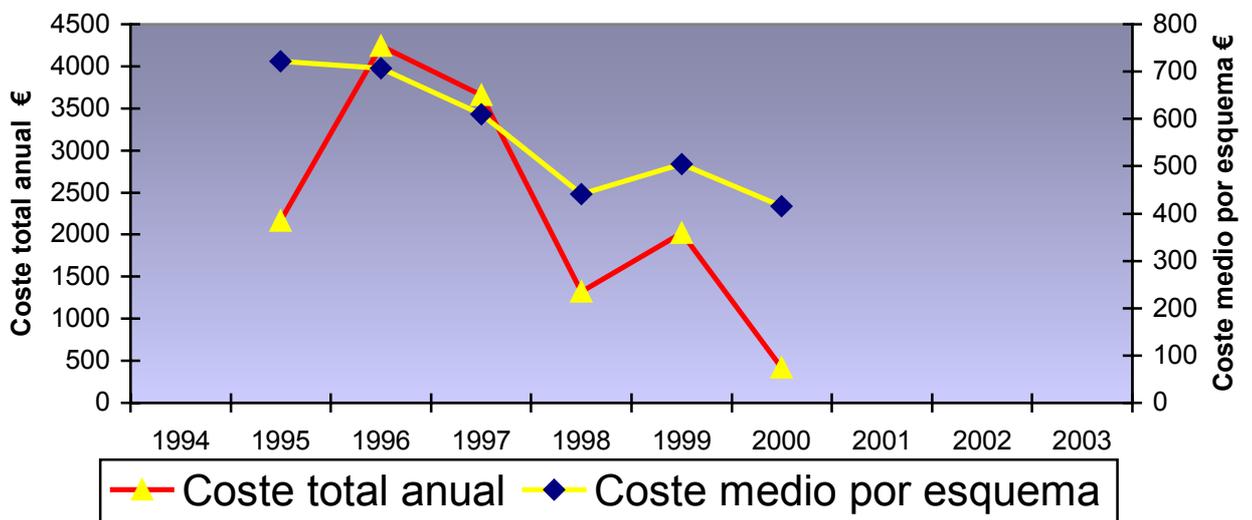
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



-Esquemas de quimioterapia utilizados en tumores cerebrales:

\* 8 fármacos en un día, 15 ciclos repitiendo cada 21 días.

- Día 1 Vincristina 2 mg en 000:15 h
- Día 1 Cisplatino 160 mg en 000:01h
- Día 1 Carmustina 150 mg/m<sup>2</sup> en 001:00 h
- Día 1 Citarabina 500 mg en 000:15
- Día 1 Dacarbazina 300 mg en 001:00 h
- Día 1 Ciclofosfamida 500 mg en 001:00 h

+ Hidroxiurea y Metilprednisolona oral

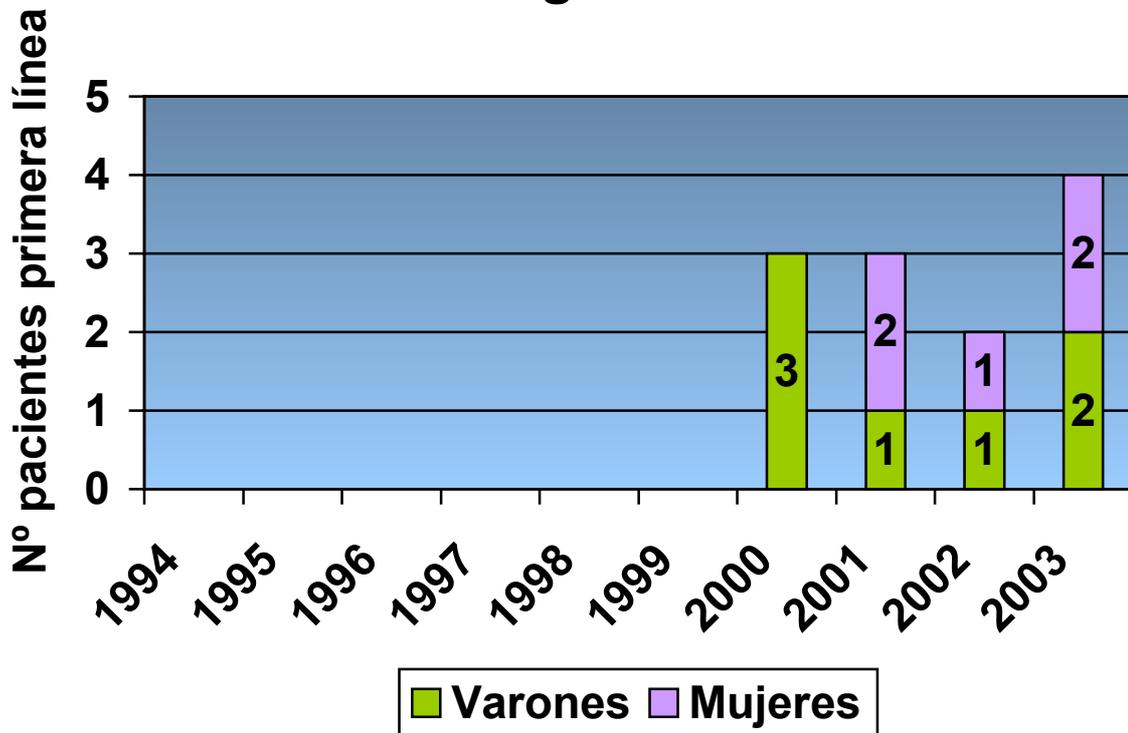
Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003	
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H
8 fármacos en un día	1 <sup>a</sup>			3	3	3	4	2	3		4			1							

V.28- TUMORES GERMINALES

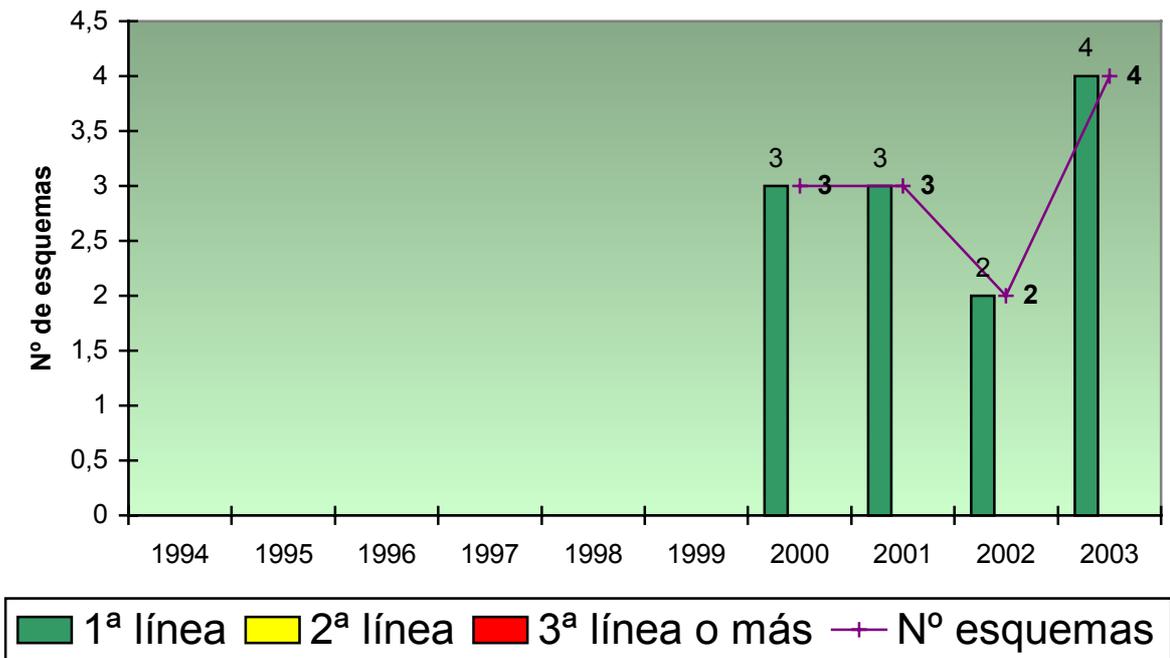
Los tumores germinales de origen testicular, ovárico, extragonadal y del SNC aparecen en el primer tercio de la vida. En el caso de tumor germinal testicular la causa más probable es la presencia de una disgenesia gonadal. Se clasifican atendiendo a si los valores de la alfa-fetoproteína (AFP) son normales, seminomas, o están elevados, no seminomas. Los seminomas son más sensibles a la radioterapia. La tasa de curaciones es superior al 90%. El tratamiento es quirúrgico y la quimioterapia se administra cuando hay evidencias de mal pronóstico o en recidivas. Son tumores muy quimiosensibles al Cisplatino<sup>178</sup>.

TUMORES GERMINALES	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Nº esquemas de quimioterapia	0	0	0	0	0	0	3 (3v,0h)	3 (1v,2h)	2 (1v,1h)	4 (2v,2h)
En 1ª línea quimioterapia							3 (3v,0h)	3 (1v,2h)	2 (1v,1h)	4 (2v,2h)
En 2ª línea quimioterapia							0	0	0	0
En ≥ 3ª línea quimioterapia							0	0	0	0
Edad media comienzo (años)							29	25	37	43
Intervalo edad (años)							27-30	19-34	31-43	21-56
Duración media esquema (días)							76	67	40	58
Nº medio ciclos por esquema							4,67	5	1,50	3,25
Nº medio dosis por esquema							36,00	31,67	14,00	31,75
Coste medio por esquema (pts)							103.197	92.165	170.393	75.031
Coste medio por ciclo (pts)							22.114	18.433	113.597	23.087
Coste total anual (pts)							309.591	276.495	340.786	300.124
Coste medio por esquema (€)							620,23	553,92	1.024,08	450,95
Coste medio por ciclo (€)							132,91	110,79	682,73	138,76
Coste total anual (€)							1.860,68	1.661,77	2.048,17	1.803,78

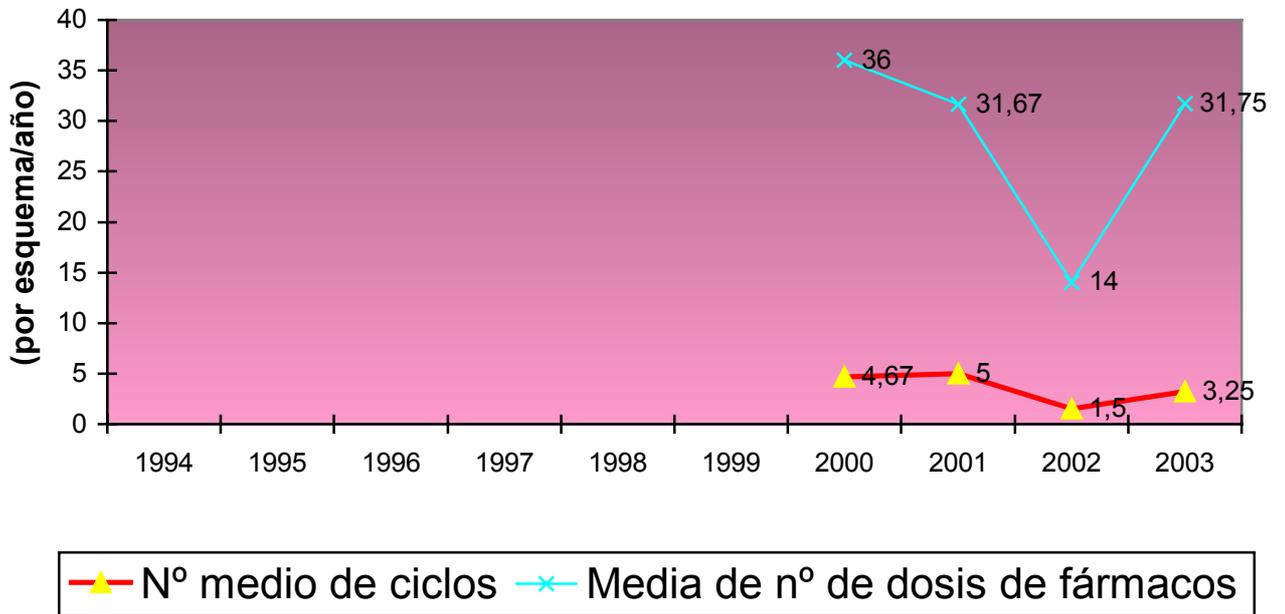
### Tumores germinales



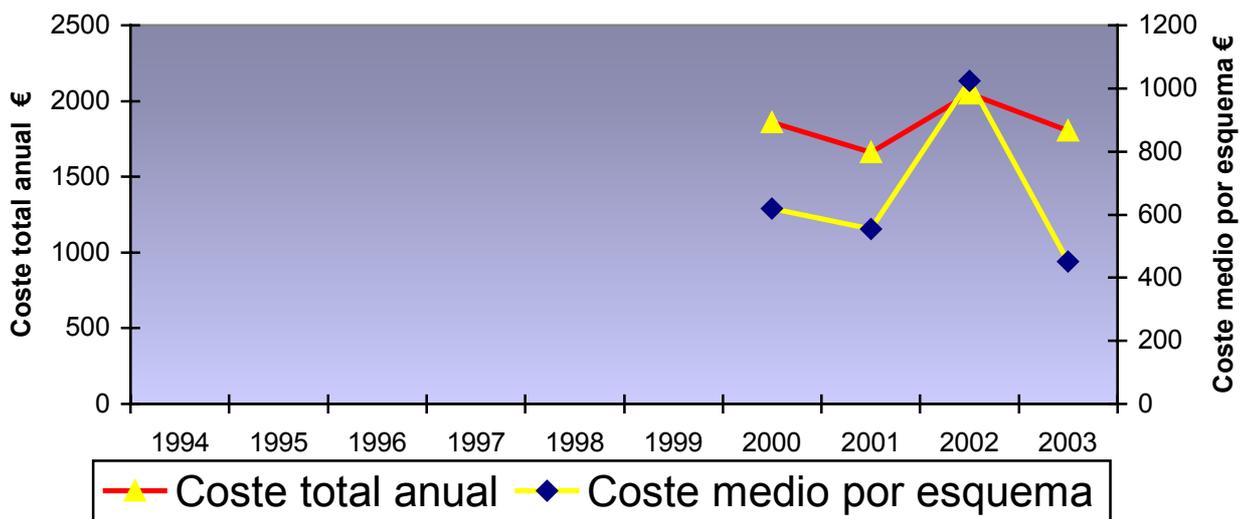
### Líneas de quimioterapia



### Esquemas de quimioterapia



### Coste quimioterapia



- Esquemas de quimioterapia utilizados en tumores germinales:

\* BOMP, 6 ciclos repitiendo cada 21 días.

día 1	Vincristina 2 mg en 000:15 h
día 1	Metotrexato 100 mg/m <sup>2</sup> en 000:15 h
día 1	Metotrexato 200 mg/m <sup>2</sup> en 012:00 h
días 2 y 14	Bleomicina 30 mg en 000:15 h
día 3	Cisplatino 100 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 30-33	Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> en 001:00 h
días 30-33	Ifosfamida 1.300 mg/m <sup>2</sup> en 003:00 h
días 30-33	Etopósido 200 mg/m <sup>2</sup> en 003:00 h

\* BEP, hasta 4 ciclos repitiendo cada 21 días.

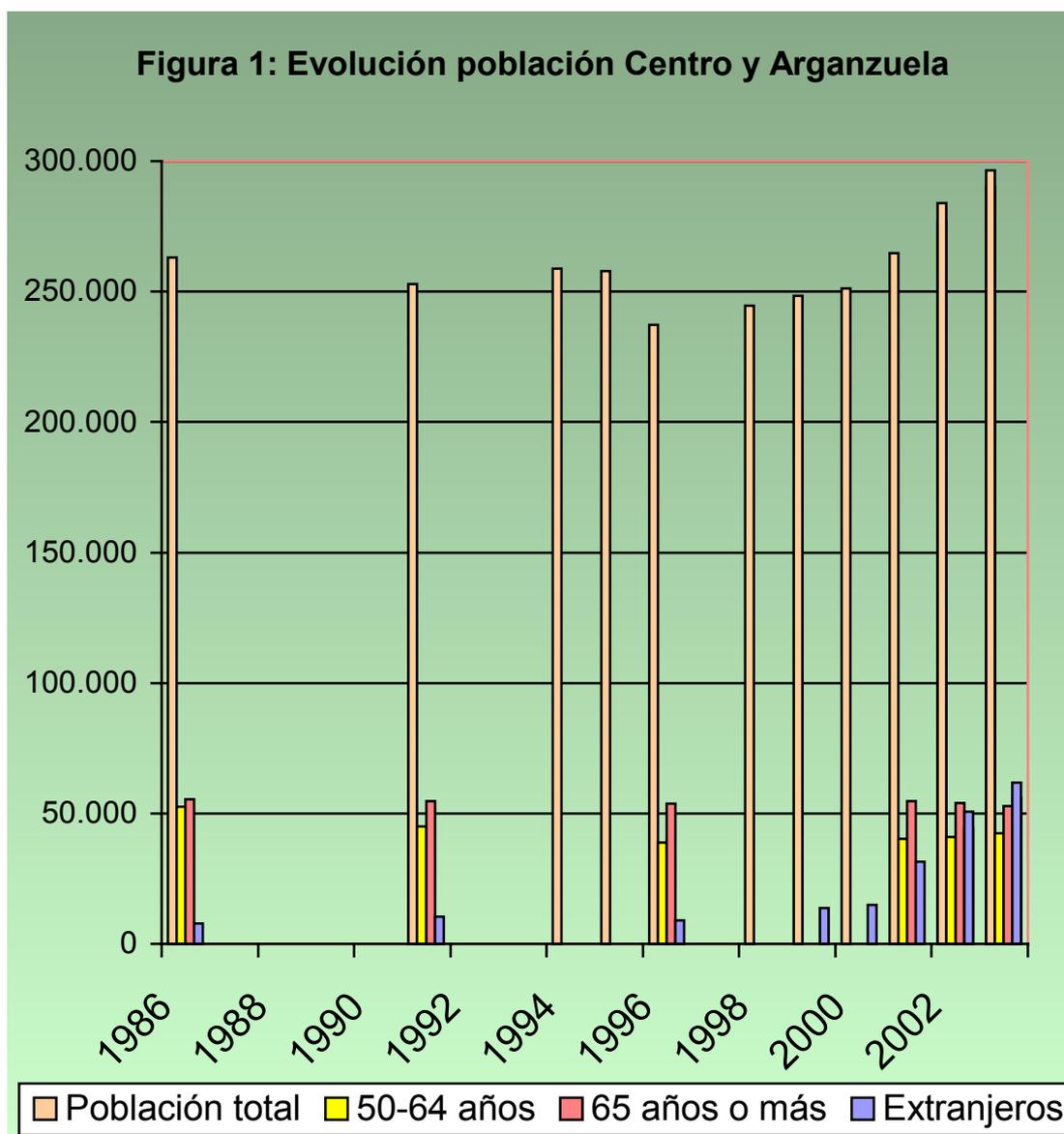
días 1-4	Cisplatino 25 mg/m <sup>2</sup> en 024:00 h
días 1-4	Etopósido 100 mg/m <sup>2</sup> en 003:00 h
días 1, 8 y 15 de los dos primeros ciclos	Bleomicina 30 mg en 000:15 h

Esquemas Quimioterapia	Línea	1994		1995		1996		1997		1998		1999		2000		2001		2002		2003		
		V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	V	H	
BEP	1 <sup>a</sup>													3		1	2				2	2
BOMP	1 <sup>a</sup>																	1	1			

## VI.- DISCUSIÓN

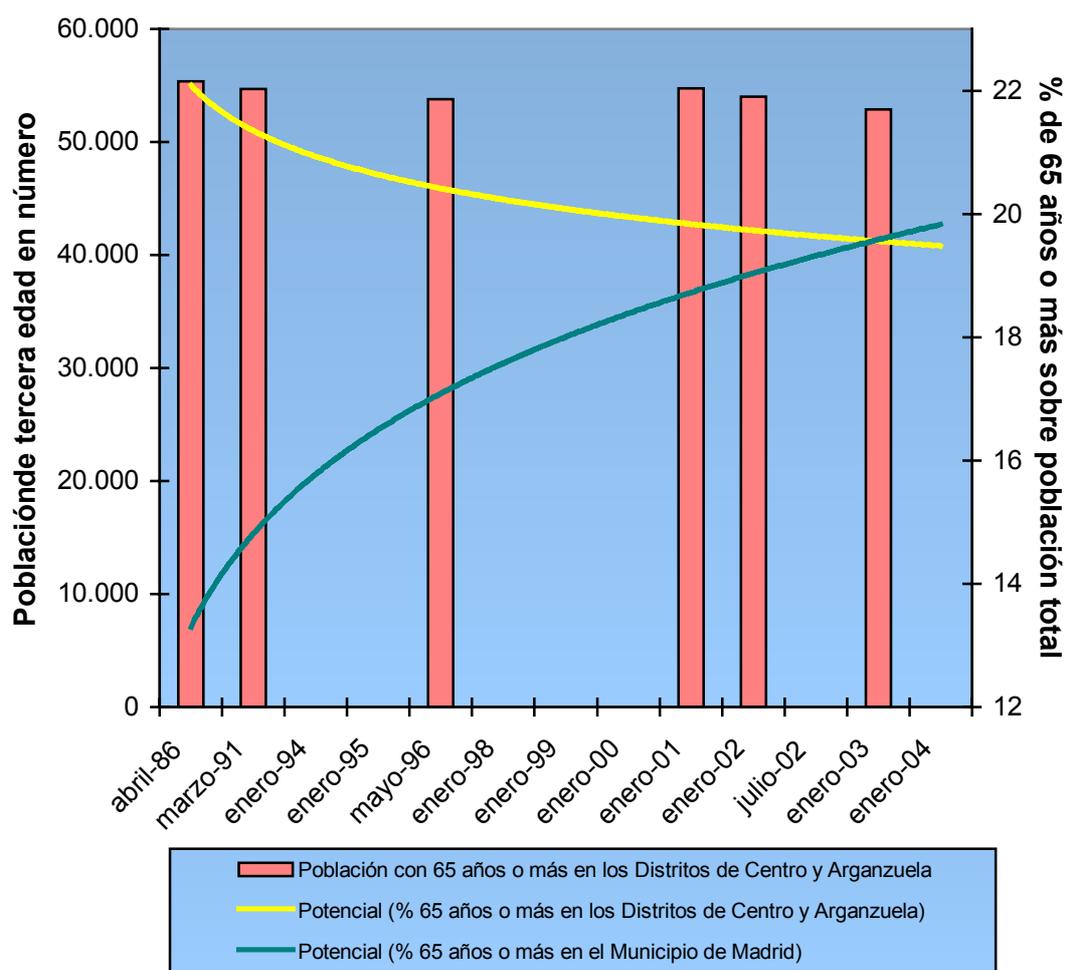
Del análisis de los resultados obtenidos observamos los siguientes hechos que a continuación pasamos a exponer:

La evolución de la población en el periodo del estudio (1994-2003)<sup>anexo X.1</sup> fue paralela al asentamiento de residentes extranjeros que llegaron a suponer en el año 2003 el 24,3 % de la población del distrito Centro y el 14,1% del distrito de Arganzuela, y que evitaron el crecimiento negativo a lo largo de dicha década. La población mayor o igual a los 65 años se mantuvo estable en los dos distritos a lo largo de estos diez años en términos constantes: 53.799 habitantes en 1996 y 52.901 en el año 2003, no así en términos relativos, por el rejuvenecimiento que supuso la inmigración<sup>figura 1</sup>. Datos anteriores fueron los del año 1991, con 54.709, y los del año 1986, con 55.374 habitantes.



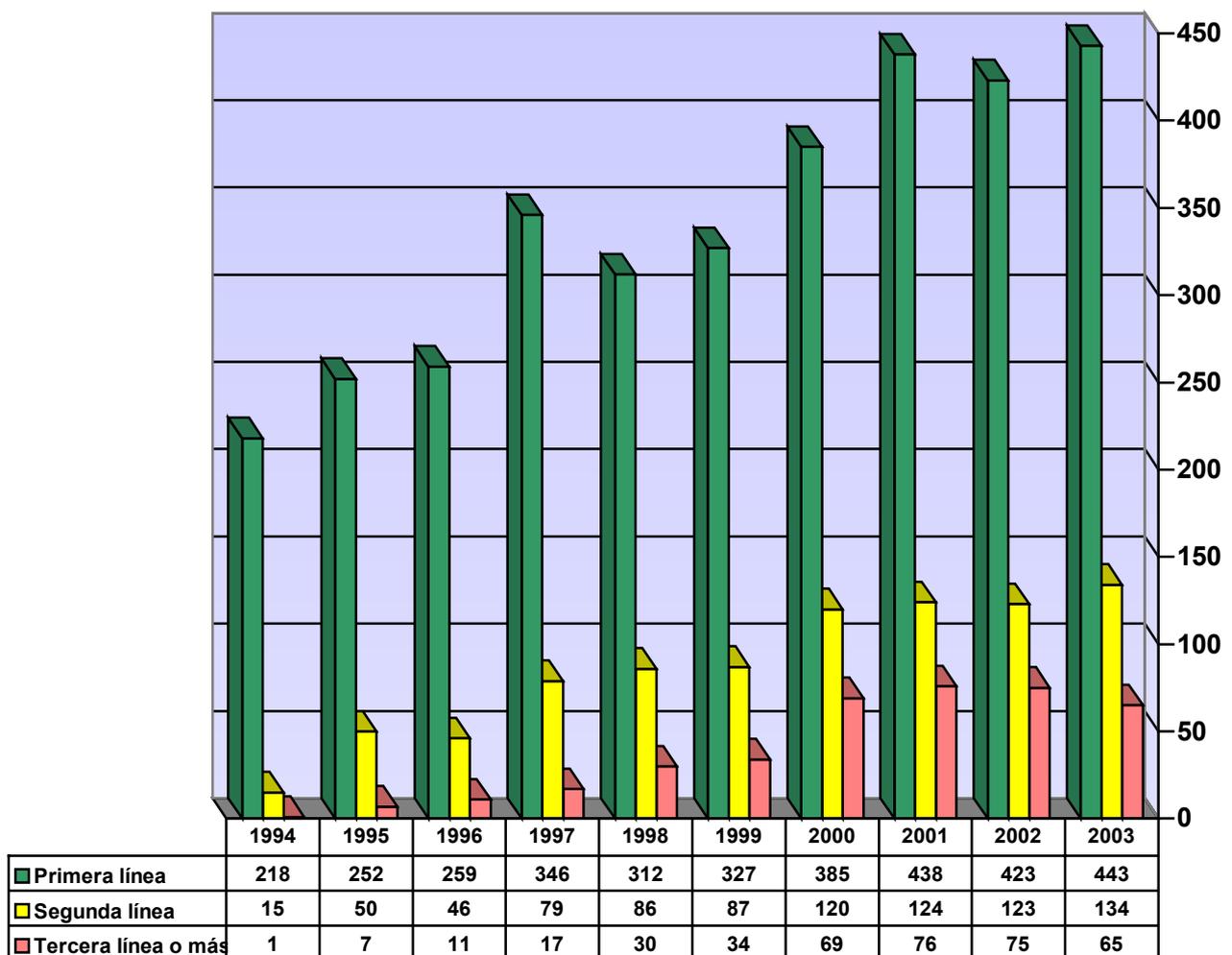
En el año 2003 la población de tercera edad representó un 18,2% de la población, inferior a la media municipal de ese año que fue del 18,9%<sup>anexo X.2</sup>, frente al 22,7% de la población que suponía en 1996 (en 1991 la proporción fue de un 21,6% y en 1986 de un 21,1%). Partíamos de los distritos con mayor proporción de población anciana de Madrid, por eso, la evolución demográfica siguió una tendencia inversa a la del resto del municipio (en 1986 el 12,9%, en 1991 el 15,1% y en 1996 el 17,9% de la población madrileña tenía 65 años o más). Para nuestro estudio, sin embargo, fue más importante conocer la población de tercera edad en números absolutos ya que el cáncer está ligado al envejecimiento de la población. Como señalamos anteriormente, la población con edad mayor o igual a los 65 años permaneció constante<sup>figura 2</sup>, similar comportamiento tuvieron los grupos de edad inmediatamente anteriores<sup>anexos X.3, X.4</sup>.

**Figura 2: Distritos de Centro y Arganzuela**



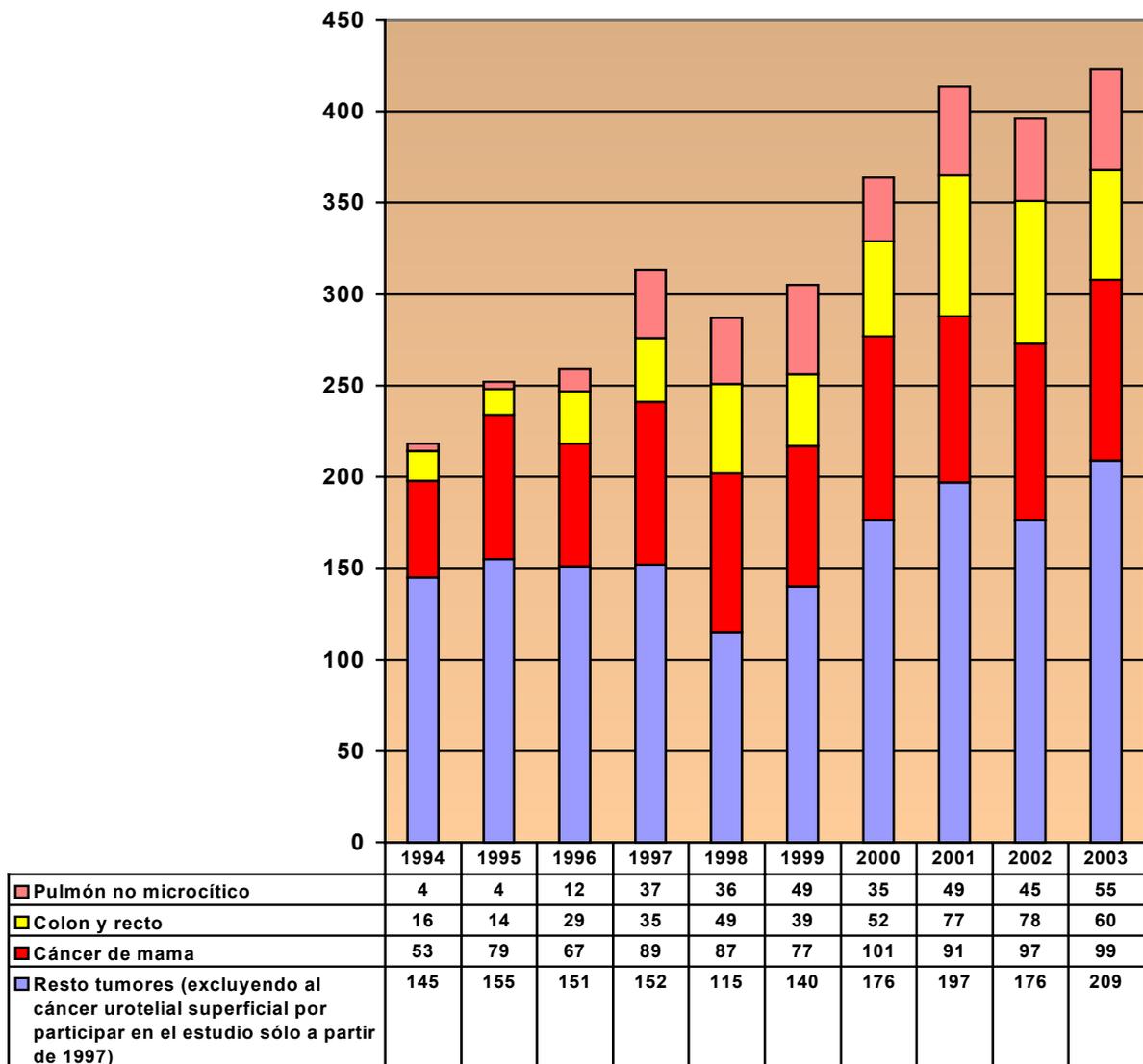
Por el contrario, los pacientes que recibieron por primera vez un tratamiento quimioterápico contra el cáncer aumentaron a lo largo de estos diez años<sup>figura 3</sup>, por lo que un posible incremento en los pacientes tratados con quimioterapia no pudimos atribuirlo al envejecimiento de la población atendida. Es necesario señalar que las instilaciones vesicales de los pacientes con cáncer urotelial superficial del Hospital de Día de Urología entre los años 1994 y 1996 no fueron incluidas por no haber estado centralizada su preparación en el Servicio de Farmacia hasta 1997 y, por lo tanto, existió en esos años una minusvaloración en el número de pacientes. El porcentaje de pacientes que recibieron otro esquema de quimioterapia, en segunda línea o más, que al principio del estudio era marginal se generalizó hasta alcanzar a uno de cada tres.

**Figura 3: Pacientes en tratamiento con quimioterapia**



El aumento en el número de pacientes tratados por primera vez se produjo principalmente en un grupo de cánceres, como los de pulmón no microcítico y colon y recto <sup>figura 4</sup>, que anteriormente no recibían ningún tratamiento, después de la divulgación de varios estudios que demostraron la superioridad clínica de la quimioterapia sistémica en enfermedad avanzada, medida en términos de calidad de vida y discretos aumentos de la supervivencia, frente a un tratamiento exclusivamente de soporte y cuidados paliativos <sup>179,180,181,182,183,184,185</sup>, y en el cáncer de mama, que pasó de ser considerado un tumor localizado, curable sólo con cirugía, a ser considerado una enfermedad sistémica, por lo que fue necesario administrar quimioterapia a casi todos los pacientes diagnosticados para disminuir el índice de recurrencias.

**Figura 4: Pacientes en primera línea de quimioterapia**

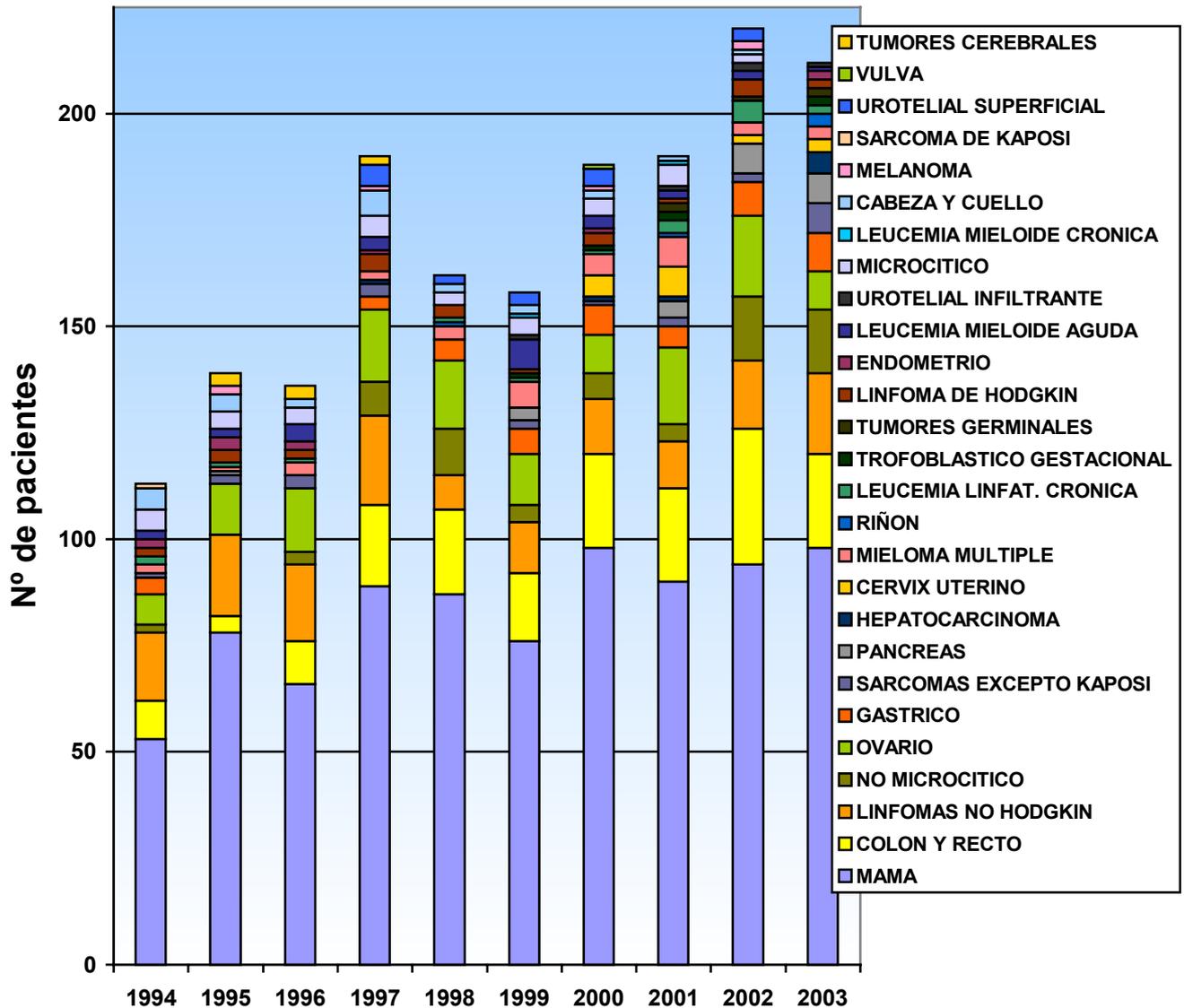






En el grupo de mujeres, por el contrario, los cambios fueron menores. Los cánceres más frecuentemente tratados fueron similares a lo largo de estos diez años<sup>figuras 7 y 8</sup>: mama, colon y recto, ovario y linfomas no Hodgkin, con la incorporación del cáncer de pulmón no microcítico en el cuarto lugar.

**Figura 7: Mujeres en 1ª línea**





Se observó también, un aumento continuado del porcentaje de pacientes varones tratados por primera vez de un cáncer frente al grupo de mujeres<sup>figuras 9 y 10</sup>. Lo explicamos por el incremento en el tratamiento de aquellos cánceres directamente relacionados con el consumo de tabaco, y por eso, históricamente con una mayor prevalencia en los varones: cabeza y cuello, esófago, pulmón y vejiga.

Figura 9: % de pacientes por sexos con tratamiento de primera línea

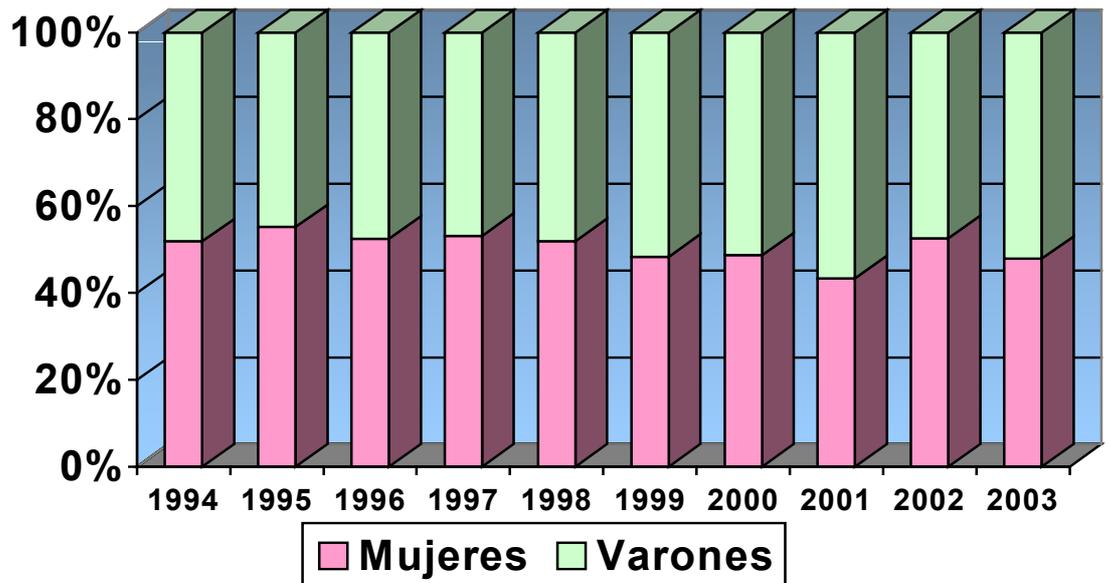
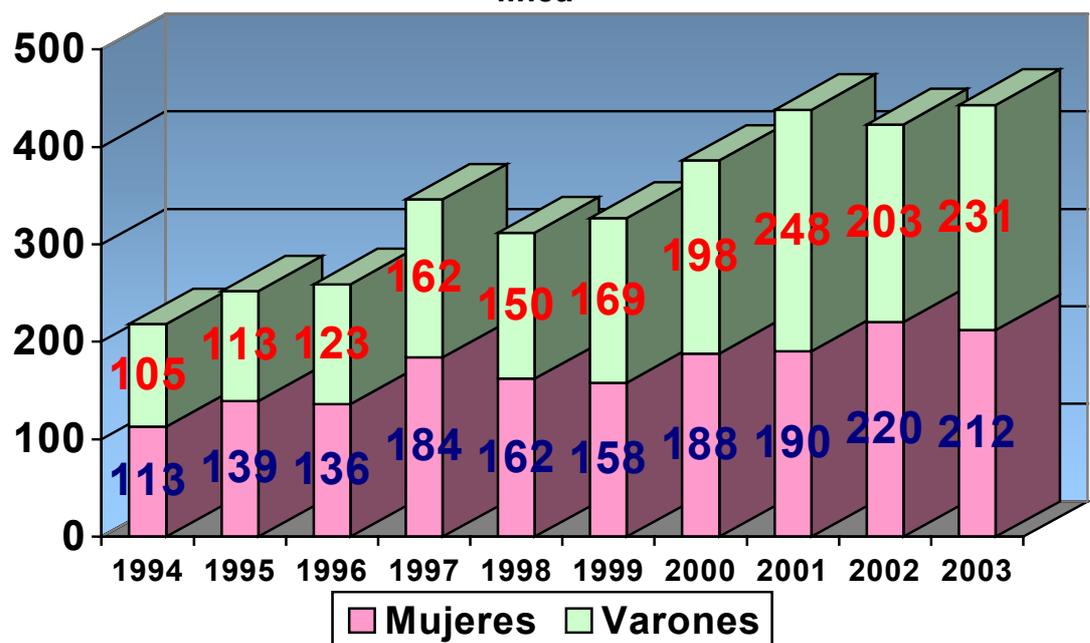
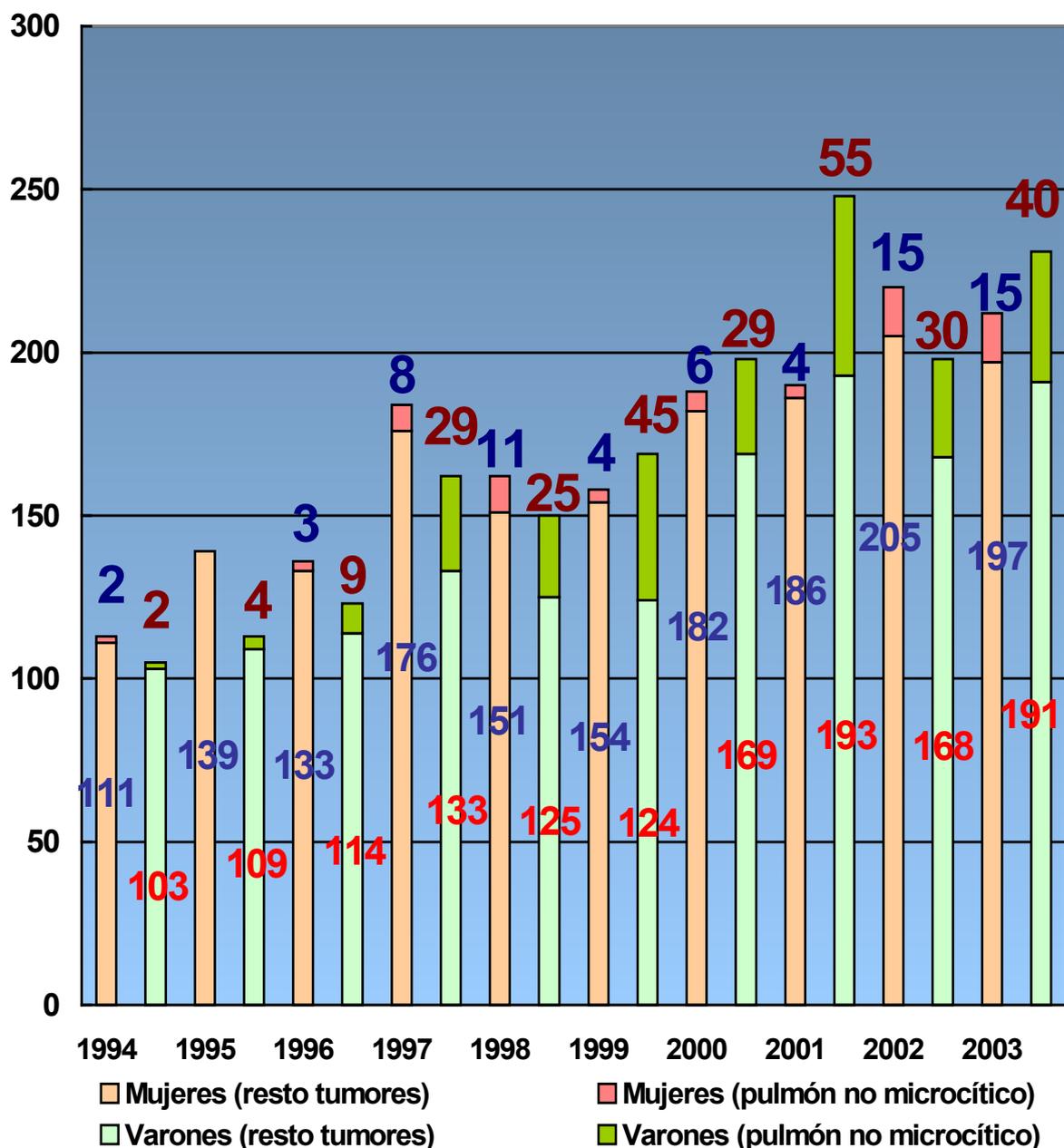


Figura 10: N° pacientes con tratamiento de primera línea



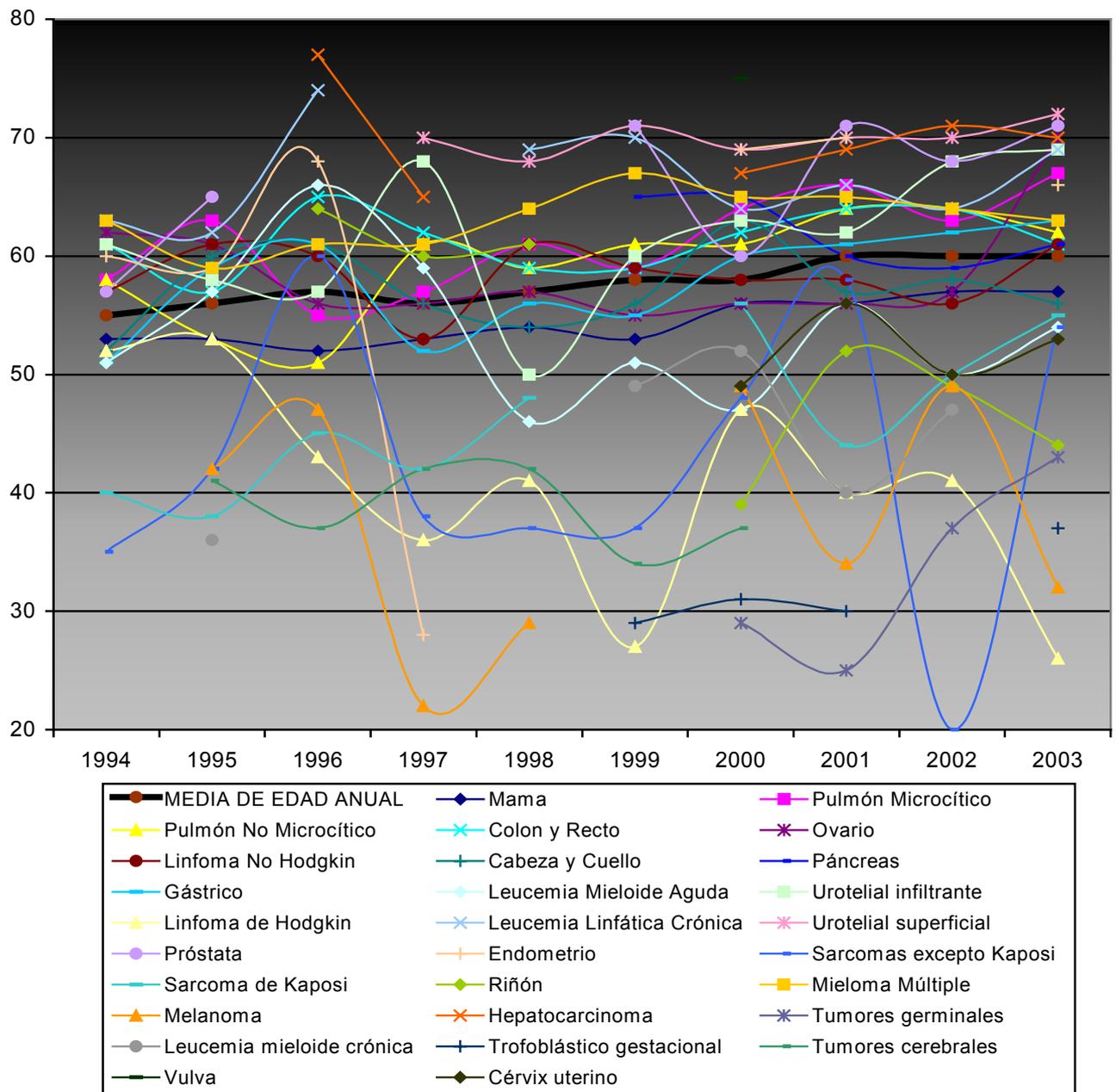
Sin embargo, a partir del año 2002 apareció un fuerte incremento en el número de mujeres en tratamiento con un cáncer de pulmón no microcítico, como consecuencia del hábito más reciente del tabaquismo entre las mujeres españolas <sup>figura 11</sup>. Previsiblemente su número continuará aumentando en los próximos años como ocurrió en los EE.UU.<sup>186</sup> donde, desde 1987, el cáncer de pulmón es ya la primera causa de muerte en mujeres por cáncer, incluso por encima del de mama.

**Figura 11: Cáncer de pulmón no microcítico**



La edad media de los pacientes al comienzo de un esquema de quimioterapia aumentó progresivamente a lo largo del periodo estudiado, desde los 55 a los 60 años<sup>figura 12</sup>. La prolongación del periodo de estancia en el hospital debido al crecimiento del número de pacientes con esquemas de quimioterapia en segunda línea o más, por la existencia de más alternativas de tratamiento, y la mejor tolerancia, gracias a la introducción de los medicamentos de soporte que permitieron tratar a todos los grupos de población, permitieron este aumento de la edad media.

**Figura 12: Edad media al comienzo de un esquema de quimioterapia**

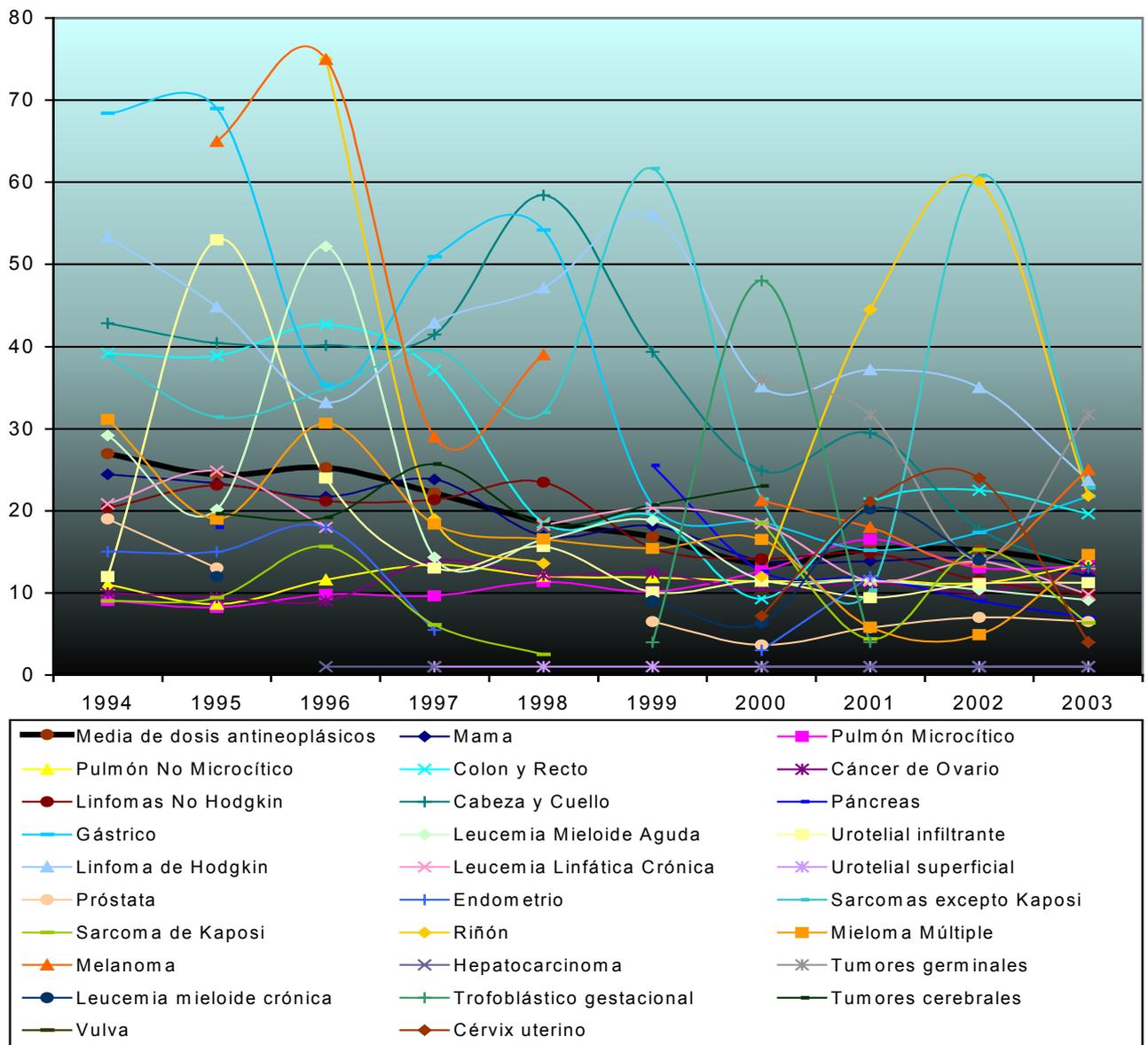






Pudimos ver también, que hubo una evolución hacia la disminución en el número de dosis de medicamentos administrados a los pacientes<sup>figura 15</sup>, de 27 a 14, que explicamos por la tendencia a la simplificación en los esquemas de quimioterapia. A iguales resultados clínicos, los esquemas con menos medicamentos suelen presentar menos efectos adversos, hay que tener en cuenta que los efectos adversos entre los distintos citostáticos son acumulativos, y son más cómodos para los pacientes ya que necesitan menos tiempo de administración y permiten disminuir el periodo de estancia en el hospital. Para cinco ciclos, como vimos anteriormente, son tres antineoplásicos distintos los que se administraron de media en cada protocolo.

Figura 15: Evolución de las dosis de antineoplásicos por esquema quimioterapia



Analizando los costes medios por ciclo de tratamiento<sup>figura 16</sup>, por esquema de quimioterapia<sup>figura 17</sup> y del tratamiento del cáncer en general<sup>figura 18</sup> pudimos apreciar que los tumores se pudieron clasificar en tres categorías:

a) Aumentaron su coste: cabeza y cuello, colon y recto, endometrio, gástrico, mama, próstata, pulmón microcítico, pulmón no microcítico, riñón, urotelial infiltrante, linfomas no Hodgkin, sarcomas de Kaposi y sarcomas excepto Kaposi.

b) Se mantuvieron constantes en cuanto a coste: cérvix uterino, ovario, páncreas, trofoblástico gestacional, urotelial superficial, vulva, hepatocarcinoma, leucemia linfática crónica, leucemia mieloide aguda, linfoma de Hodgkin, mieloma múltiple y tumores germinales.

c) Dejaron de ingresar en el hospital: leucemia mieloide crónica, melanoma maligno y tumores cerebrales.

**Figura 16: Evolución del coste medio por ciclo de quimioterapia**

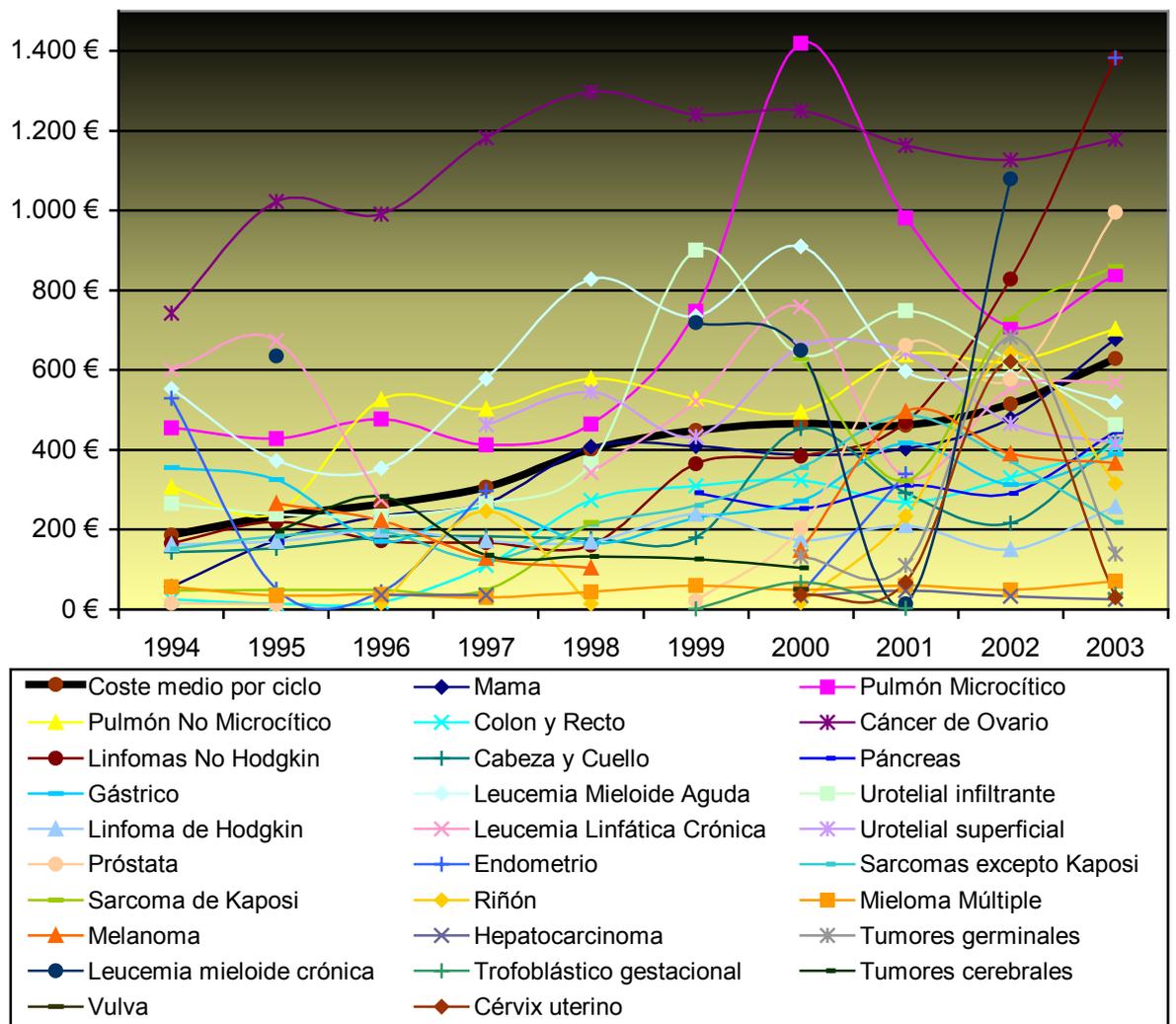
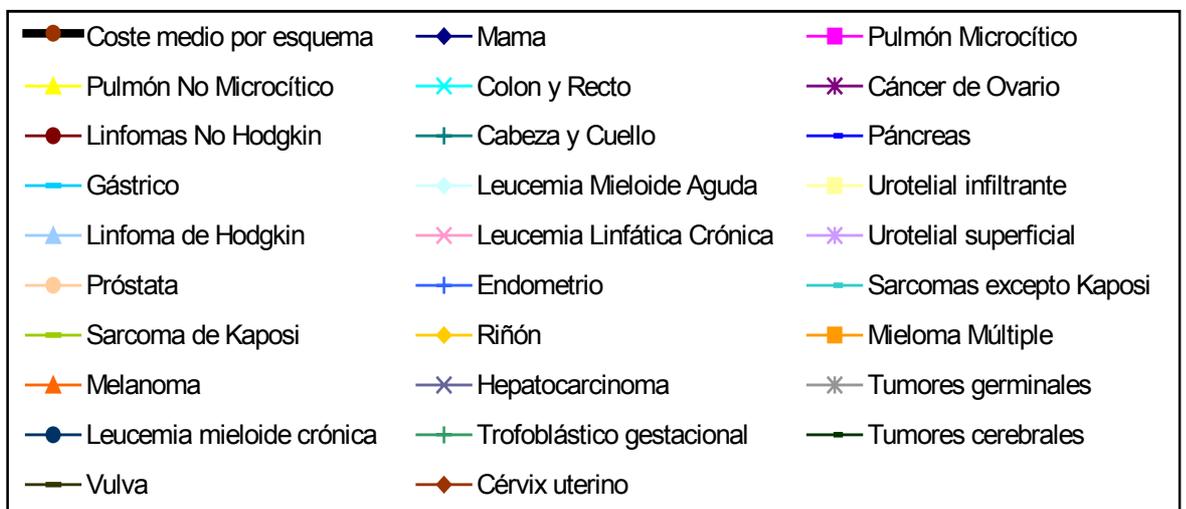
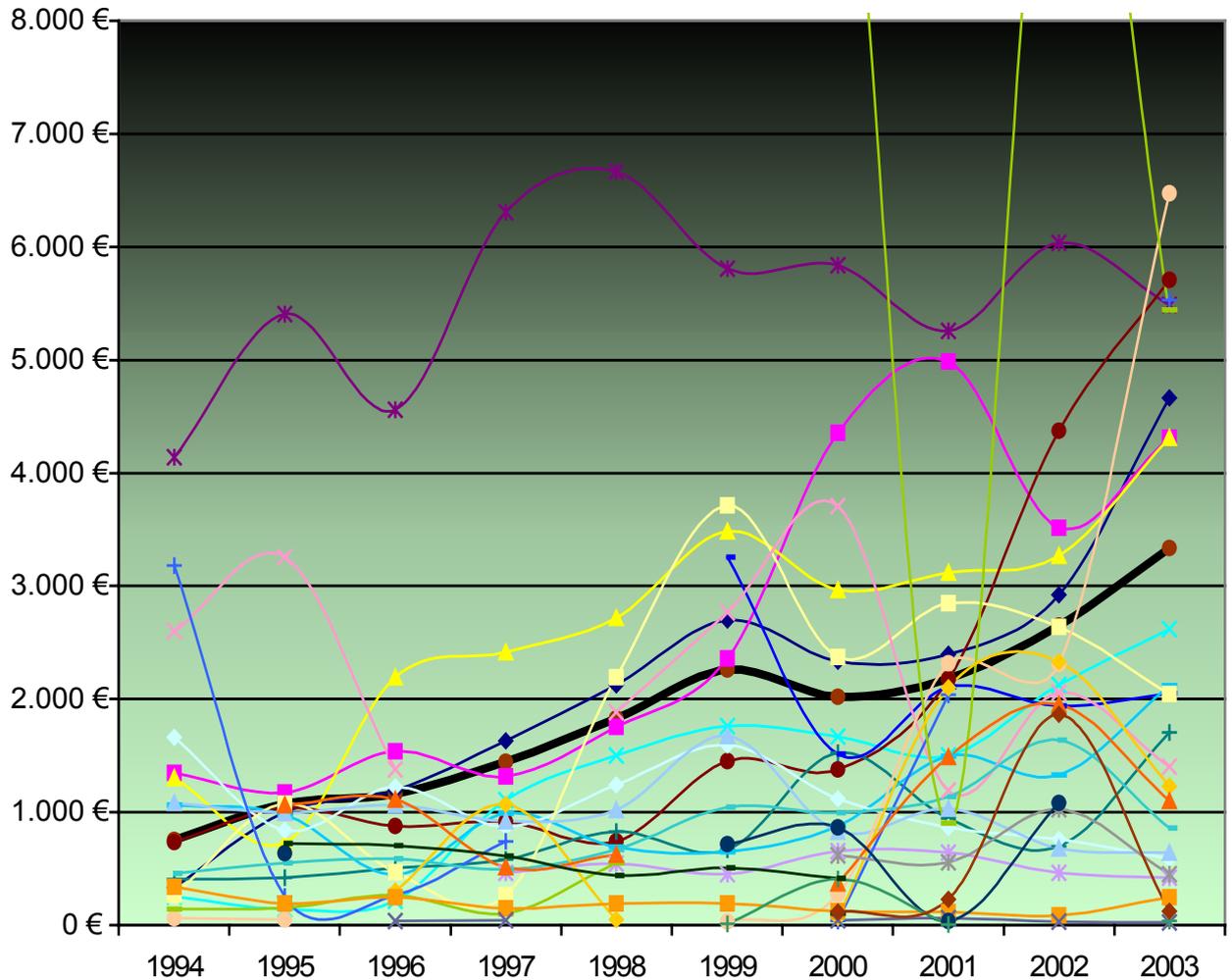


Figura 17: Evolución del coste medio por esquema de quimioterapia





El crecimiento del gasto en antineoplásicos fue muy superior al crecimiento del gasto en medicamentos del hospital y del total del hospital, multiplicándose por doce (1.200% de aumento) durante esta década, frente a unos aumentos del 55% en el gasto total del hospital y del 340% del gasto farmacéutico hospitalario<sup>figuras 19 y 20</sup>.

**Figura 19: Incremento anual del gasto (1994 valor 100)**

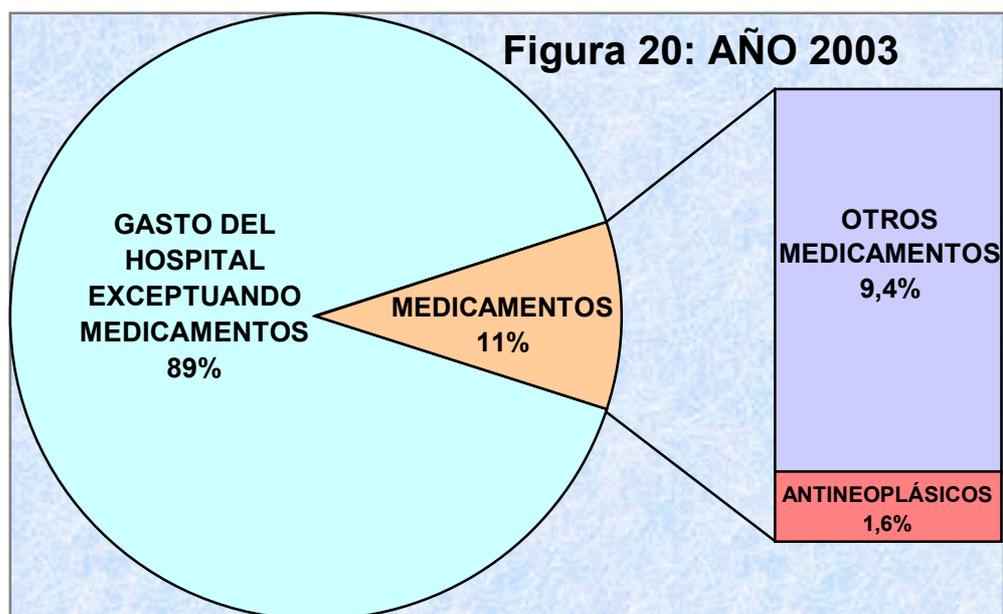
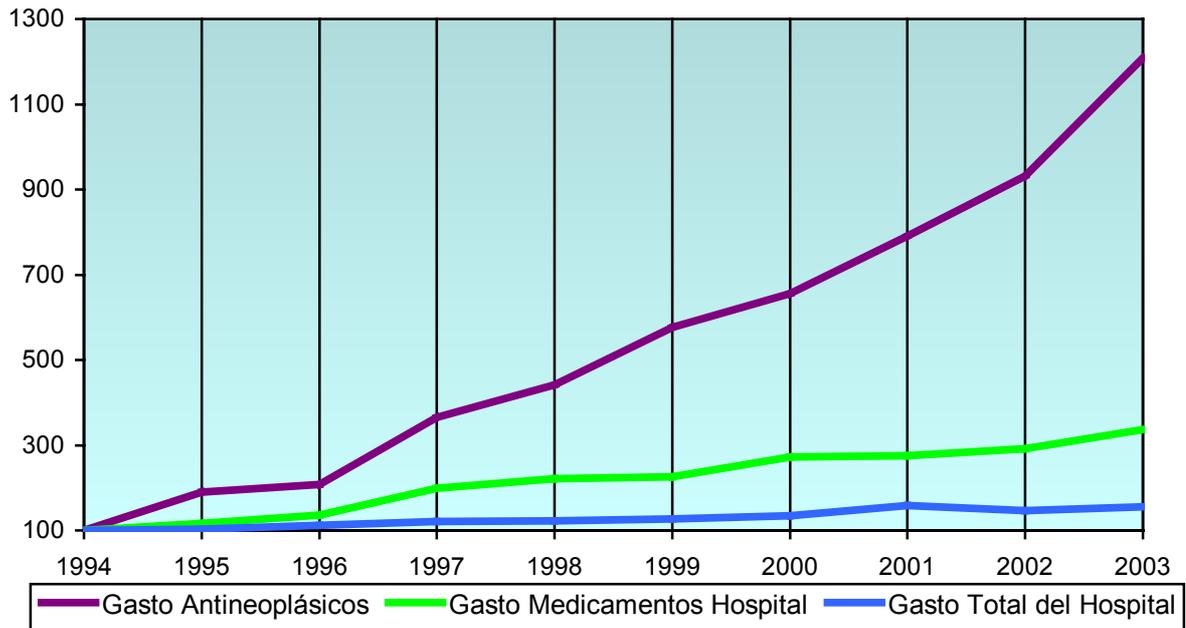
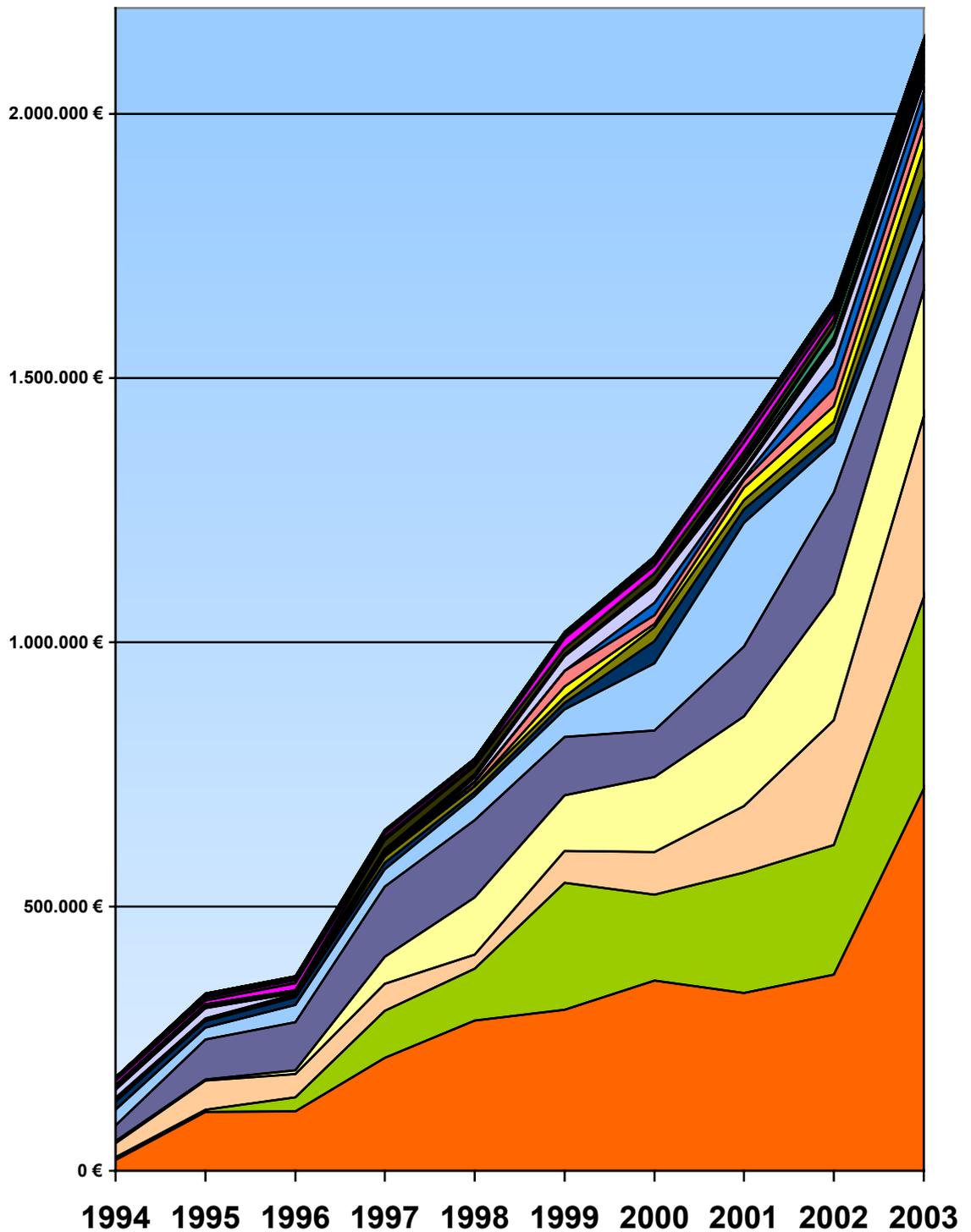




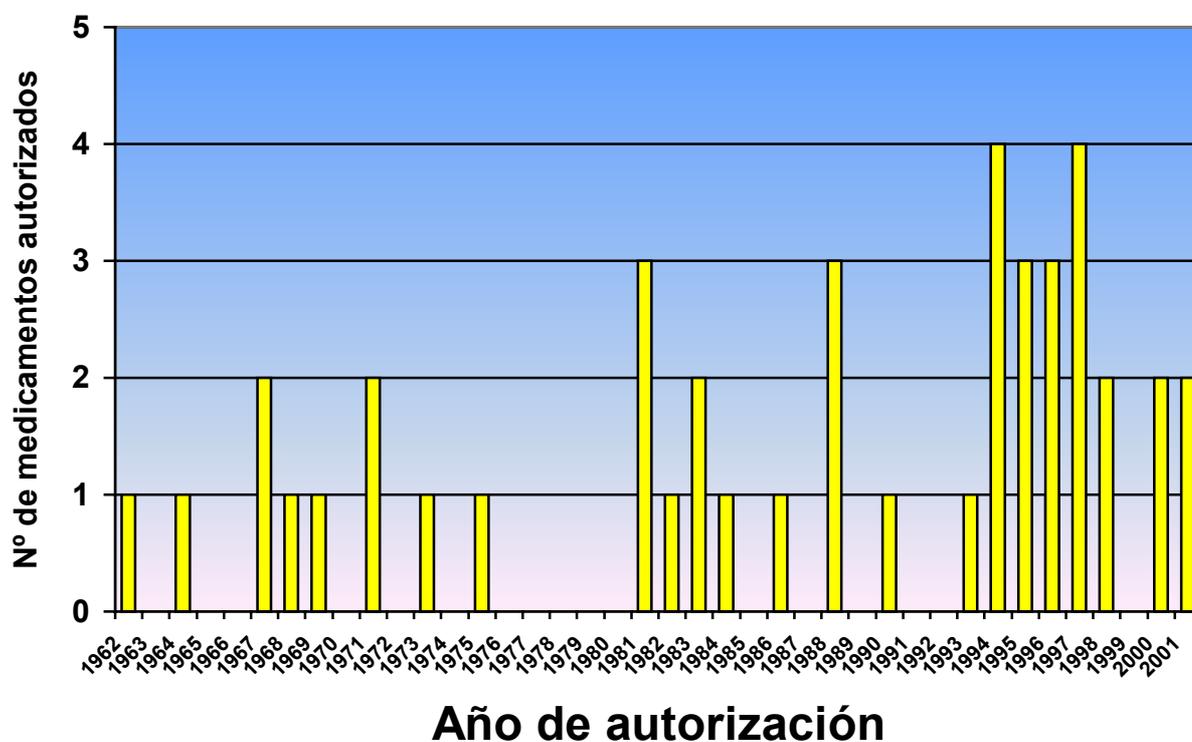
Figura 22: Gasto acumulado en quimioterapia según cáncer



■ Mama	■ Pulmón No Microcítico	■ Linfomas No Hodgkin
■ Colon y Recto	■ Ovario	■ Pulmón Microcítico
■ Cabeza y Cuello	■ Gástrico	■ Páncreas
■ Urotelial infiltrante	■ Sarcoma de Kaposi	■ Leucemia Linfática Crónica
■ Sarcomas excepto Kaposi	■ Próstata	■ Riñón
■ Endometrio	■ Urotelial superficial	■ Leucemia Mieloide Aguda
■ Linfoma de Hodgkin	■ Mieloma Múltiple	■ Tumores germinales
■ Melanoma	■ Cérvix uterino	■ Hepatocarcinoma
■ Trofoblástico gestacional	■ Leucemia mieloide crónica	■ Tumores cerebrales
■ Vulva		

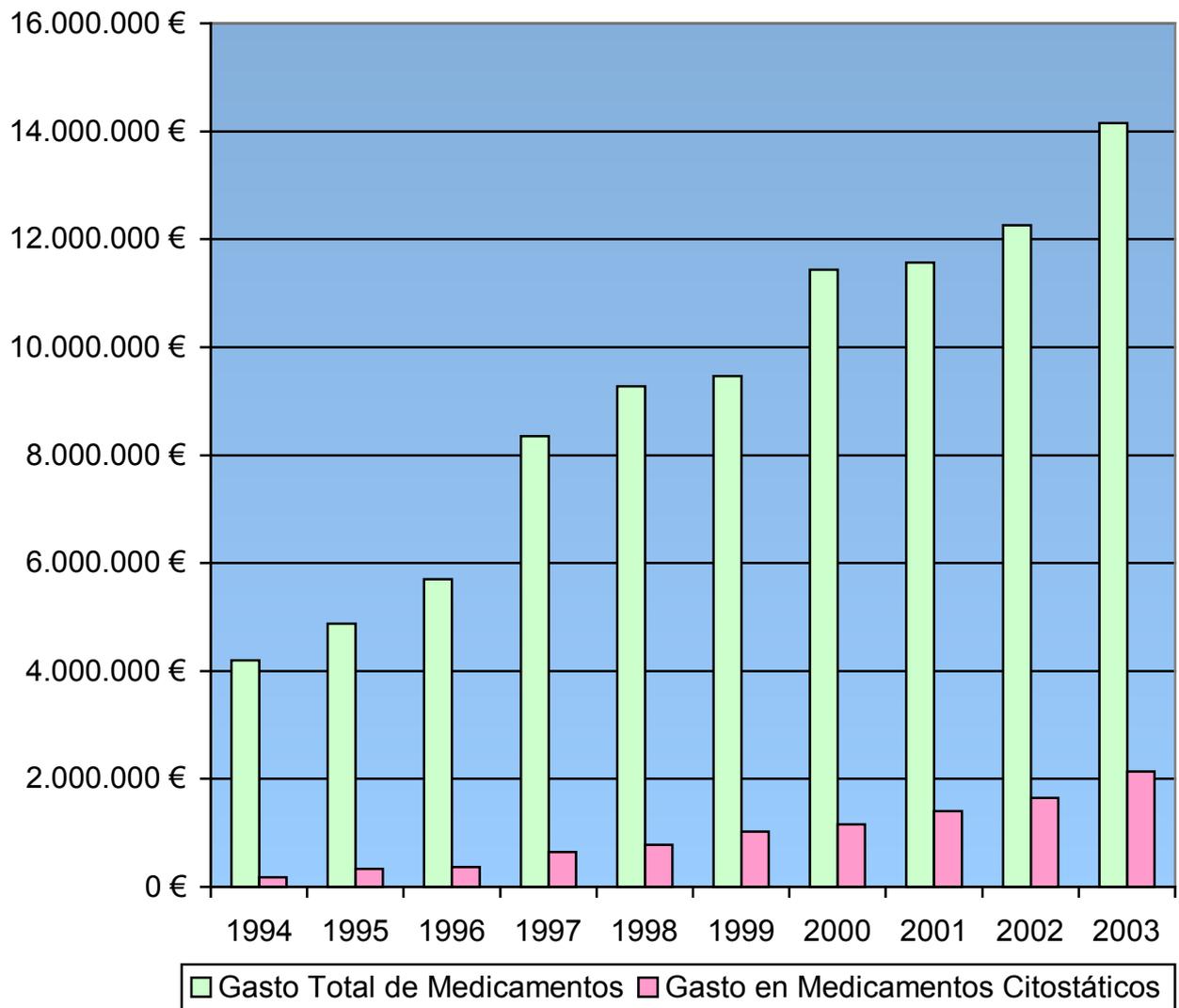
El descubrimiento de productos con actividad antineoplásica, y como resultado nuevas patentes y la comercialización de medicamentos, se mantuvo constante durante los últimos 60 años lo que demuestra que la lucha contra el cáncer es una de las líneas prioritarias de la industria farmacéutica y de las acciones de los organismos públicos en relación con la salud pública. Estudiando los años de autorización de los antineoplásicos parenterales<sup>anexo X.5</sup> en España se observan tres periodos marcados en la terapéutica oncológica<sup>figura 23</sup>: el primero a finales de los 60, con la introducción de los primeros medicamentos contra el cáncer fruto de las investigaciones realizadas desde la Segunda Guerra Mundial; continuó un largo periodo sin novedades hasta comienzos de los 80, en que se incorporaron nuevos medicamentos a los grupos tradicionales: agentes alquilantes, antimetabolitos, antraciclinas y alcaloides de la vinca, como consecuencia de la investigación en química clásica de la industria farmacéutica; hasta la aparición de la tercera generación en los 90, fruto de un mejor conocimiento de la biología del cáncer, antineoplásicos con novedosos mecanismos de acción, algunos obtenidos por técnicas de ingeniería genética: anticuerpos monoclonales, inmunoestimulantes, taxanos, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la tirosina-kinasa.

**Figura 23: Antineoplásicos parenterales en España**



En siete medicamentos, todos comercializados entre 1994 y 2001, se concentró en el último año del estudio, 2003, el 80% del gasto<sup>figura 24</sup> en antineoplásicos: Paclitaxel (329.219,47 €), Docetaxel (321.233,66 €), Trastuzumab (300.971,11 €), Rituximab (282.065,03 €), Irinotecán (242.755,93 €), Gemcitabina (184.360,55 €) y Oxaliplatino (127.901,21 €).

**Figura 24: Gasto de medicamentos Fundación Jiménez Díaz**



Existió una relación clara entre la introducción de nuevos antineoplásicos en la terapéutica y el incremento de los costes del tratamiento del cáncer para los que fueron autorizados, como se puede observar en los gráficos que se incluyen a continuación para: los cánceres de mama<sup>figuras 25 y 26</sup>, linfomas no Hodgkin<sup>figuras 27 y 28</sup>, pulmón no microcítico<sup>figuras 29 y 30</sup>, colon y recto<sup>figuras 31 y 32</sup> y ovario<sup>figuras 33 y 34</sup>.

Figura 25: Gasto en Cáncer de mama (miles de Euros)

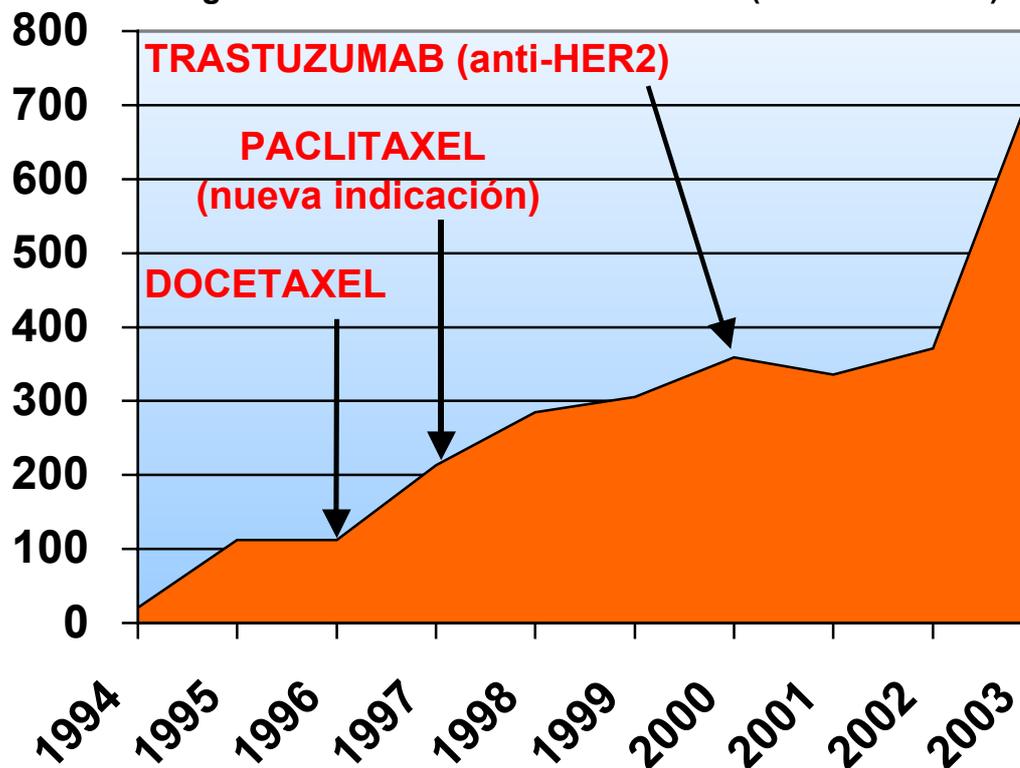
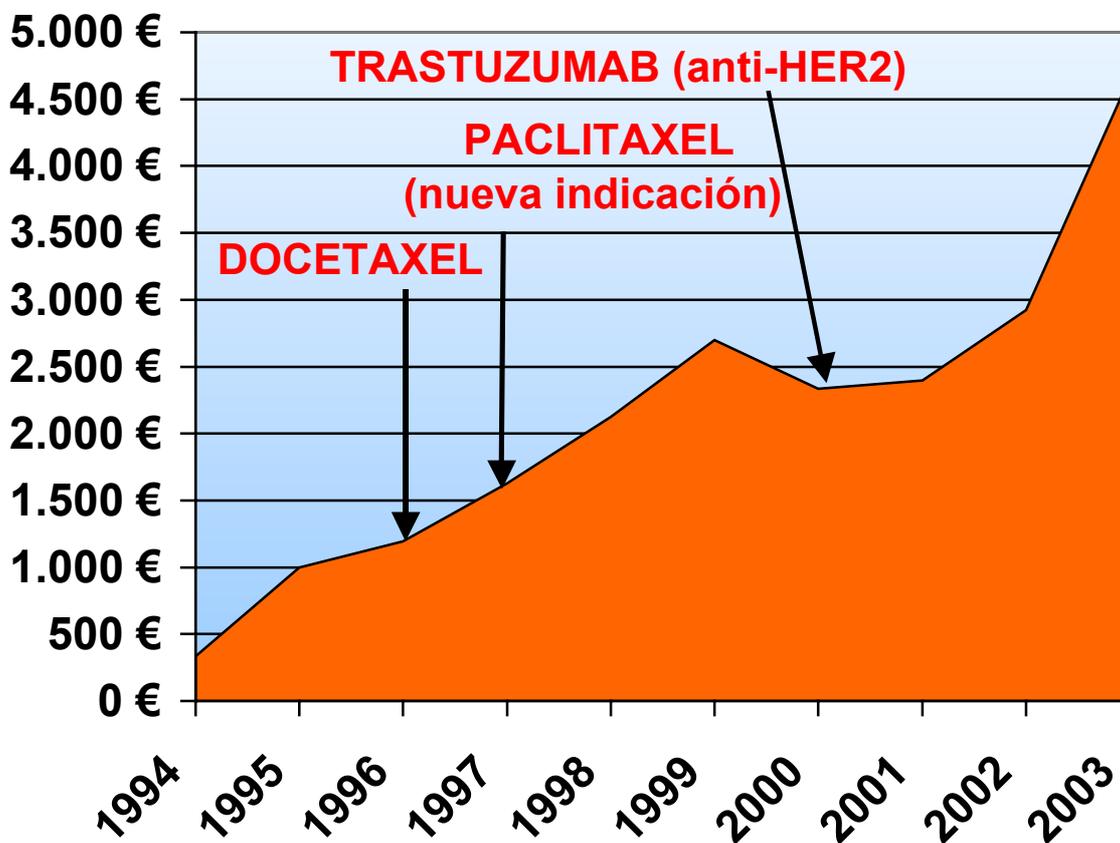


Figura 26: Gasto medio por esquema en Cáncer de mama



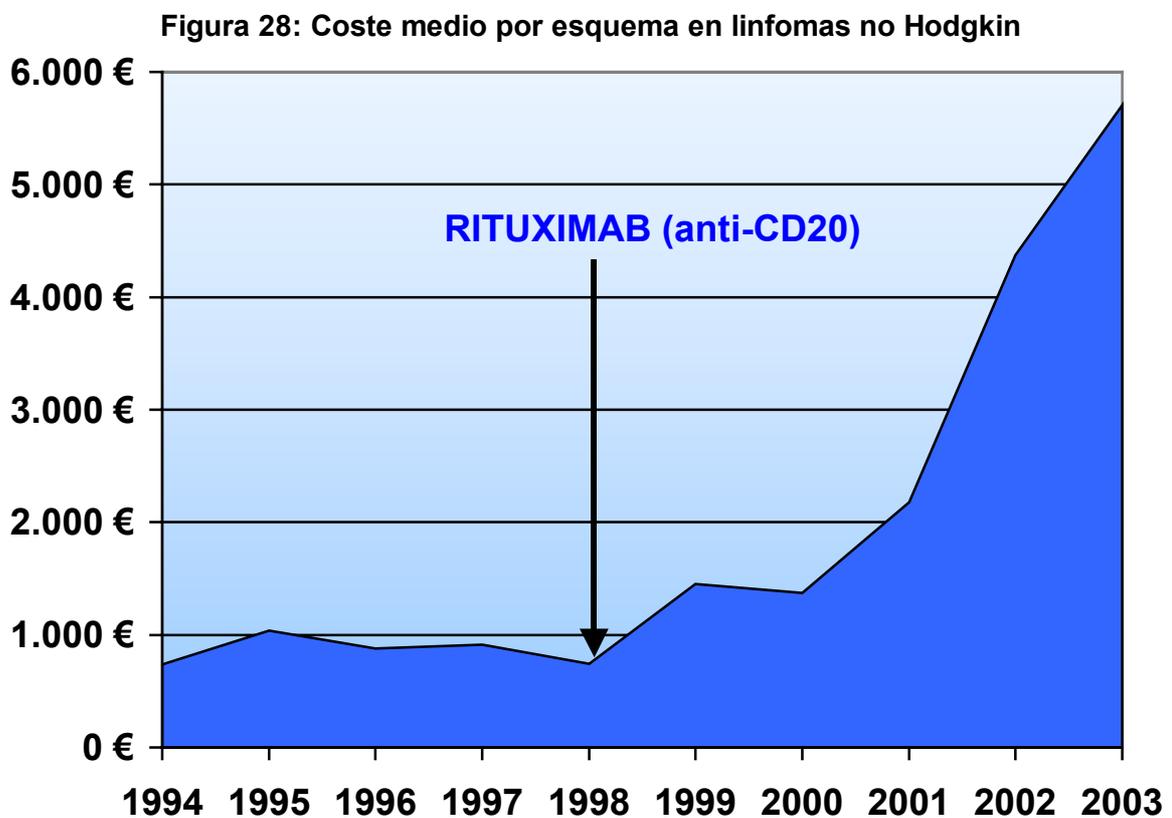
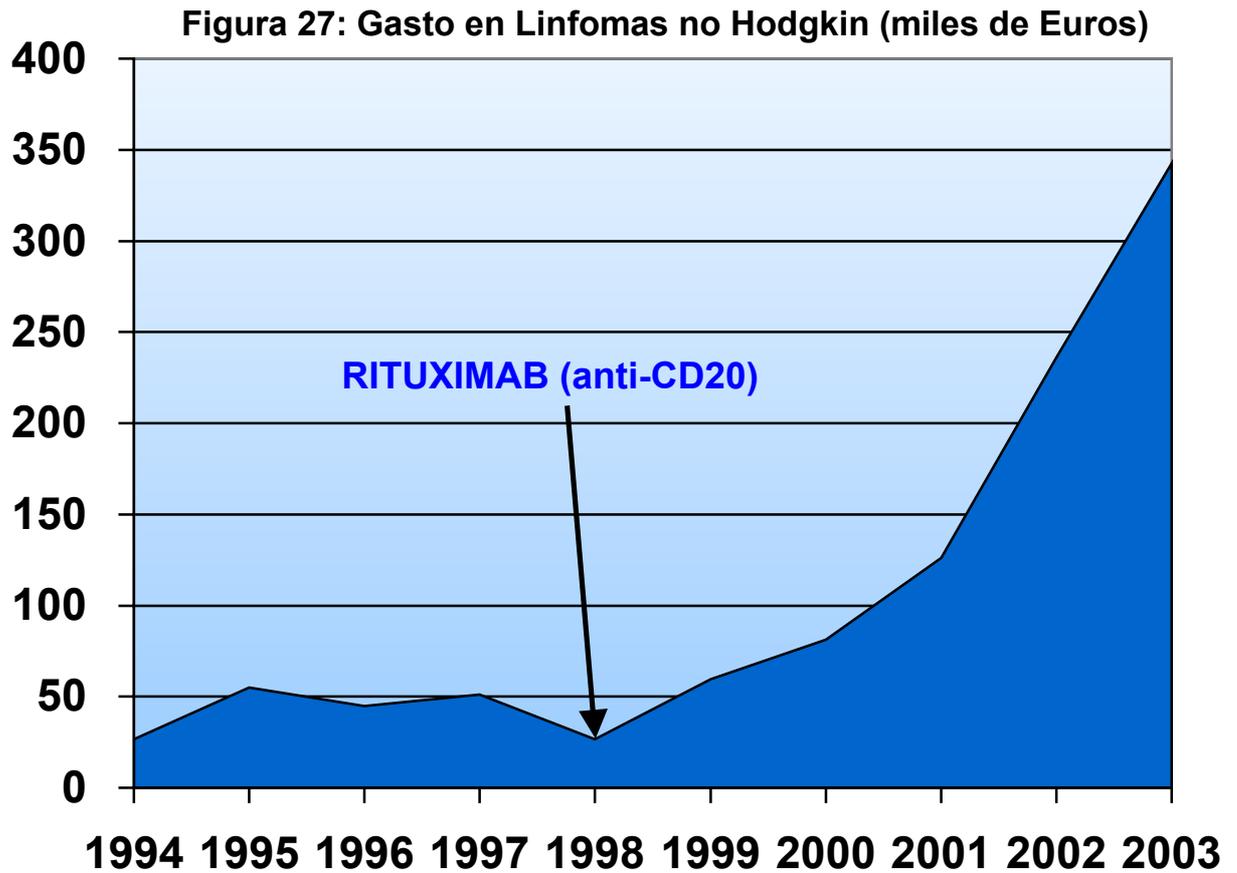


Figura 29: Gasto en Cáncer de Pulmon no microcítico (miles de Euros)

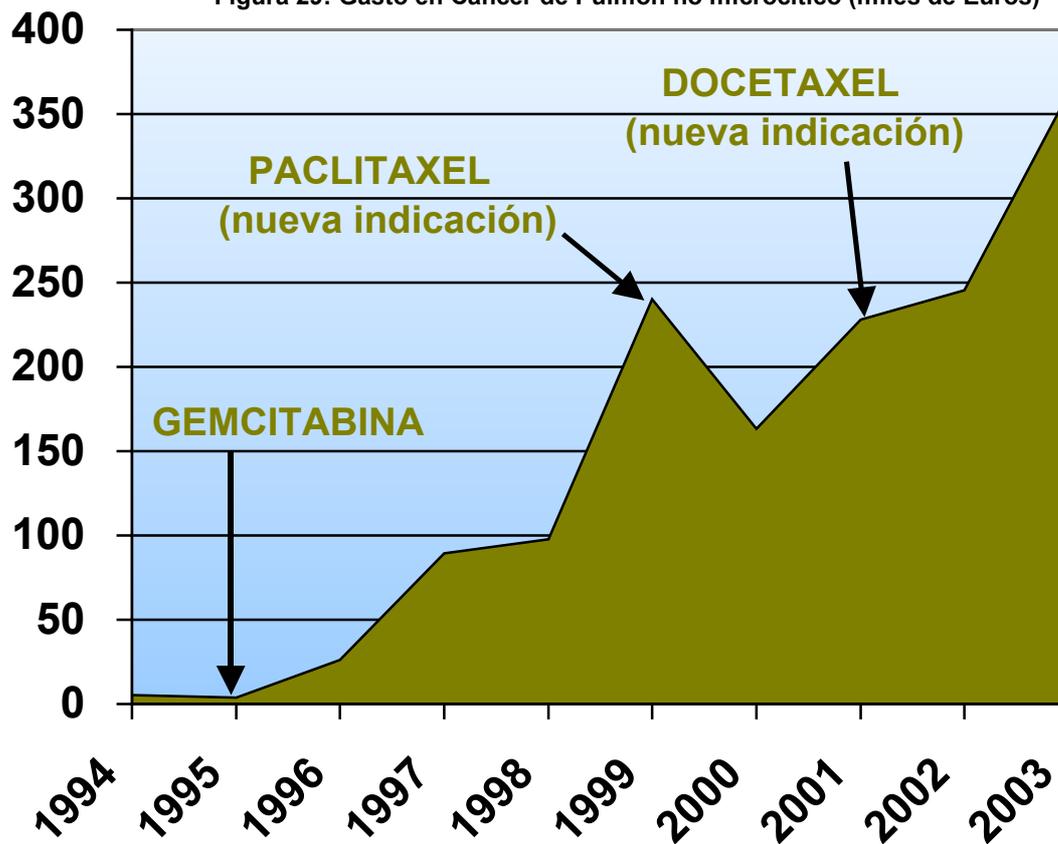
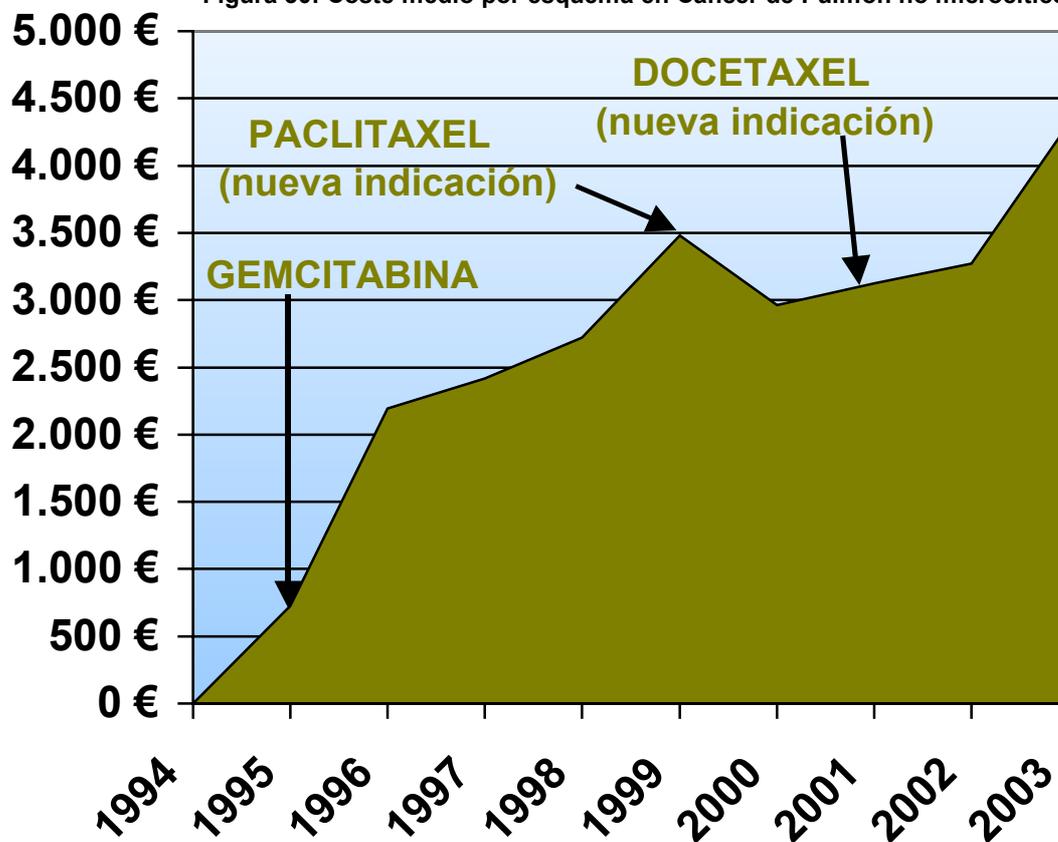


Figura 30: Coste medio por esquema en Cáncer de Pulmon no microcítico



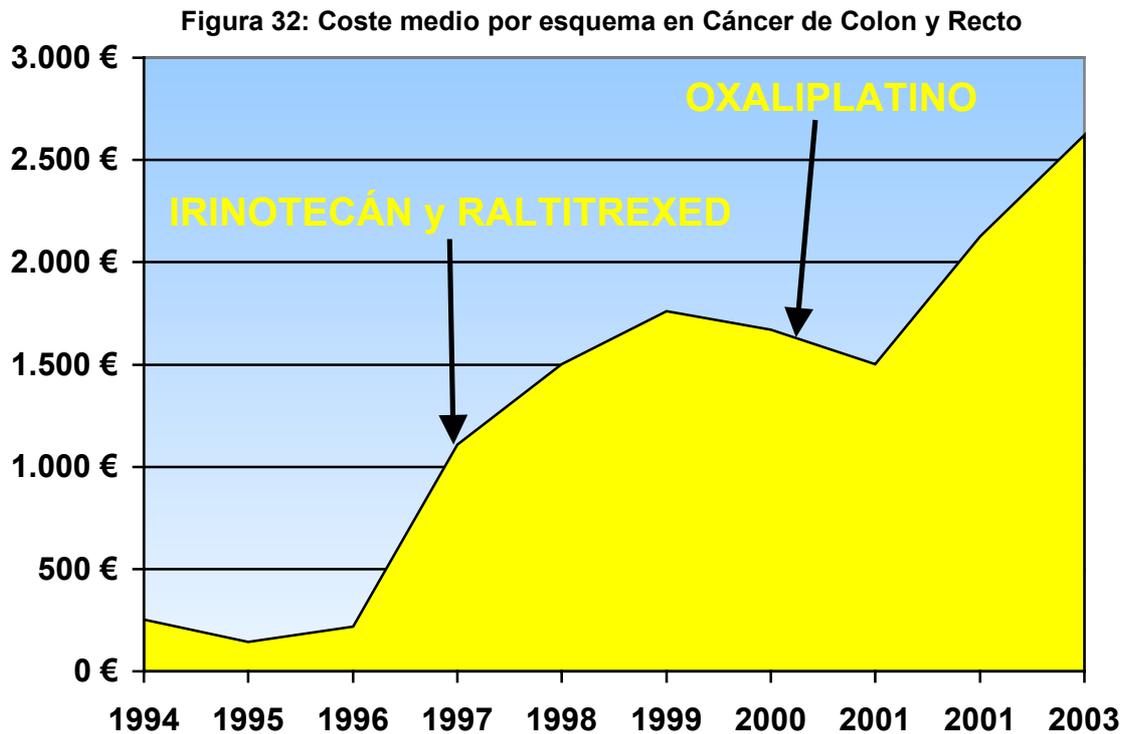
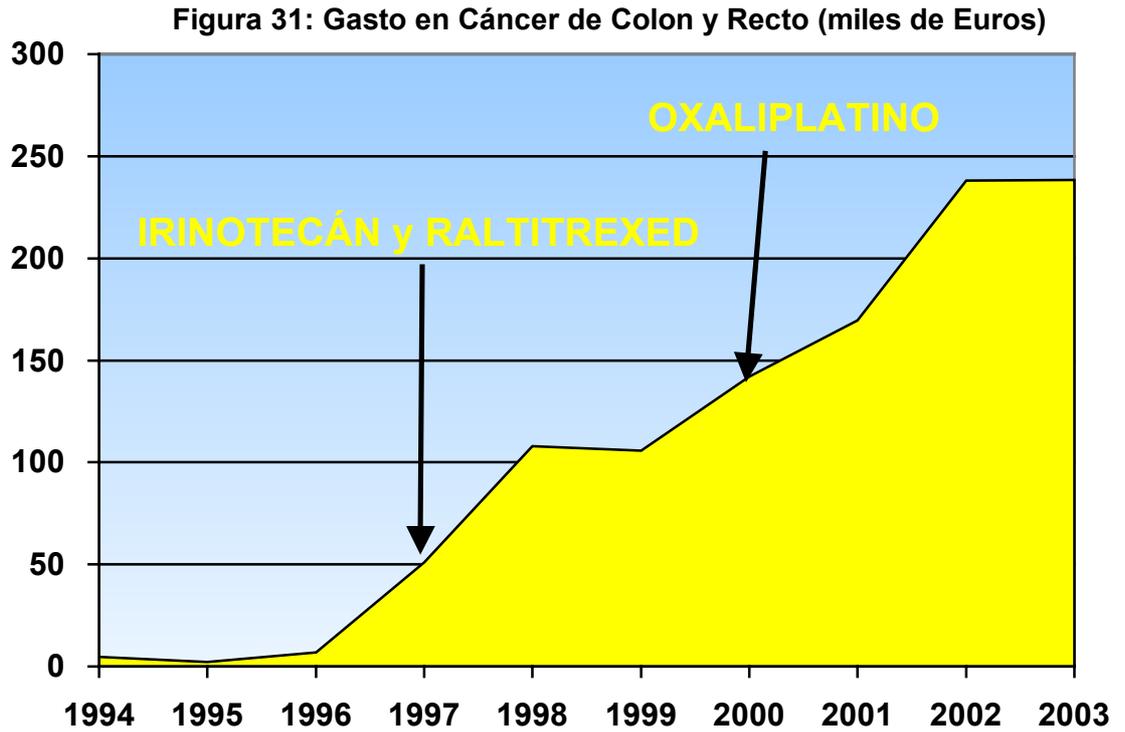


Figura 33: Gasto en Cáncer de Ovario (miles de Euros)

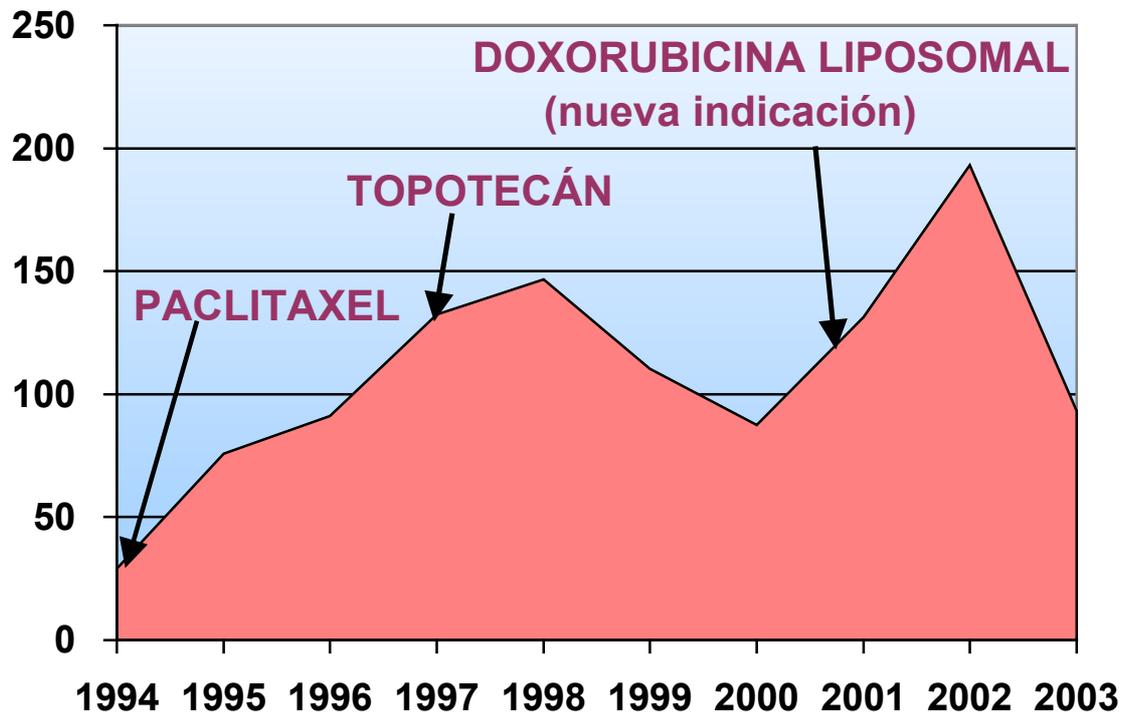
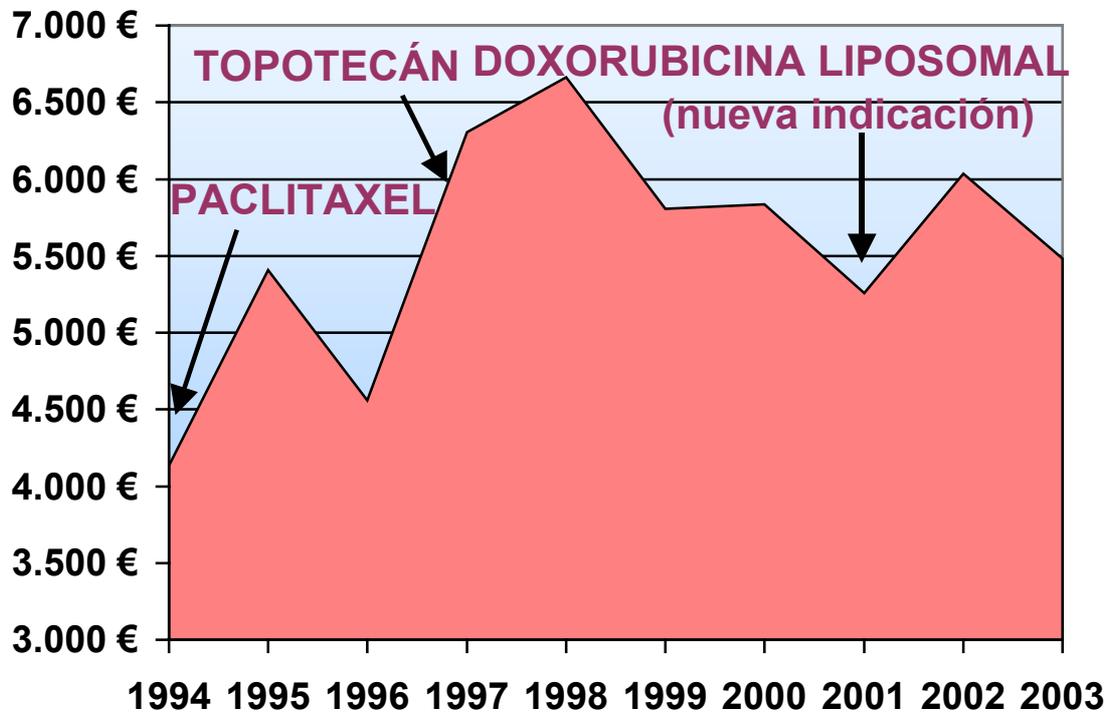


Figura 34: Coste medio por esquema en Cáncer de Ovario

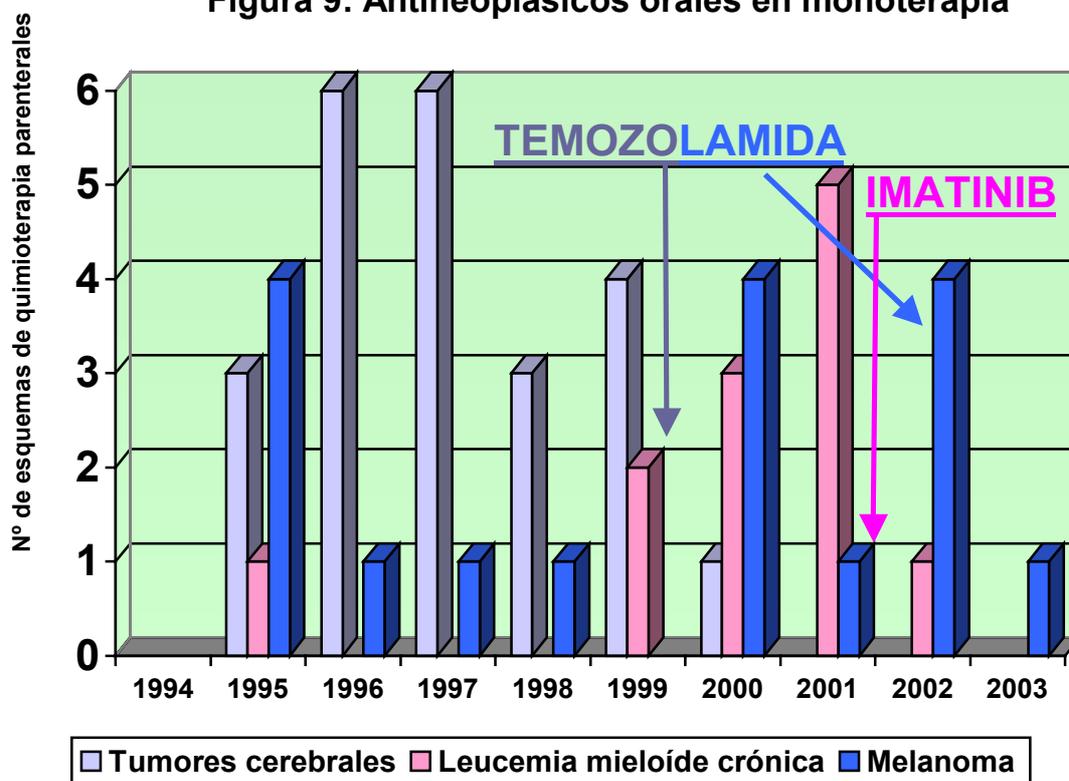




La aparición de antineoplásicos orales, en el periodo de estudio, fue inferior a los parenterales por las dificultades en lograr medicamentos con actividad efectiva por esa vía. Sólo se comercializaron cuatro: Fludarabina (Beneflur<sup>®</sup>), en 2002, para el tratamiento de la leucemia linfocítica crónica; Capecitabina (Xeloda<sup>®</sup>), en 2001, para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastásico y en monoterapia para el cáncer de colon y recto metastásico; Imatinib (Glivec<sup>®</sup>), en 2001, para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y de los tumores del estroma gastrointestinal; y Temozolamida (Temodal<sup>®</sup>), en 1999, para el glioma maligno y el melanoma maligno, utilizado en el melanoma por el procedimiento de uso compasivo, desde 2002, por no tener registrada todavía esa indicación. La comercialización de Imatinib y Temozolamida permitió el tratamiento ambulatorio de los pacientes con melanoma maligno, leucemia mieloide crónica y tumores cerebrales, haciendo innecesario su ingreso <sup>figura 40</sup> y reduciendo, por tanto, los costes de hospitalización.

Futuras comercializaciones de medicamentos como Gefitinib (Iressa<sup>®</sup>), en monoterapia oral para el cáncer de pulmón no microcítico avanzado, y la ampliación de las indicaciones de Capecitabina a terapias de combinación en colon y recto, abrirán nuevas posibilidades de tratamiento para estos grupos numerosos de pacientes.

**Figura 9: Antineoplásicos orales en monoterapia**



## VII.- CONCLUSIONES

- 1°. El tratamiento farmacológico del cáncer en la Fundación Jiménez Díaz (Clínica de la Concepción) sufrió una gran evolución durante la década que comprendió nuestro estudio (1994-2003) con la introducción de una generación de medicamentos que permitió nuevas estrategias terapéuticas, los denominados Moduladores de la Respuesta Biológica, más selectivos y seguros que los quimioterápicos clásicos.
- 2°. Los esquemas de quimioterapia tendieron a ser más simples y seguros al utilizar menos antineoplásicos.
- 3°. La utilización en la terapéutica oncohematológica de los factores de crecimiento hematopoyético, que mitigan la anemia y la mielosupresión causadas por la quimioterapia, coincidió con la disminución en la duración de los esquemas de tratamiento.
- 4°. El progresivo aumento en la edad media de los pacientes en tratamiento cabe atribuirlo tanto a la prolongación del periodo de estancia en el hospital, por aumentos en la supervivencia y por el empleo de protocolos con el objetivo de mejorar la calidad de vida, como a la posibilidad de administrar quimioterapia a todos los pacientes, independientemente de su edad.
- 5°. La farmacoterapia del cáncer supuso cada año un porcentaje mayor del gasto global del hospital.
- 6°. La senectud fue una causa menor del incremento de este gasto al crecer los costes no por un envejecimiento de la población atendida sino por la introducción en la terapéutica de nuevos medicamentos, de elevado precio, y a la posibilidad de tratar más tumores y durante más tiempo, fruto de la investigación clínica.
- 7°. La efectividad de los tratamientos quimioterápicos debería de tenerse en cuenta por parte de las Administraciones Sanitarias a la hora de asignar los recursos económicos destinados a combatir el cáncer en las instituciones hospitalarias.

## VIII.- REFERENCIAS

1. Greaves M. Cancer causation: the Darwinian downside of past success?. *Lancet Oncol* 2002; 3 (4): 244-251.
2. Brime B, Frutos P, Ballesteros M, Francés MC. La organización de la lucha contra el cáncer. *Offarm* 2000; 10 (19): 128-141.
3. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la Causa de Muerte 2001. Notas de prensa 26 Diciembre 2003. Disponible en URL: <http://www.ine.es/prensa/prensa.htm>.
4. Davies NM, Spaven JR, Chambers CR. Comprehensive clinical pharmacy documentation in an out-patient cancer facility. *Can J Hosp Pharm* 1992; 45 (3): 107-111.
5. Carreras MJ, Gómez MC, Duran S, Monterde J. Integración del servicio de farmacia en el equipo multidisciplinar de atención al paciente oncohematológico. *El Farmacéutico de Hospitales* 2000; 116:10-16.
6. Board of Pharmaceutical Specialties. Disponible en URL: <http://www.bpsweb.org>.
7. American Society of Hospital Pharmacists. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic drugs in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42: 131-137.
8. Cuña B, eds. Manejo de medicamentos citostáticos. Madrid, E: AEFH y Departamento Publicaciones Lederle 1986.
9. Orden de 22 de abril de 1992, por la que se regulan las normas de funcionamiento y requisitos de los Centros, Servicios y Establecimientos que manejan medicamentos citotóxicos. *BOCM* 114; 14-5-1992: 3-4.
10. Corrección de errores de 8 de mayo de 1992. *BOCM* 114; 14-5-1992: 3.
11. Francés M C, Villanúa MP. Regulación sobre la manipulación de medicamentos citotóxicos en la Comunidad de Madrid. *Offarm* 1993; 12 (4): 54-59.
12. Orden de 29 de octubre de 1992, prórroga de seis meses a partir del 16 de noviembre de 1992 para cumplir los requisitos estipulados en la Orden de 22 de abril de 1992. *BOCM* 268; 10-11-1992: 15.
13. Decreto 61/1994, de 9 de junio, sobre gestión de residuos biosanitarios y citotóxicos en la Comunidad de Madrid. *BOCM* 163; 12-7-1994: 23-34.
14. Decreto 83/1999, de 3 de junio, por el que se regulan las actividades de producción y de gestión de los residuos biosanitarios y citotóxicos en la Comunidad de Madrid. *BOCM* 139; 14-6-1999: 3-18.

15. Francés MC, Helguera A. El uso y manejo de medicamentos antineoplásicos, un modelo hospitalario. Comunicación presentada a la Reunión Científica Internacional: Ciencia y Sanidad en España y América Latina; Red de Intercambios para la Historia y la Epistemología de las Ciencias Químicas y Biológicas (RIHECQB). Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid. 14 de Noviembre de 1998.
16. Ley 19/1998, de 25 de noviembre, de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid. BOCM 287; 3-12-1998: 5-22.
17. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento. BOE 306; 22-12-1990: 38228-38246.
18. Real Decreto 1277/2003, de 10 de Octubre, por el que se establecen las bases generales sobre autorización de centros, servicios y establecimientos sanitarios. BOE 254; 23-10-2003: 37893-37902.
19. Orden SCO/1225/2003 de 8 de mayo de 2003 por la que se establecen las directrices para la elaboración del plan integral del cáncer. BOE 120; 20-5-2002:19194.
20. Versión consolidada del tratado de la Unión Europea y del tratado de constitución de la Comunidad Europea. DOUE (anteriormente DOCE) C 325, 24-12-2002:100-101.
21. Decisión del Consejo y de los representantes de los gobiernos de los estados miembros reunidos en el seno del Consejo de 17 de mayo de 1990 por la que se adopta un plan de acción 1990-1994 en el marco del programa "Europa contra el cáncer". DOUE (anteriormente DOCE) L 137, 30-5-1990: 31-35.
22. Dictamen del Comité Económico y Social sobre la "Propuesta de Decisión del Parlamento Europeo y del Consejo por la que adopta un plan de acción (1995-1999) de lucha contra el cáncer en el marco de la acción en el ámbito de la salud pública". DOUE (anteriormente DOCE) C 393, 31-12-1994: 8.
23. Dictamen del Comité de las Regiones sobre la "Comunicación de la Comisión al Consejo, al Parlamento Europeo, al Comité Económico y Social y al Comité de las Regiones sobre la estrategia sanitaria de la Comunidad Europea". DOUE (anteriormente DOCE) C 144, 16-5-2001: 43-46.

24. Perona R, Lacal JC. Sistemas de transmisión de señales. Biología del cáncer. En: Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, Germá Lluch JR, Guillem Porta V, López López JJ, Moreno Nogueira JA, Pérez Manga G, eds. Oncología Médica Volumen I y II. Madrid, E: Nova Sidonia Oncología. Grupo Aula Médica, S.A 1999. Pag:34-41.
25. Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66(6): 1191-1308.
26. Feliu J, Casado E. El envejecimiento celular y su relación con el cáncer. Capítulo 2. En: González Barón M, González Montalvo JI, Feliu Batlle J, eds. Cáncer en el anciano. Barcelona, E: Masson; 2001: 15-31.
27. Benito M. Genes supresores. En: García Barreno P, Espinós Pérez P, Cascales Angosto M, eds. Cáncer. Madrid, E: Instituto de España 2003: 69-86.
28. Cascales M, Espinós D, García P. Angiogénesis y cáncer. En: García Barreno P, Espinós Pérez P, Cascales Angosto M, eds. Cáncer. Madrid, E: Instituto de España 2003: 139-183.
29. Muñoz A. Control de la proliferación celular. Capítulo 4. En: Muñoz A, eds. Cáncer: genes y nuevas terapias. Madrid, E: Hélice 1997: 73-108.
30. Tomás JF, Peñarrubia MJ, Fernández-Rañada JM. Bases de la terapia antineoplásica. Capítulo 1. En: Fernández-Rañada JM, eds. Terapia en oncohematología. Madrid, E: I.M.&C 1993: 1-29.
31. World Health Organization, eds. International statistical classification of diseases and related health problems. CIE-10, 10<sup>th</sup> rev. Washington, DC.: Organización Panamericana de la Salud 1995.
32. Percy, C, Holten VV, Muir, CS, eds. International classification of diseases for oncology. ICD-O, 2<sup>nd</sup> ed. Geneva, CH: World Health Organization 1990.
33. Pan American Health Organization, eds. International classification of diseases for oncology. CIE-O, 3<sup>rd</sup> ed. Washington, DC: Organización Panamericana de la Salud 1997.
34. National Cancer Institute. Tratamiento del cáncer en adultos. Disponible en URL: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamientoadultos>.
35. Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, Germá Lluch JR, Guillem Porta V, López López JJ, Moreno Nogueira JA, Pérez Manga G, eds. Oncología Médica Volumen I y II. Madrid, E: Nova Sidonia Oncología. Grupo Aula Médica, S.A 1999.

36. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 6<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins 2001.
37. Spitz MR. Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 1994; 21 (3): 281-288.
38. Huncharek M, Kupelnick B. Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a meta-analysis of 1528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol* 2002; 25 (3): 219-223.
39. Whitney CW, Sause W, Bundy BN, et al. Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1999; 17 (5): 1339-1348.
40. Morris M, Eifel PJ, Lu J, et al. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1137-1143.
41. Rose PG, Bundy BN, Watkins EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1144-1153.
42. Keys HM, Bundy BN, Stehman FB, et al. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1154-1161.
43. Peters WA, Liu PY, Barrett RJ, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18 (8): 1606-1613.
44. Thomas GM. Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1198-1200.
45. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, et al. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57 (9): 1866-1870.
46. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisol plus fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322 (6): 352-358.

47. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisol as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122 (5): 321-326.
48. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345 (8955): 939-944.
49. O'Connell M, Mailliard J, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 246-250.
50. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264 (11): 1444-1450.
51. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisol, and fluorouracil, leucovorin, and levamisol in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999; 17 (11): 3553-3559.
52. Rougier P, van Cutsem E, Bajetta E, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352 (9138): 1407-1412.
53. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352 (9138): 1413-1418.
54. Cunningham D. Mature results from three large controlled studies with raltitrexed ('Tomudex'). *Br J Cancer* 1998; 77 Suppl 2: 15-21.
55. Cocconi G, Cunningham D, van Cutsem E, et al. Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16 (9): 2943-2952.
56. de Gramont A, Vignoud J, Tournigand, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33 (2): 214-219.
57. Cvitkovic E, Bekradda M. Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (6): 647-662.

58. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (1): 136-147.
59. Santos O, Piedra F. Oxaliplatino. Capítulo 16. En: Sevilla E, Alegre E, eds. *Guía de actualización en terapéutica oncológica*. Barcelona, E: Amgen 1997.
60. Ziel HK, Finkle WD. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 1975; 293 (23): 1167-1170.
61. Jick SS, Walker AM, Jick H. Estrogens, progesterone, and endometrial cancer. *Epidemiology* 1993; 4 (1): 20-24.
62. Lentz SS. Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy. *Semin Oncol* 1994; 21 (1): 100-106.
63. Ball HG, Blessing JA, Lentz SS, et al. A phase II trial of paclitaxel with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 1996; 62 (2): 278-281.
64. Blot WJ, McLaughlin JK. The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (5 Suppl 15): 2-8.
65. Lagergren J, Bergström R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340 (11): 825-831.
66. Fenoglio-Preiser CM, Noffsinger AE, Belli J, et al. Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol* 1996; 23 (3): 292-306.
67. Scheiman JM, Cutler AF. *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Am J Med* 1999; 106 (2): 222-226.
68. Enzinger PC, Ilson DH, Kelsen DP. Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (5 Suppl 15): 12-20.
69. MacDonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 1980; 93 (4): 533-536.
70. Ajani JA, Ota DM, Jacjson DE. Current strategies in the management of locoregional and metastatic gastric carcinoma. *Cancer* 1991; 67 (1 Suppl): 260-265.
71. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81 (24): 1879-1886.

72. Berry DA, Parmigiani G, Sanchez J, et al. Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (3): 227-238.
73. The Breast Cancer Linkage Consortium. Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (15): 1310-1316.
74. Fonseca R, Hartmann LC, Petersen IA, et al. Ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Intern Med* 1997; 127 (11): 1013-1022.
75. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer. *Lancet* 2000; 355 (9217): 1757-1770.
76. Early Breast Cancer Trialist, Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351 (9114): 1451-1467.
77. Ueno NT, Buzdar AU, Singletary SE, et al. Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 1997; 40 (4): 311-329.
78. Berg CD, Swain SM. Results of Concomitantly Administered Chemoradiation for Locally Advanced Noninflammatory Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol* 1994; 4 (4): 226-235.
79. Perez EA. Current management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 1999; 26 (4 Suppl 12): 1-10.
80. Greenberg PA, Hortobagyi GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14 (8): 2197-2205.
81. Pegram MD, Pauletti G, Slamon DJ. HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1998; 52 (1-3): 65-77.
82. Cobleigh MA, Vogel CL, Tripathy D, et al. Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER-2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 1999; 17 (9): 2639-2648.
83. Burstein HJ, Kuter I, Campos SM, et al. Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19 (10): 2722-2730.

84. Stadtmauer EA, O'Neill A, Goldstein LJ, et al. Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Engl J Med* 2000; 342 (15): 1069-1076.
85. Berry DA, Broadwater G, Klein JP, et al. High-dose versus standard chemotherapy in metastatic breast cancer: comparison of Cancer and Leukemia Group B trials with data from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2002; 20 (3): 743-750.
86. Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 1994; 266 (5182): 66-71.
87. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334 (1): 1-6.
88. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18 (1): 106-115.
89. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997; 15 (3): 987-993.
90. Kudelka AP, Tresukosol D, Edwards CL, et al. Phase II study of intravenous Topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1996; 14 (5): 1552-1557.
91. Creemers GJ, Bolis G, Gore M, et al. Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol* 1996; 14 (12): 3056-3061.
92. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *Cancer J Clin* 2000; 50 (1): 7-33.
93. Storniolo AM, Enas NH, Brown CA, et al. An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 1999; 85 (6): 1261-1268.
94. Whittington R, Solin L, Mohiuddin M, et al. Multimodality therapy of localized unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 1984; 54 (9); 1991-1998.

95. Kramer BS, Brown ML, Prorok PC, et al. Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Ann Intern Med* 1993; 119 (9): 914-923.
96. Ruckle HC, Klee GG, Oesterling JE. Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Mayo Clin Proc* 1999; 69 (1): 69-79.
97. Zincke H, Bergstralh EJ, Blute ML, et al. Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1143 patients from a single institution. *J Clin Oncol* 1994; 12 (11): 2254-2263.
98. Shinohara K, Connolly JA, Presti JC, et al. Cryosurgical treatment of localized prostate cancer (stages T1 to T4): preliminary results. *J Urol* 1996; 156 (1): 115-120.
99. Forman JD, Order SE, Zinreich ES, et al. Carcinoma of the prostate in the elderly: the therapeutic ratio of definitive radiotherapy. *J Urol* 1986; 136 (6): 1238-1241.
100. Ragde H, Blasko JC, Grimm PD, et al. Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 80 (3): 442-53.
101. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994; 330 (4): 242-248.
102. Parmar H, Edwards L, Phillips RH, et al. Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 1987; 56 (3): 248-254.
103. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1992; 10 (11): 1754-1764.
104. Millikan RE. Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 1999; 26 (2): 185-191.
105. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17 (3): 958-967.
106. Johnson BE, Grayson J, Makuch RW, et al. Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol* 1990; 8 (3): 396-401.

107. Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M, et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol* 1996; 14 (3): 806-813.
108. Roth BJ, Johnson DH, Einhorn LH, et al. Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology group. *J Clin Oncol* 1992; 10 (2): 282-291.
109. Smit EF, Fokkema E, Biesma B, et al. A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 1998; 77 (29): 347-351.
110. Sandler AB, Nemunaitis J, Denham C, et al. Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18 (1): 122-130.
111. Earle CC, Tsai JS, Gelber RD, et al. Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol* 2001; 19 (4): 1064-1070.
112. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995; 311 (7010): 899-909.
113. Atkins MB, Sparano J, Fisher RI, et al. Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1993; 11 (4): 661-670.
114. Childs R, Chernoff A, Contentin N, et al. Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 2000; 343 (11): 750-758.
115. Lurain JR. Gestational trophoblastic tumors. *Semin Surg Oncol* 1990; 6 (6): 347-353.
116. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 1986; 23 (1): 111-118.

117. Soper JT, Evans AC, Clarke-Pearson DL, et al. Alternating weekly chemotherapy with etoposide-methotrexate-dactinomycin/cyclophosphamide-vincristine for high-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 1994; 83 (1): 113-117.
118. Bower M, Newlands ES, Holden L, et al. EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997; 15 (7): 2636-2643.
119. Herr HW, Schwalb DM, Zhang ZF, et al. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1995; 13 (6): 1404-1408.
120. Herr HW, Wartinger DD, Fair WR, et al. Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol* 1992; 147 (4): 1020-1023.
121. Malmström PU, Wijkström H, Lundholm C, et al. 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 1999; 161 (4): 1124-1427.
122. Vogelzang NJ, Stadler WM. Gemcitabine and other new chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic bladder cancer. *Urology* 1999; 53 (2): 243-250.
123. Redman BG, Smith DC, Flaherty L, et al. Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16 (5): 1844-1848.
124. Macnab JC, Walkinshaw SA, Cordiner JW, et al. Human papillomavirus in clinically and histologically normal tissue of patients with genital cancer. *N Engl J Med* 1986; 315 (17): 1052-1058.
125. Berek Js, Heaps JM, Fu YS, et al. Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage squamos carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1991; 42 (3): 197-201.
126. Tagger A, Donato F, Ribero ML, et al. Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. Brescia HCC Study. *Int J Cancer* 1999; 81 (5): 695-699.

127. Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinoma Hépatocellulaire. A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 332 (19): 1256-1261.
128. Livraghi T, Benedini V, Lazzaroni S, et al. Long term results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1998; 83 (1): 48-57.
129. Rozman C, Montserrat E. Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 1995; 333 (16): 1052-1057,
130. Binet JL, Auquier A, Dighiero G, et al. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981; 48 (1): 198-206.
131. Rai KR, Peterson BL, Appelbaum FR, et al. Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 2000; 343 (24): 1750-1757.
132. Keating MJ, Flinn I, Jain V, et al. Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 2002; 99 (10): 3554-3561.
133. Vogler WR, Velez-Garcia E, Weiner RS, et al. A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 1992; 10 (7): 1103-1111.
134. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA, et al. Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994; 331 (14): 896-903.
135. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al. The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1987; 2 (3): 243-258.
136. Fenaux P, Chastang C, Chevret S, et al. A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 1999; 94 (4): 1192-1200.

137. Soignet SL, Frankel SR, Douer D, et al. United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19 (18): 3852-3860.
138. Deininger MW, Goldman JM, Melo JV. The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 2000; 96 (10): 3343-3356.
139. Hehlmann R, Heimpel H, Hasford, et al. Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood* 1993; 82 (2): 398-407.
140. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, et al. Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. *Ann Intern Med* 1995; 122 (4): 254-261.
141. Kantarjian HM, Smith TL, McCredie KB, et al. Chronic myelogenous leukemia: a multivariate analysis of the associations of patient characteristics and therapy with survival. *Blood* 1985; 66 (6): 1326-1335.
142. Gratwohl A, Hermans J. Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 1996; 17 Supp 13: S7-9.
143. Kantarjian H, Sawyers C, Hochhaus A, et al. The International STI CML Study Group: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 2002; 346 (9): 645-652.
144. Urban WJ, Longo DL. Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1992; 326 (10): 678-687.
145. Canellos GP, Anderson JR, Propert KJ, et al. Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 1992; 327 (21): 1478-1484.
146. Yahalom J, Ryu J, Straus DJ, et al. Impact of adjuvant radiation on the patterns and rate of relapse in advanced-stage Hodgkin's disease treated with alternating chemotherapy combinations. *J Clin Oncol* 1991; 9 (12): 2193-2201.
147. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh, et al. German Hodgkin's Lymphoma Study Group: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2003; 348 (24): 2386-2395.

148. Fermé C, Mounier N, Diviné M, et al. Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 2002; 20 (2): 467-475.
149. Swerdlow AJ, Douglas AJ, Hudson GV, et al. Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National lymphoma investigation. *BMJ* 1992; 304 (6835): 1137-1143.
150. Harris NL, Jaffe ES, Armitage JO, et al.. Lymphoma classification: from R.E.A.L. to W.H.O. and beyond. *Cancer* 1999; *Principles and Practice of Oncology Updates* 13 (3): 1-14.
151. MacManus MP, Hoppe RT. Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 1996; 14 (4): 1282-1290.
152. Solal-Céligny P, Brice P, Brousse N, et al. Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: a multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1996; 14 (2): 514-519.
153. McLaughlin P, Hagemester FB, Romaguera JE, et al. Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: an effective new regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14 (4): 1262-1268.
154. McLaughlin P, Grillo-López AJ, Link BK, et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 1998; 16 (8): 2825-2833.
155. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346 (4): 235-42.
156. Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339 (1): 21-26.
157. Williams CD, Harrison CN, Lister TA, et al. High-dose therapy and autologous stem-cell support for chemosensitive transformed low-grade follicular non-Hodgkin's lymphoma: a case-matched study from the European Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 2001; 19 (3): 727-735.

158. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996; 14 (1): 7-17.
159. Anderson CM, Buzaid AC, Legha SS. Systemic treatments for advanced cutaneous melanoma. *Oncology (Huntingt)* 1995; 9 (11): 1149-1158.
160. Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 1999; 17 (7): 2105-2116.
161. Myeloma Trialists' Collaborative Group. Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 1998; 16 (12): 3832-3842.
162. Selby PJ, McElwain TJ, Nandi AC, et al. Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol* 1987; 66 (1): 55-62.
163. Lenhoff S, Hjorth M, Holmberg E, et al. Nordic Myeloma Study Group. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 2000; 95 (1): 7-11.
164. Weber D, Rankin K, Gavino M, et al. Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2003; 21 (1): 16-19.
165. Juliusson G, Celsing F, Turesson I, et al. Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 2000; 109 (1): 89-96.
166. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 2003; 348 (26): 2609-2617.
167. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi'sarcoma. *Science* 1994; 266 (5192): 1865-1869.
168. Gill PS, Wernz J, Scadden DT, et al. Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi'sarcoma. *J Clin Oncol* 1996; 14 (8): 2353-2364.
169. Yang JC, Chang AE, Baker AR, et al. Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 1998; 16 (1): 197-203.

170. Santoro A, Tursz T, Mouridsen H, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 1995; 13 (7): 1537-1545.
171. Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 1987; 5 (8): 1191-1198.
172. Provisor AJ, Ettinger LJ, Nachman JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15 (1): 76-84.
173. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348 (8): 694-701.
174. Boiardi A, Silvani A, Milanese I, et al. Efficacy of '8-drugs-in-one-day' combination in treatment of recurrent GBM patients. *J Neurooncol* 1992; 12 (2): 153-158.
175. Brem H, Ewend MG, Piantadosi S, et al. The safety of interstitial chemotherapy with BCNU-loaded polymer followed by radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant gliomas: phase I trial. *J Neurooncol* 1995; 26 (2): 111-123.
176. Macdonald DR. Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (7): 2585-2597.
177. Chinot OL, Honore S, Dufour H, et al. Safety and efficacy of temozolomide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001; 19 (9): 2449-2455.
178. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, et al. Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Eng J Med* 1987; 316 (23): 1435-1440.
179. Dillman RO, Rendón J, Seagren SL, et al. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1210-1215.

180. Sause WT, Scott C, Taylor S, et al. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 198-205.
181. Stewart LA, Pignon JP. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 1995; 311: 899-909.
182. Scheithauer W, Rosen H, Kornek MJ, et al. Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 1993; 306: 752-755.
183. Glimelius B, Hoffman K, Haglund U, et al. Costs-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 1995; 6:267-274.
184. Beretta G, Bollina R, Cozzi C, et al. Should we consider the weekly chemotherapy with fluorouracil + racemic folinic acid a standard treatment for advanced / metastatic carcinoma of digestive tract in elderly patients?. *Proc ASCO* 1997; 16:920.
185. Cunningham D, Pyrhönen S, James RD, et al. Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-1418.
186. Wingo PA, Ries LAG, Giovino GA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer 1973-1996 with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 675-690.

## IX.- FUENTES Y BIBLIOGRAFÍA

**IX.1.- FUENTES****IX.1.1.- DOCUMENTALES**

DEPARTAMENTO DE ESTADÍSTICA DEL AYUNTAMIENTO DE MADRID. Anuarios estadísticos, Censos de población y Padrones de habitantes del periodo comprendido entre 1986 y 2003.

INFORMES MÉDICOS DE LAS HISTORIAS CLÍNICAS de los pacientes Onco-Hematológicos de la Fundación Jiménez Díaz (Clínica de la Concepción) entre 1994 y 2004.

**IX.1.2.- IMPRESAS****IX.1.2.1.- PUBLICACIONES PERIÓDICAS OFICIALES**

BOLETÍN OFICIAL DE LA COMUNIDAD DE MADRID 1992-1999.

BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO 1990-2003.

DIARIO OFICIAL DE LA UNIÓN EUROPEA serie comunicaciones e informaciones 1994-2002

DIARIO OFICIAL DE LA UNIÓN EUROPEA serie legislación 1990.

**IX.1.2.2.- OTRAS**

FRANCÉS MC, HELGUERA A (1998) El uso y manejo de medicamentos antineoplásicos, un modelo hospitalario. *Comunicación presentada a la Reunión Científica Internacional: Ciencia y Sanidad en España y América Latina; Red de Intercambios para la Historia y la Epistemología de las Ciencias Químicas y Biológicas (RIHECQB)*, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, 14 de Noviembre de 1998.

**IX.1.3.- INFORMÁTICAS****IX.1.3.1 BASES DE DATOS**

ONCOFAR<sup>©</sup> versión 3.3 (2001) Informática Médico Farmacéutica S.L.

CITOS<sup>©</sup> versión 2.31 (1993-1999) Logister S.A. (Grupo Grifols).

SMS<sup>©</sup> (1977-1993) Siemens Medical Solutions.

**IX.1.3.2.- PÁGINAS WEB**

AYUNTAMIENTO DE MADRID. <http://www.munimadrid.es>

BOARD OF PHARMACEUTICAL SPECIALTIES.  
<http://www.bpsweb.org>.

COMUNIDAD DE MADRID. <http://www.madrid.org>

CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE  
FARMACÉUTICOS. <http://www.portalfarma.com>

INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA. <http://www.ine.es>

NATIONAL CANCER INSTITUTE. <http://www.cancer.gov>

**IX.2.- BIBLIOGRAFÍA****IX.2.1- LIBROS**

CORTÉS-FUNES H, DIAZ-RUBIO E, GARCIA-CONDE J, GERMÁ LLUCH JR, GUILLEM PORTA V, LÓPEZ LÓPEZ JJ, MORENO NOGUEIRA JA, PÉREZ MANGA G *ed* (1999) *Oncología Médica* Volumen I y II Nova Sidonia Oncología Grupo Aula Médica, S.A. Madrid, España.

CUÑA B *ed* (1986) *Manejo de medicamentos citostáticos* AEFH y Departamento Publicaciones Lederle. Madrid, España.

DEVITA VT, HELLMAN S, ROSENBERG SA *ed* (2001) *Cancer: Principles and Practice of Oncology* 6<sup>th</sup> ed Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, Pennsylvania.

FERNÁNDEZ-RAÑADA JM *ed* (1993) *Terapia en oncohematología* I.M.&C. Madrid, España.

GARCÍA BARRENO P, ESPINÓS PÉREZ P, CASCALES ANGOSTO M *ed* (2003) *Cáncer* Instituto de España. Madrid, España.

GONZÁLEZ BARÓN M, GONZÁLEZ MONTALVO JI, FELIU BATLLE J *ed* (2001) *Cáncer en el anciano* Masson. Barcelona, España.

MUÑOZ A *ed* (1997) *Cáncer: genes y nuevas terapias* Hélice. Madrid, España.

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION *ed* (1997) *International classification of diseases for oncology. CIE-O 3<sup>rd</sup>* Organización Panamericana de la Salud. Washington, District of Columbia.

PERCY, C, HOLTEN VV, MUIR, CS *ed* (1990) *International classification of diseases for oncology. ICD-O 2<sup>nd</sup>* World Health Organization. Geneva, Switzerland.

SEVILLA E, ALEGRE E *ed* (1997) *Guía de actualización en terapéutica oncológica* Amgen. Barcelona, España.

WORLD HEALTH ORGANIZATION *ed* (1995) *International statistical classification of diseases and related health problems CIE-10 10<sup>th</sup> rev* Organización Panamericana de la Salud. Washington, District of Columbia.

#### IX.2.2- ARTÍCULOS DE REVISTAS

AJANI JA, OTA DM, JACJSON DE (1991) Current strategies in the management of locoregional and metastatic gastric carcinoma. *Cancer* 67 1 Suppl, 260-265.

AMERICAN SOCIETY OF HOSPITAL PHARMACISTS (1985) ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic drugs in hospitals. *Am J Hosp Pharm* 42, 131-137.

ANDERSON CM, BUZAID AC, LEGHA SS (1995) Systemic treatments for advanced cutaneous melanoma. *Oncology (Huntingt)* 9, 1149-1158.

ATKINS MB, LOTZE MT, DUTCHER JP, et al (1999) High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol* 17, 2105-2116.

ATKINS MB, SPARANO J, FISHER RI, et al (1993) Randomized phase II trial of high-dose interleukin-2 either alone or in combination with interferon alfa-2b in advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 11, 661-670.

BALL HG, BLESSING JA, LENTZ SS, et al (1996) A phase II trial of paclitaxel with advanced or recurrent adenocarcinoma of the endometrium: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 62, 278-281.

BEREK JS, HEAPS JM, FU YS, et al (1991) Concurrent cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy and radiation therapy for advanced-stage squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 42, 197-201.

BERETTA G, BOLLINA R, COZZI C, et al (1997) Should we consider the weekly chemotherapy with fluorouracil + racemic folinic acid a standard treatment for advanced / metastatic carcinoma of digestive tract in elderly patients?. *Proc ASCO* 16, 920.

BERG CD, SWAIN SM (1994) Results of Concomitantly Administered Chemoradiation for Locally Advanced Noninflammatory Breast Cancer. *Semin Radiat Oncol* 4, 226-235.

BERKOWITZ RS, GOLDSTEIN DP, BERNSTEIN MR (1986) Ten year's experience with methotrexate and folinic acid as primary therapy for gestational trophoblastic disease. *Gynecol Oncol* 23, 111-118.

BERRY DA, BROADWATER G, KLEIN JP, et al (2002) High-dose versus standard chemotherapy in metastatic breast cancer: comparison of Cancer and Leukemia Group B trials with data from the Autologous Blood and Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 20, 743-750.

BERRY DA, PARMIGIANI G, SANCHEZ J, et al (1997) Probability of carrying a mutation of breast-ovarian cancer gene BRCA1 based on family history. *J Natl Cancer Inst* 89, 227-238.

BINET JL, AUQUIER A, DIGHIRO G, et al (1981) A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 48, 198-206.

BLOT WJ, MCLAUGHLIN JK (1999) The changing epidemiology of esophageal cancer. *Semin Oncol* 26, 2-8.

BOIARDI A, SILVANI A, MILANESI I, et al (1992) Efficacy of '8-drugs-in-one-day' combination in treatment of recurrent GBM patients. *J Neurooncol* 12, 153-158.

BOWER M, NEWLANDS ES, HOLDEN L, et al (1997) EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 15, 2636-2643.

BREM H, EWEND MG, PIAANTADOSI S, et al (1995) The safety of interstitial chemotherapy with BCNU-loaded polymer followed by radiation therapy in the treatment of newly diagnosed malignant gliomas: phase I trial. *J Neurooncol* 26, 111-123.

BRIME B, FRUTOS P, BALLESTEROS M, FRANCÉS MC (2000) La organización de la lucha contra el cáncer. *Offarm* 10, 128-141.

BURSTEIN HJ, KUTER I, CAMPOS SM, et al (2001) Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 19, 2722-2730.

CANELLOS GP, ANDERSON JR, PROPERT KJ, et al (1992) Chemotherapy of advanced Hodgkin's disease with MOPP, ABVD, or MOPP alternating with ABVD. *N Engl J Med* 327, 1478-1484.

CARRERAS MJ, GÓMEZ MC, DURAN S, MONTERDE J (2000) Integración del servicio de farmacia en el equipo multidisciplinar de atención al paciente oncohematológico. *El Farmacéutico de Hospitales* 116, 10-16.

CHANG Y, CESARMAN E, PESSIN MS, et al (1994) Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 266, 1865-1869.

CHILDS R, CHERNOFF A, CONTENTIN N, et al (2000) Regression of metastatic renal-cell carcinoma after nonmyeloablative allogeneic peripheral-blood stem-cell transplantation. *N Engl J Med* 343, 750-758.

CHINOT OL, HONORE S, DUFOUR H, et al (2001) Safety and efficacy of temozolomide en patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 19, 2449-2455.

CHODAK GW, THISTED RA, GERBER GS, et al (1994) Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 330, 242-248.

CLIFT RA, BUCKNER CD, THOMAS ED, et al (1987) The treatment of acute non-lymphoblastic leukemia by allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2, 243-258.

COBLEIGH MA, VOGEL CL, TRIPATHY D, et al (1999) Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER-2 overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease. *J Clin Oncol* 17, 2639-2648.

COCCONI G, CUNNINGHAM D, VAN CUTSEM E, et al (1998) Open, randomized, multicenter trial of raltitrexed versus fluorouracil plus high-dose leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. Tomudex Colorectal Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 16, 2943-2952.

COIFFIER B, LEPAGE E, BRIERE J, et al (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 346, 235-42.

CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS (2002) 25 años del panorama actual del medicamento. *Panorama actual del medicamento* 26 E, 1-124.

CREEMERS GJ, BOLIS G, GORE M, et al (1996) Topotecan, an active drug in the second-line treatment of epithelial ovarian cancer: results of a large European phase II study. *J Clin Oncol* 14, 3056-3061.

CUNNINGHAM D, PYRHÖNEN S, JAMES RD, et al (1998) Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352, 1413-1418.

CUNNINGHAM D, PYRHÖNEN S, JAMES RD, et al (1998) Randomized trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352, 1413-1418.

CUNNINGHAM D (1998) Mature results from three large controlled studies with raltitrexed ('Tomudex'). *Br J Cancer* 77 Suppl 2, 15-21.

CVITTKOVIC E, BEKRADDA M (1999) Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol* 26, 647-662.

DAVIES NM, SPAVEN JR, CHAMBERS CR (1992) Comprehensive clinical pharmacy documentation in an out-patient cancer facility. *Can J Hosp Pharm* 45, 107-111.

DE GRAMNONT A, VIGNOUD J, TOURNIGAND, et al (1997) Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 33, 214-219.

DEININGER MW, GOLDMAN JM, MELO JV (2000) The molecular biology of chronic myeloid leukemia. *Blood* 96, 3343-3356.

DIEHL V, FRANKLIN J, PFREUNDSCHUH, et al (2003) German Hodgkin's Lymphoma Study Group: Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 348, 2386-2395.

DILLMAN RO, RENDÓN J, SEAGREN SL, et al (1996) Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 88, 1210-1215.

DOLL R, PETO R (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 66, 1191-1308.

EARLE CC, TSAI JS, GELBER RD, et al (2001) Effectiveness of chemotherapy for advanced lung cancer in the elderly: instrumental variable and propensity analysis. *J Clin Oncol* 19, 1064-1070.

EARLY BREAST CANCER TRIALIST, COLLABORATIVE GROUP (1998) *Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials*. *Lancet* 351, 1451-1467.

EARLY BREAST CANCER TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (2000) Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer. *Lancet* 355, 1757-1770.

ENZINGER PC, ILSON DH, KELSEN DP (1999) Chemotherapy in esophageal cancer. *Semin Oncol* 26, 12-20.

FENAUX P, CHASTANG C, CHEVRET S, et al (1999) A randomized comparison of all transretinoic acid (ATRA) followed by chemotherapy and ATRA plus chemotherapy and the role of maintenance therapy in newly diagnosed acute promyelocytic leukemia. The European APL Group. *Blood* 94, 1192-1200.

FENOGLIO-PREISER CM, NOFFSINGER AE, BELLI J, et al (1996) Pathologic and phenotypic features of gastric cancer. *Semin Oncol* 23, 292-306.

FERMÉ C, MOUNIER N, DIVINÉ M, et al (2002) Intensive salvage therapy with high-dose chemotherapy for patients with advanced Hodgkin's disease in relapse or failure after initial chemotherapy: results of the Groupe d'Etudes des Lymphomes de l'Adulte H89 Trial. *J Clin Oncol* 20: 467-475.

FONSECA R, HARTMANN LC, PETERSEN IA, et al (1997) Ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann Intern Med* 127, 1013-1022.

FORMAN JD, ORDER SE, ZINREICH ES, et al (1986) Carcinoma of the prostate in the elderly: the therapeutic ratio of definitive radiotherapy. *J Urol* 136, 1238-1241.

FRANCÉS M C, VILLANÚA MP (1993) Regulación sobre la manipulación de medicamentos citotóxicos en la Comunidad de Madrid. *Offarm* 12, 54-59.

GAIL MH, BRINTON LA, BYAR DP, et al (1989) Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 81, 1879-1886.

GIACCHETTI S, PERPOINT B, ZIDANI R, et al (2000) Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18, 136-147.

GILL PS, WERNZ J, SCADDEN DT, et al (1996) Randomized phase III trial of liposomal daunorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine in AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 14, 2353-2364.

GLIMELIUS B, HOFFMAN K, HAGLUND U, et al (1995) Costs-effectiveness of palliative chemotherapy in advanced gastrointestinal cancer. *Ann Oncol* 6, 267-274.

GRATWOHL A, HERMANS J (1996) Allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. Working Party Chronic Leukemia of the European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant* 17 Supp 13, S7-9.

GREAVES M (2002) Cancer causation: the Darwinian downside of past success?. *Lancet Oncol* 3, 244-251.

GREENBERG PA, HORTOBAGYI GN, SMITH TL, et al (1996) Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 14, 2197-2205.

GREENLEE RT, MURRAY T, BOLDEN S, et al (2000) Cancer statistics, 2000. *Cancer J Clin* 50, 7-33.

GRIER HE, KRAILO MD, TARBELL NJ, et al (2003) Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 348, 694-701.

GROUPE D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DU CARCINOMA HÉPATOCELLULAIRE (1995) A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 332, 1256-1261.

HARRIS NL, JAFFE ES, ARMITAGE JO, et al (1999) Lymphoma classification: from R.E.A.L. to W.H.O. and beyond. *Cancer Principles and Practice of Oncology Updates* 13, 1-14.

HEHLMANN R, HEIMPEL H, HASFORD, et al (1993) Randomized comparison of busulfan and hydroxyurea in chronic myelogenous leukemia: prolongation of survival by hydroxyurea. The German CML Study Group. *Blood* 82, 398-407.

HERR HW, SCHWALB DM, ZHANG ZF, et al (1995) Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy prevents tumor progression and death from superficial bladder cancer: ten-year follow-up of a prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 13, 1404-1408.

HERR HW, WARTINGER DD, FAIR WR, et al (1992) Bacillus Calmette-Guerin therapy for superficial bladder cancer: a 10-year followup. *J Urol* 147, 1020-1023.

HUDES GR, GREENBERG R, KRIGEL RL, et al (1992) Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 10, 1754-1764.

HUNCHAREK M, KUPELNICK B (2002) Combined chemoradiation versus radiation therapy alone in locally advanced nasopharyngeal carcinoma: results of a meta-analysis of 1528 patients from six randomized trials. *Am J Clin Oncol* 25, 219-223.

INTERNATIONAL MULTICENTRE POOLED ANALYSIS OF COLON CANCER TRIALS (IMPACT) INVESTIGATORS (1995) Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 345, 939-944.

JICK SS, WALKER AM, JICK H (1993) Estrogens, progesterone, and endometrial cancer. *Epidemiology* 4, 20-24.

JOHNSON BE, BRIDGES JD, SOBCZECK M, et al (1996) Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide/cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol* 14, 806-813.

JOHNSON BE, GRAYSON J, MAKUCH RW, et al (1990) Ten-year survival of patients with small-cell lung cancer treated with combination chemotherapy with or without irradiation. *J Clin Oncol* 8, 396-401.

JULIUSSON G, CELSING F, TURESSON I, et al (2000) Frequent good partial remissions from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. *Br J Haematol* 109, 89-96.

KANTARJIAN H, SAWYERS C, HOCHHAUS A, et al (2002) The International STI CML Study Group: Hematologic and cytogenetic responses to imatinib mesylate in chronic myelogenous leukemia. *N Engl J Med* 346, 645-652.

KANTARJIAN HM, SMITH TL, MCCREDIE KB, et al (1985) Chronic myelogenous leukemia: a multivariate analysis of the associations of patient characteristics and therapy with survival. *Blood* 66, 1326-1335.

KANTARJIAN HM, SMITH TL, O'BRIEN S, et al (1995) Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. The Leukemia Service. *Ann Intern Med* 122, 254-261.

KEATING MJ, FLINN I, JAIN V, et al (2002) Therapeutic role of alemtuzumab (Campath-1H) in patients who have failed fludarabine: results of a large international study. *Blood* 99, 3554-3561.

KEYS HM, BUNDY BN, STEHMAN FB, et al (1999) Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. *N Engl J Med* 340, 1154-1161.

KIRKWOOD JM, STRAWDERMAN MH, ERNSTOFF MS, et al (1996) Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 14, 7-17.

KRAMER BS, BROWN ML, PROROK PC, et al (1993) Prostate cancer screening: what we know and what we need to know. *Ann Intern Med* 119, 914-923.

KUDELKA AP, TRESUKOSOL D, EDWARDS CL, et al (1996) Phase II study of intravenous Topotecan as a 5-day infusion for refractory epithelial ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 14, 1552-1557.

LAGERGREN J, BERGSTRÖM R, LINDGREN A, et al (1999) Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 340, 825-831.

LENHOFF S, HJORTH M, HOLMBERG E, et al (2000) Nordic Myeloma Study Group. Impact on survival of high-dose therapy with autologous stem cell support in patients younger than 60 years with newly diagnosed multiple myeloma: a population-based study. *Blood* 95, 7-11.

LENTZ SS (1994) Advanced and recurrent endometrial carcinoma: hormonal therapy. *Semin Oncol* 21, 100-106.

LIVRAGHI T, BENEDINI V, LAZZARONI S, et al (1998) Long term results of single session percutaneous ethanol injection in patients with large hepatocellular carcinoma. *Cancer* 83, 48-57.

LURAIN JR (1990) Gestational trophoblastic tumors. *Semin Surg Oncol* 6, 347-353.

MACDONALD DR (2000) Temozolomide and treatment of malignant glioma. *Clin Cancer Res* 6, 2585-2597.

MACDONALD JS, SCHEIN PS, WOOLLEY PV, et al (1980) 5-Fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med* 93, 533-536.

MACMANUS MP, HOPPE RT (1996) Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 14, 1282-1290.

MACNAB JC, WALKINSHAW SA, CORDINER JW, et al (1986) Human papillomavirus in clinically and histologically normal tissue of patients with genital cancer. *N Engl J Med* 315, 1052-1058.

MALMSTRÖM PU, WIJKSTRÖM H, LUNDHOLM C, et al (1999) 5-year followup of a randomized prospective study comparing mitomycin C and bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. Swedish-Norwegian Bladder Cancer Study Group. *J Urol* 161, 1124-1427.

MAYER RJ, DAVIS RB, SCHIFFER CA, et al (1994) Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 331, 896-903.

MCGUIRE WP, HOSKINS WJ, BRADY MF, et al (1996) Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334, 1-6.

MCLAUGHLIN P, GRILLO-LÓPEZ AJ, LINK BK, et al (1998) Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol* 16, 2825-2833.

MCLAUGHLIN P, HAGEMEISTER FB, ROMAGUERA JE, et al (1996) Fludarabine, mitoxantrone, and dexamethasone: an effective new regimen for indolent lymphoma. *J Clin Oncol* 14, 1262-1268.

MIKI Y, SWENSEN J, SHATTUCK-EIDENS D, et al (1994) A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266, 66-71.

MILLER TP, DAHLBERG S, CASSADY JR, et al (1998) Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 339, 21-26.

MILLIKAN RE (1999) Chemotherapy of advanced prostatic carcinoma. *Semin Oncol* 26, 185-191.

MISER JS, KINSELLA TJ, TRICHE TJ, et al (1987) Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 5, 1191-1198.

MOERTEL CG, FLEMING TR, MACDONALD JS, et al (1995) Fluorouracil plus levamisol as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 122, 321-326.

MOERTEL CG, FLEMING TR, MACDONALD JS, et al (1990) Levamisol plus fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322, 352-358.

MORRIS M, EIFEL PJ, LU J, et al (1999) Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. *N Engl J Med* 340, 1137-1143.

MUGGIA FM, BRALY PS, BRADY MF, et al (2000) Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 18, 106-115.

MUGGIA FM, HAINSWORTH JD, JEFFERS S, et al (1997) Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 15, 987-993.

MYELOMA TRIALISTS' COLLABORATIVE GROUP (1998) Combination chemotherapy versus melphalan plus prednisone as treatment for multiple myeloma: an overview of 6633 patients from 27 randomized trials. *J Clin Oncol* 16, 3832-3842.

NIH CONSENSUS CONFERENCE (1990) Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 264, 1444-1450.

NON-SMALL CELL LUNG CANCER COLLABORATIVE GROUP (1995) Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 311, 899-909.

O'CONNELL M, MAILLIARD J, KAHN MJ, et al (1997) Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 15, 246-250.

PARMAR H, EDWARDS L, PHILLIPS RH, et al (1987) Orchiectomy versus long-acting D-Trp-6-LHRH in advanced prostatic cancer. *Br J Urol* 56, 248-254.

PEGRAM MD, PAULETTI G, SLAMON DJ (1998) HER-2/neu as a predictive marker of response to breast cancer therapy. *Breast Cancer Res Treat* 52, 65-77.

PEREZ EA (1999) Current management of metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 26, 4 Suppl 12, 1-10.

PETERS WA, LIU PY, BARRETT RJ, et al (2000) Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 18, 1606-1613.

PETRYLAK DP, MACARTHUR RB, O'CONNOR J, et al (1999) Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 17, 958-967.

PROVISOR AJ, ETTINGER LJ, NACHMAN JB, et al (1997) Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 15, 76-84.

RAGDE H, BLASKO JC, GRIMM PD, et al (1997) Interstitial iodine-125 radiation without adjuvant therapy in the treatment of clinically localized prostate carcinoma. *Cancer* 80, 442-53.

RAI KR, PETERSON BL, APPELBAUM FR, et al (2000) Fludarabine compared with chlorambucil as primary therapy for chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 343, 1750-1757.

REDMAN BG, SMITH DC, FLAHERTY L, et al (1998) Phase II trial of paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 16, 1844-1848.

RICHARDSON PG, BARLOGIE B, BERENSON J, et al (2003) A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Engl J Med* 348, 2609-2617.

ROSE PG, BUNDY BN, WATKINS EB, et al (1999) Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 340, 1144-1153.

ROTH BJ, JOHNSON DH, EINHORN LH, et al (1992) Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Eastern Cooperative Oncology group. *J Clin Oncol* 10, 282-291.

ROUGIER P, VAN CUTSEM E, BAJETTA E, et al (1998) Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 352, 1407-1412.

ROZMAN C, MONTSERRAT E (1995) Chronic lymphocytic leukemia. *N Engl J Med* 333, 1052-1057,

RUCKLE HC, KLEE GG, OESTERLING JE (1999) Prostate-specific antigen: concepts for staging prostate cancer and monitoring response to therapy. *Mayo Clin Proc* 69, 69-79.

SANDLER AB, NEMUNAITIS J, DENHAM C, et al (2000) Phase III trial of gemcitabine plus cisplatin versus cisplatin alone in patients with locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 18, 122-130.

SANTORO A, TURSZ T, MOURIDSEN H, et al (1995) Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 13, 1537-1545.

SAUSE WT, SCOTT C, TAYLOR S, et al (1995) Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced unresectable non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87, 198-205.

SCHEIMAN JM, CUTLER AF (1999) Helicobacter pylori and gastric cancer. *Am J Med* 106, 222-226.

SCHEITHAUER W, ROSEN H, KORNEK MJ, et al (1993) Randomized comparison of combination chemotherapy plus supportive care with metastatic colorectal cancer. *Br Med J* 306, 752-755.

SELBY PJ, MCELWAIN TJ, NANDI AC, et al (1987) Multiple myeloma treated with high dose intravenous melphalan. *Br J Haematol* 66, 55-62.

SHINOHARA K, CONNOLLY JA, PRESTI JC, et al (1996) Cryosurgical treatment of localized prostate cancer (stages T1 to T4): preliminary results. *J Urol* 156, 115-120.

SMIT EF, FOKKEMA E, BIESMA B, et al (1998) A phase II study of paclitaxel in heavily pretreated patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 77, 347-351.

SOIGNET SL, FRANKEL SR, DOUER D, et al (2001) United States multicenter study of arsenic trioxide in relapsed acute promyelocytic leukemia. *J Clin Oncol* 19, 3852-3860.

SOLAL-CÉLIGNY P, BRICE P, BROUSSE N, et al (1996) Phase II trial of fludarabine monophosphate as first-line treatment in patients with advanced follicular lymphoma: a multicenter study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin Oncol* 14, 514-519.

SOPER JT, EVANS AC, CLARKE-PEARSON DL, et al (1994) Alternating weekly chemotherapy with etoposide-methotrexate-dactinomycin/cyclophosphamide-vincristine for high-risk gestational trophoblastic disease. *Obstet Gynecol* 83, 113-117.

SPITZ MR (1994) Epidemiology and risk factors for head and neck cancer. *Semin Oncol* 21, 281-288.

STADTMAUER EA, O'NEILL A, GOLDSTEIN LJ, et al (2000) Conventional-dose chemotherapy compared with high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem-cell transplantation for metastatic breast cancer. Philadelphia Bone Marrow Transplant Group. *N Engl J Med* 342, 1069-1076.

STEINBERG SM, BARKIN JS, KAPLAN RS, et al (1986) Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 57, 1866-1870.

STEWART LA, PIGNON JP (1995) Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group Chemotherapy in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomized clinical trials. *Br Med J* 311, 899-909.

STORNIOLO AM, ENAS NH, BROWN CA, et al (1999) An investigational new drug treatment program for patients with gemcitabine: results for over 3000 patients with pancreatic carcinoma. *Cancer* 85, 1261-1268.

SWERDLOW AJ, DOUGLAS AJ, HUDSON GV, et al (1992) Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National lymphoma investigation. *BMJ* 304, 1137-1143.

TAGGER A, DONATO F, RIBERO ML, et al (1999) Case-control study on hepatitis C virus (HCV) as a risk factor for hepatocellular carcinoma: the role of HCV genotypes and the synergism with hepatitis B virus and alcohol. Brescia HCC Study. *Int J Cancer* 81, 695-699.

THE BREAST CANCER LINKAGE CONSORTIUM (1999) Cancer risks in BRCA2 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 91, 1310-1316.

THOMAS GM (1990) Improved treatment for cervical cancer-concurrent chemotherapy and radiotherapy. *N Engl J Med* 340, 1198-1200.

UENO NT, BUZDAR AU, SINGLETARY SE, et al (1997) Combined-modality treatment of inflammatory breast carcinoma: twenty years of experience at M.D. Anderson Cancer Center. *Cancer Chemother Pharmacol* 40, 311-329.

URBA WJ, LONGO DL (1992) Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 326, 678-687.

VOGELZANG NJ, STADLER WM (1999) Gemcitabine and other new chemotherapeutic agents for the treatment of metastatic bladder cancer. *Urology* 53, 243-250.

VOGLER WR, VELEZ-GARCIA E, WEINER RS, et al (1992) A phase III trial comparing idarubicin and daunorubicin in combination with cytarabine in acute myelogenous leukemia: a Southeastern Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 10, 1103-1111.

WEBER D, RANKIN K, GAVINO M, et al (2003) Thalidomide alone or with dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 21, 16-19.

WHITNEY CW, SAUSE W, BUNDY BN, et al (1999) Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy in stage IIB-IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph nodes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 17, 1339-1348.

WHITTINGTON R, SOLIN L, MOHIUDDIN M, et al (1984) Multimodality therapy of localized unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Cancer* 54, 1991-1998.

WILLIAMS CD, HARRISON CN, LISTER TA, et al (2001) High-dose therapy and autologous stem-cell support for chemosensitive transformed low-grade follicular non-Hodgkin's lymphoma: a case-matched study from the European Bone Marrow Transplant Registry. *J Clin Oncol* 19, 727-735.

WILLIAMS SD, BIRCH R, EINHORN LH, et al (1987) Treatment of disseminated germ-cell tumors with cisplatin, bleomycin, and either vinblastine or etoposide. *N Eng J Med* 316, 1435-1440.

WINGO PA, RIES LAG, GIOVINO GA, et al (1999) Annual report to the nation on the status of cancer 1973-1996 with a special section on lung cancer and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst* 91, 675-690.

WOLMARK N, ROCKETTE H, MAMOUNAS E, et al (1999) Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisol, and fluorouracil, leucovorin, and levamisol in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 17, 3553-3559.

YAHALOM J, RYU J, STRAUS DJ, et al (1991) Impact of adjuvant radiation on the patterns and rate of relapse in advanced-stage Hodgkin's disease treated with alternating chemotherapy combinations. *J Clin Oncol* 9, 2193-2201.

YANG JC, CHANG AE, BAKER AR, et al (1998) Randomized prospective study of the benefit of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcomas of the extremity. *J Clin Oncol* 16, 197-203.

ZIEL HK, FINKLE WD (1975) Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 293, 1167-1170.

ZINCKE H, BERGSTRALH EJ, BLUTE ML, et al (1994) Radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer: long-term results of 1143 patients from a single institution. *J Clin Oncol* 12, 2254-2263.

## X.- ANEXO

X.1.- EVOLUCIÓN DE LA POBLACIÓN DE DERECHO EN LOS DISTRITOS  
DE CENTRO Y ARGANZUELA DEL MUNICIPIO DE MADRID (1986-2003).

DISTRITO	EVOLUCIÓN POBLACIÓN DE DERECHO												
	1/4/86	1/3/91	1/1/94	1/1/95	1/5/96	1/1/98	1/1/99	1/1/00	1/1/01	1/1/02	1/7/02	1/1/03	1/7/03
CENTRO	143.677	136.125	140.186	139.010	122.615	125.140	126.061	127.447	133.809	139.431	143.790	146.443	150.347
(50-64 años)	(29.888)	(24.531)			(20.045)				(19.997)	(20.064)		(20.443)	
(≥65 años)	(34.963)	(32.765)	n.d.	n.d.	(30.722)	n.d.	n.d.	n.d.	(29.695)	(28.819)	n.d.	(27.604)	n.d.
(extranjeros)	(4.969)	(7.930)	n.d.	n.d.	(6.569)	n.d.	(9.653)	(10.311)	(20.079)	(28.172)	(32.286)	(35.616)	(39.414)
ARGANZUELA	119.398	116.718	118.555	118.774	114.700	119.514	122.385	123.743	130.829	137.022	140.171	143.867	146.044
(50-64 años)	(22.662)	(20.411)			(18.838)				(20.280)	(20.961)		(21.904)	
(≥65 años)	(20.411)	(21.944)	n.d.	n.d.	(23.077)	n.d.	n.d.	n.d.	(25.028)	(25.177)	n.d.	(25.297)	n.d.
(extranjeros)	(2.749)	(2.484)	n.d.	n.d.	(2.475)	n.d.	(4.020)	(4.651)	(11.315)	(16.291)	(18.434)	(20.348)	(22.283)
TOTAL	263.075	252.843	258.741	257.784	237.315	244.654	248.446	251.190	264.638	276.453	283.961	290.310	296.391
(50-64 años)	(52.550)	(44.942)			(38.883)				(40.277)	(41.025)		42.347)	
(≥65 años)	(55.374)	(54.709)	n.d.	n.d.	(53.799)	n.d.	n.d.	n.d.	(54.723)	(53.996)	n.d.	(52.901)	n.d.
(extranjeros)	(7.718)	(10.414)	n.d.	n.d.	(9.044)	n.d.	(13.673)	(14.962)	(31.394)	(44.463)	(50.720)	(55.964)	(61.697)

n.d.= datos no disponibles

#### FUENTES

1. Padrón de 1986 de la Comunidad de Madrid. Tomo III: Migraciones.
2. La población de Madrid en 1986. Tomo1: Total Municipal. Ayuntamiento de Madrid.
3. Censos de población y vivienda de 1991 de la Comunidad de Madrid. Tomo 1: Características demográficas básicas y fecundidad de la población.
4. Anuario Estadístico 1992. Ayuntamiento de Madrid.
5. Resultados provisionales detallados del padrón municipal de habitantes y estadística de población de la Comunidad de Madrid. 1996
6. Estadística de Población de la Comunidad de Madrid 1996. Tomo 1.
7. Departamento de Estadística del Ayuntamiento de Madrid. Recuentos provisionales de población referidos a: 1 de enero de 1999, 1 de enero de 2000, 1 de enero de 2001, 1 de enero de 2002 y 1 de enero de 2003
8. Departamento de Estadística del Ayuntamiento de Madrid. Anuario estadístico 2001, Anuario estadístico 2002, Población por distritos y barrios según nacionalidad a 1 de julio de 2002 y 2003.
9. Padrón municipal de habitantes a 1 de julio de 2003. Ayuntamiento de Madrid
10. <http://www.munimadrid.es/principal/ciudad/cifras/población>
11. <http://www.madrid.org/iestadis>

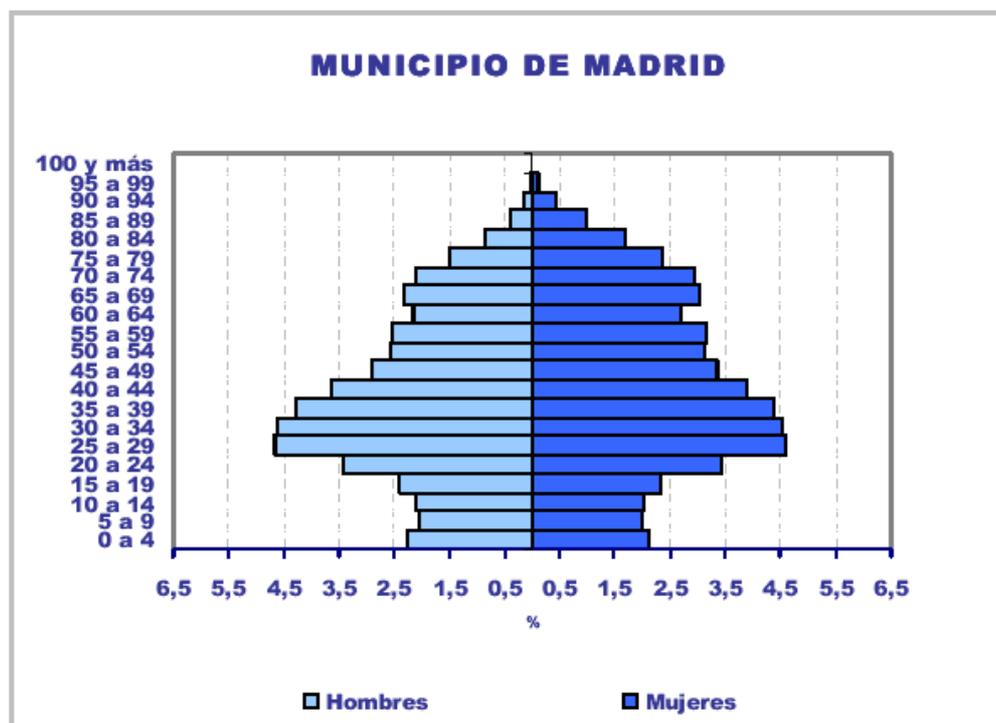
## X.2.- PIRÁMIDE POBLACIÓN DEL MUNICIPIO DE MADRID (2003).

### MUNICIPIO DE MADRID

Población clasificada por sexo y edad  
Padrón Municipal de Habitantes revisado a 1 de enero de 2003

Edad	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
<b>Total</b>	<b>3.124.892</b>	<b>1.465.486</b>	<b>1.659.406</b>	<b>100,00</b>	<b>46,90</b>	<b>53,10</b>
0 - 4	136.637	70.175	66.462	4,37	2,25	2,13
5 - 9	125.570	64.197	61.373	4,02	2,05	1,96
10 - 14	128.552	65.768	62.784	4,11	2,10	2,01
15 - 19	146.995	74.601	72.394	4,70	2,39	2,32
20 - 24	214.396	106.908	107.488	6,86	3,42	3,44
25 - 29	289.102	145.249	143.853	9,25	4,65	4,60
30 - 34	285.939	144.121	141.818	9,15	4,61	4,54
35 - 39	269.786	133.168	136.618	8,63	4,26	4,37
40 - 44	234.679	113.341	121.338	7,51	3,63	3,88
45 - 49	195.424	90.898	104.526	6,25	2,91	3,34
50 - 54	178.094	80.726	97.368	5,70	2,58	3,12
55 - 59	176.922	79.065	97.857	5,66	2,53	3,13
60 - 64	151.563	67.629	83.934	4,85	2,16	2,69
65 - 69	167.081	72.612	94.469	5,35	2,32	3,02
70 - 74	157.964	66.263	91.701	5,06	2,12	2,93
75 - 79	120.989	46.742	74.247	3,87	1,50	2,38
80 - 84	78.838	26.206	52.632	2,52	0,84	1,68
85 - 89	43.647	12.371	31.276	1,40	0,40	1,00
90 - 94	18.015	4.518	13.497	0,58	0,14	0,43
95 - 99	4.145	840	3.305	0,13	0,03	0,11
100 y más	554	88	466	0,02	0,00	0,01

FUENTE: Ayuntamiento de Madrid. Dirección de Estadística



## X.3.- PIRÁMIDE DE POBLACIÓN DEL DISTRITO CENTRO (2003).

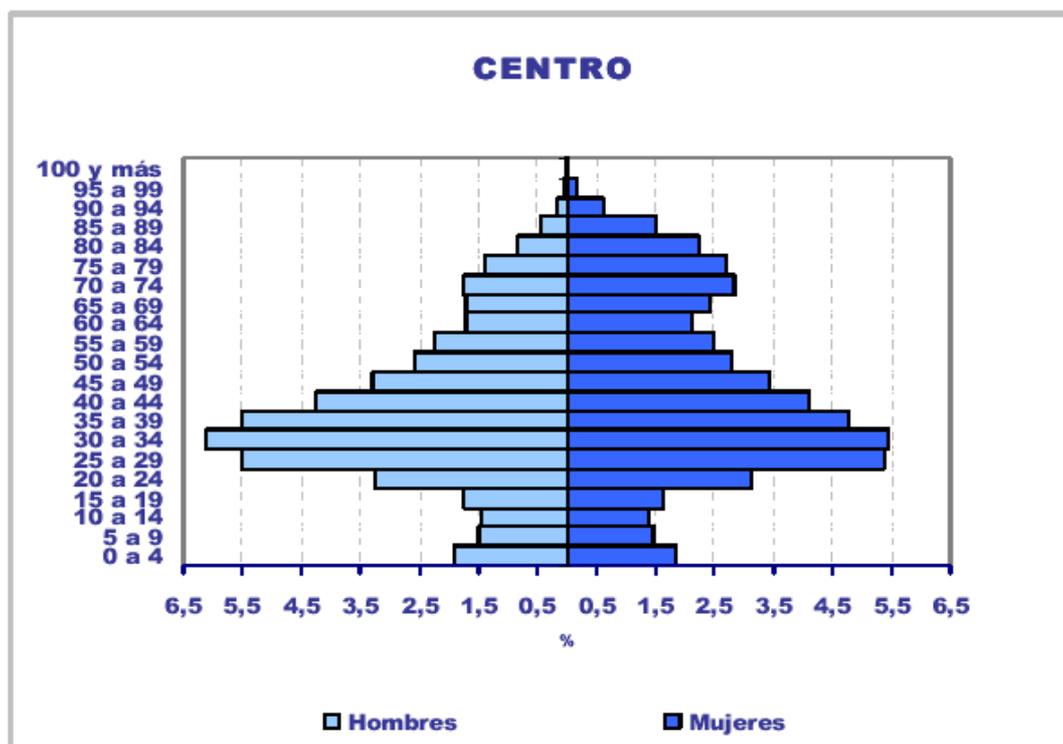
**DISTRITO: 01 CENTRO**

Población clasificada por sexo y edad

Padrón Municipal de Habitantes revisado a 1 de enero de 2003

Edad	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
<b>Total</b>	<b>146.443</b>	<b>69.439</b>	<b>77.004</b>	<b>100,00</b>	<b>47,42</b>	<b>52,58</b>
0 - 4	5.494	2.808	2.686	3,75	1,92	1,83
5 - 9	4.373	2.207	2.166	2,99	1,51	1,48
10 - 14	4.173	2.136	2.037	2,85	1,46	1,39
15 - 19	4.940	2.538	2.402	3,37	1,73	1,64
20 - 24	9.329	4.760	4.569	6,37	3,25	3,12
25 - 29	15.960	8.078	7.882	10,90	5,52	5,38
30 - 34	16.910	8.944	7.966	11,55	6,11	5,44
35 - 39	15.112	8.098	7.014	10,32	5,53	4,79
40 - 44	12.243	6.223	6.020	8,36	4,25	4,11
45 - 49	9.862	4.822	5.040	6,73	3,29	3,44
50 - 54	7.908	3.785	4.123	5,40	2,58	2,82
55 - 59	6.937	3.282	3.655	4,74	2,24	2,50
60 - 64	5.598	2.499	3.099	3,82	1,71	2,12
65 - 69	6.048	2.491	3.557	4,13	1,70	2,43
70 - 74	6.739	2.572	4.167	4,60	1,76	2,85
75 - 79	5.983	2.027	3.956	4,09	1,38	2,70
80 - 84	4.506	1.232	3.274	3,08	0,84	2,24
85 - 89	2.839	629	2.210	1,94	0,43	1,51
90 - 94	1.172	247	925	0,80	0,17	0,63
95 - 99	275	56	219	0,19	0,04	0,15
100 y más	42	5	37	0,03	0,00	0,03

FUENTE: Ayuntamiento de Madrid. Dirección de Estadística

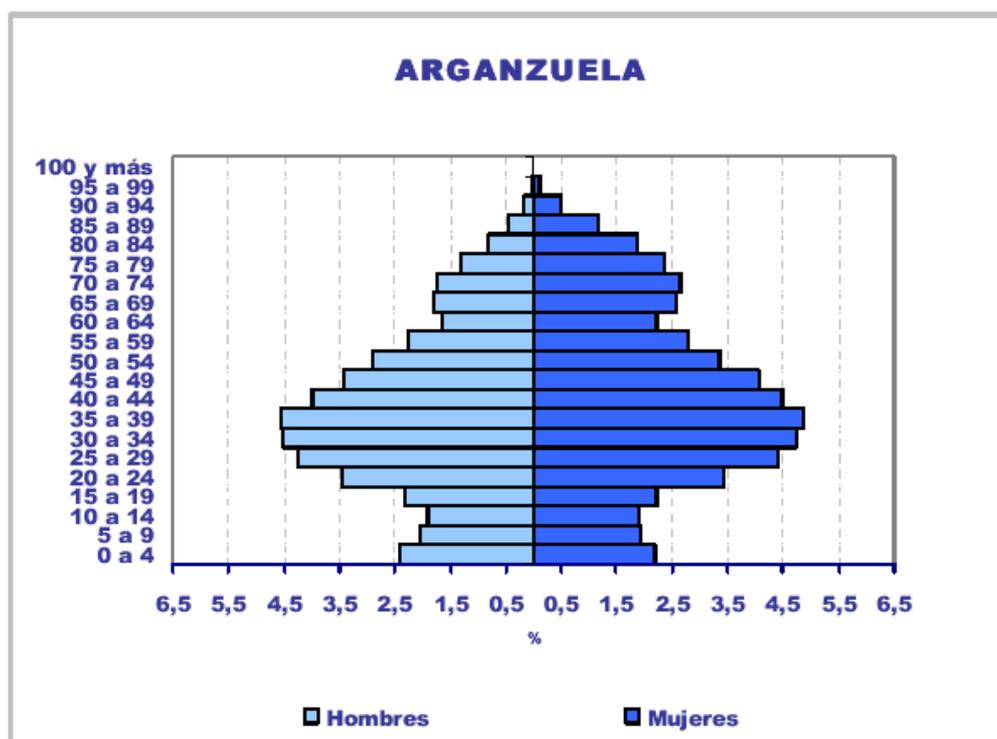


## X.4.- PIRÁMIDE DE POBLACIÓN DEL DISTRITO DE ARGANZUELA (2003).

**DISTRITO: 02 ARGANZUELA**  
 Población clasificada por sexo y edad  
 Padrón Municipal de Habitantes revisado a 1 de enero de 2003

Edad	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
<b>Total</b>	<b>143.867</b>	<b>66.270</b>	<b>77.597</b>	<b>100,00</b>	<b>46,06</b>	<b>53,94</b>
0 - 4	6.630	3.459	3.171	4,61	2,40	2,20
5 - 9	5.745	2.949	2.796	3,99	2,05	1,94
10 - 14	5.495	2.760	2.735	3,82	1,92	1,90
15 - 19	6.585	3.378	3.207	4,58	2,35	2,23
20 - 24	9.911	4.960	4.951	6,89	3,45	3,44
25 - 29	12.410	6.074	6.336	8,63	4,22	4,40
30 - 34	13.319	6.500	6.819	9,26	4,52	4,74
35 - 39	13.595	6.572	7.023	9,45	4,57	4,88
40 - 44	12.233	5.756	6.477	8,50	4,00	4,50
45 - 49	10.743	4.913	5.830	7,47	3,41	4,05
50 - 54	8.991	4.153	4.838	6,25	2,89	3,36
55 - 59	7.283	3.260	4.023	5,06	2,27	2,80
60 - 64	5.630	2.411	3.219	3,91	1,68	2,24
65 - 69	6.298	2.581	3.717	4,38	1,79	2,58
70 - 74	6.342	2.514	3.828	4,41	1,75	2,66
75 - 79	5.306	1.905	3.401	3,69	1,32	2,36
80 - 84	3.854	1.164	2.690	2,68	0,81	1,87
85 - 89	2.338	658	1.680	1,63	0,46	1,17
90 - 94	944	246	698	0,66	0,17	0,49
95 - 99	192	54	138	0,13	0,04	0,10
100 y más	23	3	20	0,02	0,00	0,01

FUENTE: Ayuntamiento de Madrid. Dirección de Estadística



## X.5.- GLOSARIO DE MEDICAMENTOS.

X.5.1.- ANTINEOPLÁSICOS Y AÑO DE AUTORIZACIÓN PARA LA  
COMERCIALIZACIÓN EN ESPAÑA.

ALDESLEUKINA/INTERLEUKINA-2 (Proleukin <sup>®</sup> )	1990
ALEMTUZUMAB (MabCampath <sup>®</sup> )	2001
AMSACRINA (Amsacrine <sup>®</sup> )	1988
BACILLUS CALMETTE-GUERIN (ImmuCyst <sup>®</sup> )	1994
BLEOMICINA (Bleomicina <sup>®</sup> )	1971
CAPECITABINA (Xeloda <sup>®</sup> )	2001
CARBOPLATINO (Paraplatin <sup>®</sup> )	1998
CARMUSTINA (Nitrourean <sup>®</sup> )	1995
CICLOFOSFAMIDA (Genoxal <sup>®</sup> )	1967
CISPLATINO (Placis <sup>®</sup> )	1981
CITARABINA (Citarabina <sup>®</sup> )	1971
CLADRIBINA (Leustatin <sup>®</sup> )	1997
DACARBAZINA (Dacarbacina <sup>®</sup> )	1981
DAUNORUBICINA LIPOSOMAL (Daunoxome <sup>®</sup> )	1998
DAUNORUBICINA/DAUNOMICINA (Daunoblastina <sup>®</sup> )	1968
DOCETAXEL (Taxotere <sup>®</sup> )	1996
DOXORUBICINA LIPOSOMAL (Caelyx <sup>®</sup> )	1996
DOXORUBICINA/ADRIAMICINA (Farmiblastina <sup>®</sup> )	1973
EPIRUBICINA (Farmorubicina <sup>®</sup> )	1986
ESTRAMUSTINA (Estracyt <sup>®</sup> )	1975
ETOPÓSIDO (Vepesid <sup>®</sup> )	1984
FLUDARABINA (Beneflur <sup>®</sup> )	1995
FLUDARABINA oral (Beneflur <sup>®</sup> )	2002
5-FLUOROURACILO (Fluorouracilo <sup>®</sup> )	1964
GEMCITABINA (Gemzar <sup>®</sup> )	1995
IDARRUBICINA (Zavedos <sup>®</sup> )	1994
IFOSFAMIDA (Tronoxal <sup>®</sup> )	1983
IMATINIB (Glivec <sup>®</sup> )	2001
IRINOTECÁN (Campto <sup>®</sup> )	1997
MELFALAN (Alkeran <sup>®</sup> )	1996
METOTREXATO (Metotrexate <sup>®</sup> )	1967
MITOMICINA-C (Mitomycin <sup>®</sup> )	1981
MITOXANTRONA (Novantrone <sup>®</sup> )	1998
OXALIPLATINO (Eloxatin <sup>®</sup> )	2000
PACLITAXEL (Taxol <sup>®</sup> )	1994
PENTOSTATINA (Nipent <sup>®</sup> )	1994
RALTITREXED (Tomudex <sup>®</sup> )	1997
RITUXIMAB (Mabthera <sup>®</sup> )	1998
TEMOZOLAMIDA oral (Temodal <sup>®</sup> )	1999
TENIPOSIDO (Vumon <sup>®</sup> )	1983
TIOTEPA (Oncotiotepa <sup>®</sup> )	1966
TOPOTECÁN (Hycamtin <sup>®</sup> )	1997
TRASTUZUMAB (Herceptin <sup>®</sup> )	2000

VINBLASTINA (Vinblastina <sup>®</sup> )	1962
VINCRISTINA (Vincrisul <sup>®</sup> )	1969
VINDESINA (Enison <sup>®</sup> )	1982
VINORELBINA (Navelbine <sup>®</sup> )	1993

#### X.5.2- ANTINEOPLÁSICOS IMPORTADOS.

Antineoplásicos autorizados para su importación del extranjero por el Ministerio de Sanidad y Consumo para cubrir lagunas terapéuticas en los tratamientos oncológicos por parte de los medicamentos comercializados en España.

ACTINOMICINA-D/DACTINOMICINA (Lyovac-Cosmegen<sup>®</sup>)  
AMSACRINA (Amsacrine<sup>®</sup>)  
L-ASPARRAGINASA (Erwinase<sup>®</sup>/Kidrolase<sup>®</sup>)  
MECLORETAMINA (Mustargen<sup>®</sup>).

#### FUENTES

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 25 años del panorama actual del medicamento. Panorama Actual del Medicamento 2002; 26(E):1-124.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bases de datos del medicamento. Disponible en URL:<http://www.portalfarma.com>