

Cáncer colorrectal

QUIMIOTERAPIA

MICROCIRUGÍA pág. 143

CIRUGÍA DEL MESORRECTO pág. 149

RADIOTERAPIA pág. 158

ESTHER CASADO,
RAMÓN SALAZAR
Y JOSEP TABERNERO
Servicio de Oncología Médica.
Hospital Universitari
Vall d'Hebron. Barcelona.
España.

Quimioterapia en el cáncer de colon no metastático

Puntos clave

El tratamiento adyuvante estándar para el cáncer colorrectal es la combinación de 5-fluorouracilo y leucovorín.

El tratamiento tiene una duración de entre 6 y 8 meses.

El beneficio en el estadio III es definitivo.

El beneficio en el estadio II no es concluyente.

La combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorín será un nuevo estándar.

En los últimos 15 años se han experimentado importantes mejoras en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado que han tenido una influencia sobre el tratamiento adyuvante. Desde la introducción del 5-fluorouracilo (5FU) en el tratamiento adyuvante hasta la actualidad se han sucedido una serie de ensayos clínicos aleatorizados que han determinado la generalización progresiva del tratamiento adyuvante. Los resultados del estudio MOSAIC presentados en ASCO el año 2003¹ representan la culminación de este período y, probablemente, el inicio de una nueva era en el tratamiento del cáncer colorrectal.

Una historia reciente

La historia de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon es relativamente joven. Un metaanálisis publicado en el año 1988, que recogía los resultados de 6.791 pacientes tratados dentro de estudios clínicos, no observó beneficio en los pacientes tratados con quimioterapia adyuvante con respecto a los tratados sólo con cirugía. Sin embargo, se observó un beneficio marginal no significativo en los pacientes tratados con esquemas de quimioterapia que contenían 5FU². El primer estudio que demuestra un beneficio de la quimioterapia adyuvante con la combinación de 5FU y levamisol lo publicó el grupo de la Clínica Mayo el año 1989³. En 1990 estos resultados se validaron con la publicación del estudio del Intergroup 0035 con el mismo esquema terapéutico⁴. A raíz de esta publicación, dos organismos oficiales americanos, la FDA (Food and Drug Administration) y el NIH (National Institute of Health), recomendaron el tratamiento adyuvante con la combinación de 5FU y levamisol⁵ a todos los pacientes en estadio III y a los que se encontraban en estadio II con factores de riesgo. Pocos años después,

los resultados del NCCTG⁶ y del estudio IMPACT⁷ demostraron el beneficio del tratamiento adyuvante con 5FU en combinación con leucovorín (LV). Estudios posteriores corroboraron la superioridad de la combinación de 5FU con LV respecto a la combinación con levamisol⁶⁻¹² y se confirmó que la duración del tratamiento adyuvante podía limitarse a 6-8 meses^{6,8,13}. Como resultado de estos estudios se estableció el estándar de tratamiento postoperatorio en el cáncer de colon de alto riesgo con 5FU modulado con LV administrado en bolos en cualquiera de los esquemas de tratamiento validados en estudios de fase III, de los cuales los más usados son el esquema de la Clínica Mayo (6 meses) y el esquema de Roswell Park (8 meses)^{6,7}.

¿Quimioterapia en el estadio II?

Respecto al estadio II, el beneficio de la quimioterapia adyuvante no está claramente establecido. Los pacientes en estadio II tienen relativamente buen pronóstico tras la cirugía, con una tasa de supervivencia global a los 5 años de aproximadamente el 80%, según las series quirúrgicas¹⁴. Podría ocurrir que el beneficio potencial de la quimioterapia en relación con el riesgo absoluto fuera similar al del estadio III, pero al ser pacientes de mejor pronóstico el beneficio en términos relativo fuera menor y, por tanto, más difícil de demostrar estadísticamente. Por este motivo se han publicado diversos estudios (NASBP C-01 – C-04, IMPACT-2 e Intergroup) (tabla 1) que han agrupado varios ensayos clínicos con la intención de incrementar la muestra, pero con resultados contradictorios, probablemente por la heterogeneidad en cuanto a factores pronósticos y brazos de tratamiento experimental y control.

Tabla 1. Estudios de quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon realizados por Intergroup, NSABP e IMPACT

	N.º de pacientes	Estadio	Tratamiento	SLE a 5 años (%)	SG a 5 años (%)	Comentarios
INT-0035	929	III	Observación LEV x 12 m 5FU/LEV x 12 m	47 NS 63	55 NS 71	Supervivencia a 3 años. Disminuye recurrencia y mortalidad con 5FU/LEV
INT-0085	309	II alto riesgo III	Observación 5FU/LV x 6 m	58 74	63 74	Supervivencia a 5 años. LV a dosis bajas
INT-0089	3.759	II y III	5FU/LEV x 12 m 5FU/LV (Mayo) x 6 m 5FU/LV(NSABP) x 8 m 5FU/LEV/LV x 6 m	56 59 60 60	63 66 65 67	5-FU/LV/LEV mejor SLE y SG que 5FU/LEV
INT 0089-46-51	891	II alto riesgo y III	5FU/LEV x 6 m 5FU/LEV x 12 m 5FU/LV x 6 m 5FU/LEV/LV x 12 m	58 63 63 57	60 68 70 63	5-FU/LV/LEV x 6 mejor que 5FU/LEV x 6 m 6 m = 12 m
NSABP C01	1.116	II y III	Observación MOF x 80 sem BCG x 12 m	51 58 56	59 67 67	Primer estudio aleatorizado que mostró ventaja en adyuvancia, estadios II y III
NSABP C02	901	I, II y III	Observación 5FU infusión portal	60 69	70 78	Aunque la infusión portal ofreció mejoría en SLE y SG, el NSABP prefirió QT i.v. en estudios posteriores
NSABP C03	1.025	II y III	MOF x 12 m 5FU/LV x 12 m	54 66	66 76	Disminución 25% mortalidad y recidiva
NSABP C04	2.078	II y III	5FU/LEV x 12 m 5FU/LV x 12 m 5FU/LEV/LV x 12 m	60 65 64	70 74 73	La adición de LEV a 5FU/LV no aporta beneficio
NSABP C05	2.129	II y III	5FU/LV 5FU/LV/IFN	65 68	76 77	Sin diferencias significativas
IMPACT-1	1.493	II y III	Observación 5FU/LV x 6 m	62 71	78 83	Supervivencia a 3 años. Disminuye recidiva en III, pero no en II

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; 5FU: 5-fluorouracilo; LEV: levamisol; LV: leucovorín; MOF: semustina, vincristina y 5FU; IFN: Interferón; sem: semanas; m: meses; QT: quimioterapia; i.v.: intravenoso.

Lectura rápida



Hasta la actualidad, el tratamiento postoperatorio estándar en el cáncer de colon de alto riesgo es la administración en bolos de 5-fluorouracilo modulado con leucovorín. Los esquemas más utilizados son el esquema de la Clínica Mayo (6 meses) y el de Roswell Park (8 meses).



Basándose en el análisis retrospectivo de 4 estudios en adyuvancia en cáncer de colon, el NSABP¹⁵ propuso que la quimioterapia adyuvante ofrecía un beneficio similar, en cuanto a reducción de riesgo absoluto de recidiva y supervivencia, en los pacientes en estadios II y III de cáncer de colon, por lo que este grupo cooperativo norteamericano recomienda tratar a ambos grupos. Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con cautela dada la heterogeneidad de los grupos de tratamiento en los diferentes estudios, si bien es verdad que los criterios de elegibilidad fueron similares. En la tabla 2 se describen los esquemas de tratamiento de los 4 estudios NSABP¹⁶⁻¹⁹ utilizados para este análisis. Estos 4 estudios se analizaron conjuntamente, con la creación de 2 grupos comparativos; en el primer grupo se incluyó a los pacientes que recibían el tratamiento experimental de cada estudio y el segundo, a los pacientes que recibían el tratamiento control. Siguiendo esta metodología,

se analizaron los datos de 1.565 pacientes con cáncer de colon en estadio II y se observó una reducción en la recurrencia y la mortalidad a favor del tratamiento experimental. Sin embargo, la crítica a este análisis fue la ausencia de un grupo control de observación en todos los ensayos y que los tratamientos en cada uno de ellos eran muy dispares entre sí. Paralelamente, el estudio IMPACT-2²⁰, que analizó los datos de 5 ensayos que incluían a 1.006 pacientes en estadio II de cáncer de colon, concluyó que el tratamiento adyuvante en este estadio no aportaba beneficio, puesto que no demostró diferencias en la supervivencia global a 5 años (del 80% en el grupo control frente al 82% en el grupo de 5FU/LV; $p = 0,13$) ni en supervivencia libre de enfermedad (el 73 frente al 76%; $p = 0,137$). Un estudio aleatorizado holandés (NACCP) recientemente publicado²¹ ha demostrado beneficio en el tratamiento adyuvante en los estadios II. En este estudio se aleatorizó a 468 pacientes

con cáncer de colon en estadio II a recibir 12 meses de quimioterapia adyuvante con 5FU/levamisol frente a observación, y se demostró una reducción del 19% en la mortalidad de estos pacientes.

El estudio Intergroup⁸ definió unos criterios de alto riesgo dentro del estadio II (adhesión o invasión a órganos vecinos, perforación u obstrucción intestinal e implantes mesentéricos resecaados) y propuso tratar únicamente a estos pacientes. El consenso del NIH⁵ recomienda tratar a los pacientes en estadio II según unos factores de riesgo definidos: tumores T4 y tumores T3 con algún factor de mal pronóstico (CEA preoperatorio > 5; contenido ADN aneuploide; aumento del contenido en fase S; grado histológico III; presencia de células en anillo de sello o variante coloide, y delección 17p o 18q).

En resumen, el beneficio de la quimioterapia adyuvante en los estadios II no está claramente probado. Se debe tener en cuenta que se necesitan 4.700 pacientes para detectar una reducción en el riesgo absoluto del 4% a los 5 años²² y que hasta la fecha se ha aleatorizado a pocos pacientes para poder detectar un beneficio estadísticamente significativo. A pesar de esta incertidumbre, con los resultados de los estudios NSABP y NACCP, y con las reservas expuestas anteriormente, parece razo-

nable ofrecer a los pacientes con cáncer de colon en estadio II la posibilidad de realizar quimioterapia adyuvante.

Estrategias en pacientes de alto riesgo

En la actualidad se dispone de varios estudios que intentan demostrar el beneficio de nuevas estrategias de quimioterapia en los pacientes de alto riesgo (tabla 3). Algunos de estos estudios evalúan esquemas de tratamiento con menor toxicidad, como la administración de 5FU en infusión continua. Estos estudios se basan en los resultados obtenidos en la enfermedad avanzada que sugieren que la infusión continua de 5FU es superior a los regímenes en bolos, en términos de seguridad²³ y eficacia, a pesar de que sólo se observa un discreto incremento en la supervivencia global²⁴. También se han incorporado esquemas con fluoropirimidinas orales, con claras ventajas, como la comodidad de la posología y la menor toxicidad^{25,26}. Otros esquemas de administración de 5FU validados incluyen las infusiones prolongadas periódicas, habitualmente de 24 o 48 horas, con una frecuencia semanal o quincenal²⁷⁻³⁰ y mo-

Lectura rápida



En el estadio II, el beneficio de la quimioterapia adyuvante no está claramente establecido. Sin embargo, el Intergroup y el NIH recomiendan el tratamiento adyuvante en los pacientes con estadio II que tienen criterios de pronóstico adverso.

En la actualidad varios estudios aleatorizados intentan demostrar el beneficio de nuevas estrategias de quimioterapia en los pacientes de alto riesgo disminuyendo la toxicidad, aumentando la comodidad o aumentando la eficacia.

Los estudios que evalúan esquemas de tratamiento con menor toxicidad incluyen la administración de 5-fluorouracilo en infusión continua o de fluoropirimidinas por vía oral.



Tabla 2. NSABP: Supervivencia global a 5 años (%), según estadios II-III

		II	III	Total
C-01	MOF	75	59	67
	Sin tratamiento	72	50	60
	p	0,73	0,05	0,07
	OR	0,93	0,73	0,79
C-02	PVI	88	58	74
	Sin tratamiento	76	56	67
	p	0,005	0,81	0,08
	OR	0,5	0,92	0,74
C-03	5FU/LV	92	70	76
	MOF	84	59	66
	p	0,03	0,003	0,0008
	OR	0,51	0,72	0,67
C-04	5FU/LV	85	67	75
	5FU/LEV	81	63	70
	p	0,25	0,21	0,06
	OR	0,75	0,80	0,79

MOF: semustina, vincristina y 5FU; OR: odds ratio; PVI: infusión venosa portal; 5FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorín; LEV: levamisol.

Lectura rápida



Los estudios que evalúan nuevos esquemas terapéuticos incluyen la adición, a la combinación de 5-fluorouracilo y leucovorín, de fármacos que han demostrado gran actividad en la enfermedad avanzada, como el oxaliplatino o el irinotecán.

El estudio MOSAIC ha demostrado una mejoría en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad con la combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorín frente al esquema de 5-fluorouracilo y leucovorín, por lo que muy probablemente esta combinación se convertirá en el tratamiento adyuvante estándar en los próximos años.

En la actualidad se está explorando la adición de tratamientos biológicos (antiangiogénicos, inhibidores de EGFR, inhibidores de COX-2, etc.) para intentar mejorar los resultados obtenidos en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.



Tabla 3. Nuevos esquemas de tratamiento

	Procedencia/N	Tratamiento	Estado	Estadios
NSABP C-06	EE.UU.	5FU/LDLV 6 m	Cerrado	II y III
	1.452	UFT/LV 6 m		
X-ACT	Internacional	5FU/LDLV 6 m	Cerrado	III
	1.956	Capecitabina 6 m		
CALGB C89803	EE.UU.	5FU/LV + CPT-11 semanal 8 m	Cerrado	III
	1.263	5FU/HDLV 8 m		
PETACC 3	Europa	5FU/LV IC + CPT-11 6 m	Cerrado	II y III
	1.800	5FU/LV IC 6 m		
NSABP C-07	EE.UU.	5FU/LV semanal + oxaliplatino 8 m	Cerrado	II y III
	2.472	5FU/LV semanal 8 m		
MOSAIC	Europa	5FU/LV IC + oxaliplatino 6 m	Cerrado	II y III
	2.246	5FU/LV IC 6 m		

5FU: 5-fluorouracilo; LDLV: leucovorín a dosis bajas; UFT: uracilo-torafur; LV: leucovorín; CPT-11: irinotecán; HDLV: leucovorín a altas dosis; IC: infusión continua; m: meses.

dulados con LV. Uno de los esquemas de infusión prolongada más usados en Europa fue el desarrollado en Francia por el grupo GERCOR e incluye una infusión inicial de 2 horas de 200 mg/m² de LV seguida de un bolo de 400 mg/m² de 5FU y, a continuación, una infusión continua de 22 horas de 600 mg/m² de 5FU, los días 1 y 2, administrado cada 2 semanas (LV5FU2). La combinación LV5FU2 mostró un mejor perfil de seguridad y mayor tiempo a la progresión cuando se comparaba con el esquema de la Clínica Mayo en el tratamiento del cáncer de colon avanzado³⁰. Este mismo grupo evaluó esta estrategia en la situación de adyuvancia, comparando el esquema estándar, bolos de 5FU y dosis altas de LV (días 1-5) contra el esquema LV5FU2 en un estudio en fase III. Los resultados de este estudio no demostraron diferencias en eficacia, pero sí mejor tolerancia a favor del esquema LV5FU2³¹. Otros 2 estudios han demostrado la mejor tolerancia del 5FU administrado en infusión continua con respecto al esquema 5FU/LV en bolos^{29,30}. Teniendo en cuenta los resultados anteriormente expuestos, el esquema LV5FU2 se eligió como brazo control para el estudio MOSAIC, que ha explorado la adición de oxaliplatino a la quimioterapia basada en 5FU/LV, una estrategia que ha demostrado claro beneficio en la enfermedad avanzada³²⁻³⁵. El estudio MOSAIC¹ es el primero de estos nuevos estudios que ha demostrado una mejoría en cuanto a supervivencia libre de enfermedad frente a los esquemas de 5FU/LV. En este estudio se aleatorizó a un total de 2.246 pacientes, 2.219 de los cuales recibieron tratamiento. Con una me-

diana de seguimiento de 37 meses, se produjo más del 90% de los episodios esperados, con 234 y 288 recurrencias en los grupos de FOLFOX4 y 5FU/LV, respectivamente. Esto se ha traducido en un beneficio en la supervivencia libre de enfermedad a 3 años, en el análisis por intención de tratar, a favor de FOLFOX4 (el 78 frente al 73%). En relación con el análisis por subgrupos, los pacientes con estadio III consiguieron mayor beneficio y la controversia sobre el estadio II continúa aún sin resolverse. En la actualidad se está explorando la adición de tratamientos biológicos para intentar mejorar los resultados obtenidos en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon. El empleo de vacunas autólogas, fármacos antiangiogénicos e inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, así como la asociación con inhibidores de la COX-2, son ejemplos de estrategias en desarrollo.

Conclusiones

La evidencia actual confirma el papel de la quimioterapia adyuvante en los pacientes con cáncer de colon en estadio III y, hasta la actualidad, la combinación de 5FU/LV se considera la rama estándar para futuros ensayos clínicos. Se están investigando nuevos fármacos y regímenes en la situación de adyuvancia altamente eficaces en la enfermedad avanzada, y los resultados preliminares de estos ensayos son prometedores. La adición de oxaliplatino, que ha demostrado un claro beneficio en la enfermedad avanzada, ha demostrado una

mejoría en supervivencia libre de enfermedad a 3 años en el tratamiento adyuvante. En este sentido, los datos del estudio MOSAIC hacen prever que el esquema basado en oxaliplatino/5FU/LV FOLFOX-4 se aprobará como el futuro régimen estándar de tratamiento. En cuanto al estadio II, el beneficio de la quimioterapia adyuvante sigue siendo controvertido. El riesgo de recurrencia en estos casos es menor y los estudios realizados han sido heterogéneos y probablemente no han incluido la muestra necesaria de pacientes para demostrar un beneficio estadísticamente significativo, pero varios grupos de investigadores apoyan su indicación en espera de resultados de estudios más concluyentes. Por otro lado, la investigación continúa de manera imparable y es de esperar que la aportación de los nuevos tratamientos biológicos en los estudios que están en marcha o a punto de activarse mejoren los resultados obtenidos con la quimioterapia.

Bibliografía



- Importante ●● Muy importante
- Metaanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. ●● De Gramont A, Banzi M, Navarro M, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: results of the international randomized MOSAIC trial [abstract 1015]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:253.
2. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer. Why we still don't know? JAMA 1988;259:3571-8.
3. ● Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. J Clin Oncol 1989;7:1447-56.
4. ●● Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990;322:352-8.
5. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 1990;264:1444-50.
6. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn M, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. J Clin Oncol 1998;16:295-300.
7. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. Lancet 1995;345:939-44.
8. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of INT-0089 [abstract 982]. Proc Am Soc Clin Oncol 1998;16:256a.
9. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin, and levamisole 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;17:3553-9.
10. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. QUASAR Collaborative Group. Lancet 2000;355:1588-96.
11. Porschen R, Bermann A, Loffler T, et al. Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: results of the trial adjCCA-01. J Clin Oncol 2001;19:1787-94.
12. Staib L, Link KH, Beger HG. Toxicity and effects of adjuvant therapy in colon cancer: results of the German prospec-

13. tive, controlled randomized multicenter trial FOGT-1. J Gastrointest Surg 2001;5:275-81.
14. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. J Clin Oncol 1997;15:246-50.
15. Eisenberg B, Decosse JJ, Harford F, Michalek J. Carcinoma of the colon and rectum: the natural history reviewed in 1704 patients. Cancer 1982;49:1131-4.
16. Mamounas E, Wicand S, Wolmark N, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four national surgical adjuvant breast and bowel project adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). J Clin Oncol 1999;17:1349-55.
17. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. J Natl Cancer Inst 1998;80:30-6.
18. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL, et al. Adjuvant therapy of Dukes' A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-02. J Clin Oncol 1990;8:1466-75.
19. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. J Clin Oncol 1993;11:1879-87.
20. Wolmark N, Rockette H, Mamounas EP, et al. The relative efficacy of 5-FU + leucovorin (FU-LV), 5-FU + levamisole (FU-LEV), and 5-FU + leucovorin + levamisole (FU-LV-LEV) in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon [abstract 460]. Proc Am Soc Clin Oncol 1996;15:205a.
21. IMPACT Study Group. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. J Clin Oncol 1999;17:1356-63.
22. Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5-FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. Br J Cancer 2001;85:1437-43.
23. Buyse M, Piedbois P. Should Dukes' B patients receive adjuvant therapy? A statistical perspective. Semin Oncol 2001;28:20-4.
24. Meta-analysis Group in Cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. J Clin Oncol 1998;16:3537-41.
25. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 1998;16:301-8.
26. Liu G, Franssen E, Fitch M, Warner E. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. J Clin Oncol 1997;15:110-5.
27. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al. X-ACT Study Group. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. Ann Oncol 2003;14:1735-43.
28. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a French intergroup study. J Clin Oncol 1997;15:808-15.
29. ● André T, Colin P, Louvet C, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. J Clin Oncol 2003;21:2896-903.
30. Saini A, Cunningham D, Norman A, et al. Multicentre randomized trial of protracted venous infusion (PVI) 5 FU compared to 5 FU/folinic acid (5FU/FA) as adjuvant therapy for colorectal cancer [abstract 928]. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:240a.
31. Poplin E, Benedetti J, Estes N, et al. Phase III randomized trial of bolus 5-FU/leucovorin/levamisole versus 5-FU continuous infusion/levamisole as adjuvant therapy for high risk colon cancer (SWOG 9415/INT-0153) [abstract 931]. Proc Am Soc Clin Oncol 2000;19:240a.
32. Goldberg RM, Morton RF, Sargent DJ, et al. N9741: Oxaliplatin (oxal) or CPT-11 + 5-fluorouracil (5FU)/leucovorin (LV) or oxal + CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC): updated efficacy and quality of life (QOL) data from an Intergroup study [abstract 1009]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22:252.
33. 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;18:136-47.
34. De Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000;18:2938-47.
35. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. J Clin Oncol 2003;21:2059-69.
36. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al. Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary findings of an independent panel. J Clin Oncol 2001;19:3801-7.

Bibliografía recomendada

Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990;322:352-8.

Es el primer artículo que otorga un beneficio concluyente a la quimioterapia adyuvante tras la cirugía radical en el cáncer de colon. El beneficio significativo en la supervivencia global queda limitado a los pacientes en estadios III, mientras que en los estadios II el beneficio queda limitado a la supervivencia libre de enfermedad. Este estudio define los criterios de alto riesgo utilizados en el estadio II.

NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 1990;264:1444-50.

Primer documento de consenso acerca del tratamiento adyuvante en el cáncer de colon promovido por la FDA y el NIH. La aplicación de este documento ha permitido generalizar el tratamiento adyuvante en los pacientes intervenidos de cáncer de colon de alto riesgo.

Buyse M, Piedbois P. Should Dukes' B patients receive adjuvant therapy? A statistical perspective. Semin Oncol 2001;28:20-4.

Artículo que recoge una valoración crítica de los datos obtenidos en estudios clínicos acerca de la conveniencia de administrar quimioterapia adyuvante en los pacientes con cáncer de colon estadio II o B de Dukes.

André T, Boni C, Mounedj-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004;350:2343-51.

Los resultados del estudio MOSAIC abren un nuevo paradigma en el tratamiento adyuvante de los pacientes con cáncer de colon tratados con cirugía radical. Por primera vez, un esquema de quimioterapia con la combinación de oxaliplatino, 5-fluorouracilo y leucovorin ha demostrado superioridad a la quimioterapia basada en 5-fluorouracilo y leucovorin.