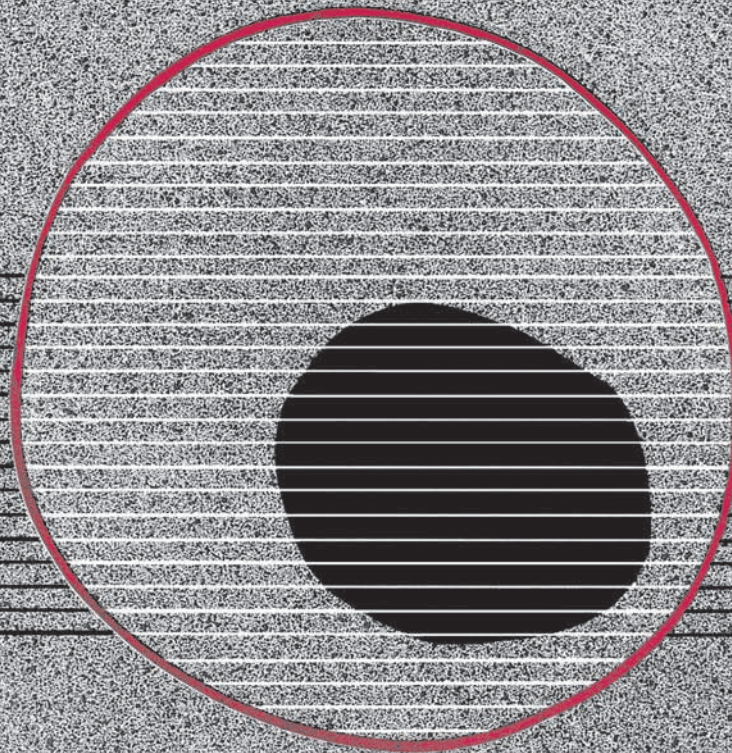


revisiones en

# CANCER

## CÁNCER COLORRECTAL (II)

VOL. 25, NÚM. 2, 2011





# ONCOLOGÍA RADIOTERÁPIA

principios, métodos, gestión  
y práctica clínica

Editor coordinador: Felipe A. Calvo

Coeditores: Albert Biete, Vicente Pedraza, Jordi Giralt, Manuel de las Heras



- Más de 100 autores
- Más de 1.500 páginas
- Múltiples imágenes
- 215 x 275 mm
- Encuadernación de lujo

310 €

Para pedidos envíe esta tarjeta a:



Castelló, 128, 1º  
Tel.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87  
28006 Madrid  
e-mail: pedidos@grupoaran.com  
www.grupoaran.com

Deseo recibir ..... ejemplares

Apellidos y nombre .....

Dirección .....

Población y provincia..... C. P. ....

Teléfono ..... Fax .....

e-mail.....

Especialidad.....

Centro de trabajo.....

Forma de pago:  Contra reembolso  Talón

revisiones en

# CANCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klasterky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2011. ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La Editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

REVISIONES EN CÁNCER se distribuye exclusivamente entre los profesionales de la Medicina.

Publicación bimestral.

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.

Depósito Legal: M-19548-1987.

ARÁN EDICIONES, S.L.

28006 MADRID - Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87

Departamento de Suscripciones: Telf. 91 782 00 34 - e-mail: suscripc@grupoaran.com

Departamento de Editorial: Telf. 91 782 00 35 - e-mail: edita@grupoaran.com

<http://www.grupoaran.com>



Asegúrese la recepción de la revista:

revisiones en

# CANCER

Tarifa suscripción anual (6 núms./año):

- |   |       |
|---|-------|
| <input type="checkbox"/> MIR y Estudiantes*:      | 50 €  |
| <input type="checkbox"/> Médicos Especialistas:   | 76 €  |
| <input type="checkbox"/> Organismos y Empresas:   | 121 € |
| <input type="checkbox"/> Extranjeros (zona Euro): | 296 € |
| <input type="checkbox"/> Resto de países:         | 402 € |

\*Los MIR y Estudiantes deberán adjuntar documento acreditativo

## BOLETÍN DE SUSCRIPCIÓN AÑO 2011

### DIRECCIÓN DE ENVÍO

Nombre y apellidos \_\_\_\_\_  
Dirección \_\_\_\_\_  
Tel. \_\_\_\_\_ E-mail: \_\_\_\_\_  
Población \_\_\_\_\_ Cod. Postal \_\_\_\_\_ Provin. \_\_\_\_\_  
Especialidad \_\_\_\_\_ Centro \_\_\_\_\_ Cargo \_\_\_\_\_

### SUSCRÍBANME A:

revisiones en

# CANCER

(6 núms./año)

- A través de mi cuenta bancaria (cumplimento autorización adjunta)
- Mediante talón n.º \_\_\_\_\_ que adjunto
- Contra reembolso

ORDEN DE PAGO POR DOMICILIACIÓN BANCARIA

revisiones en **CANCER**

BANCO/CAJA \_\_\_\_\_  
DIRECCIÓN \_\_\_\_\_ POBLACIÓN \_\_\_\_\_ C.P. \_\_\_\_\_  
TITULAR DE LA CUENTA \_\_\_\_\_  
CÓDIGO C/C.: BANCO     SUCURSAL     D.C.   N.º CUENTA

Ruego a ustedes se sirvan tomar nota de que, hasta nuevo aviso, deberán adeudar en mi cuenta con esa entidad el recibo o letra que anualmente y a mi nombre les sean presentados para su cobro por ARÁN EDICIONES, S.L.

Les saluda atentamente,

(Firma) \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_

DOCUMENTO PARA EL BANCO



Más información o envíos a:

Castelló, 128 - 28006 Madrid - Telf. 917 820 030 - Fax: 915 615 787  
e-mail: suscripc@grupoaran.com - www.grupoaran.com



revisiones en

---

# CANCER

## SUMARIO

**VOL. 25**

**NÚM. 2**

El Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD) E. Aranda	47
Tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio III A. M. Roldán Corrales, J. García González, M. Reboredo López, M. Valladares Ayerbes	53
Tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto S. Roselló, D. Roda, A. Pérez Fidalgo, A. Cervantes	62
Tratamiento médico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal A. Abad, L. Layos, C. Buges, A. Martínez, J. L. Manzano	73
Cáncer colorrectal en el anciano C. Grávalos, P. García-Alfonso, I. García-Escobar, D. Malón	78

revisiones en

---

# CANCER

## SUMMARY

**VOL. 25**

**No. 2**

The Group Treatment of Digestive Tumors (TTD) E. Aranda	47
Adjuvant treatment in stage III colon cancer A. M. Roldán Corrales, J. García González, M. Reboredo López, M. Valladares Ayerbes	53
Neoadjuvant treatment of rectal cancer S. Roselló, D. Roda, A. Pérez Fidalgo, A. Cervantes	62
Medical treatment of colorectal liver metastases A. Abad, L. Layos, C. Buges, A. Martínez, J. L. Manzano	73
Colorectal cancer in elderly patients C. Grávalos, P. García-Alfonso, I. García-Escobar, D. Malón	78



# El Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD)

E. ARANDA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

## RESUMEN

El Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (en anagrama TTD) es una Asociación científica independiente legalmente constituida. Nació en 1986 con la misión de constituirse en Grupo Cooperativo con el fin de investigar y desarrollar protocolos en la esfera de los tumores digestivos bajo la premisa, en un principio, de mejorar la calidad asistencial.

El Grupo TTD participa y desarrolla proyectos internacionales con otros Grupos Cooperativos de referencia, y a nivel nacional, promueve el trabajo conjunto con las especialidades relacionadas con el cáncer digestivo, con objeto de fomentar la aproximación multidisciplinar al estudio, prevención y tratamiento de los tumores digestivos.

Además de la labor investigadora, el Grupo TTD desarrolla una labor educativa y formativa con el apoyo a iniciativas que impulsen los conocimientos de esta especialidad y la organización de reuniones internacionales, con el objetivo de presentar y debatir los últimos avances en diagnóstico y tratamiento de los tumores digestivos, así como las líneas de futuro y de investigación.

Dentro de esta línea de trabajo, se incluye la elaboración de documentos consenso con el objetivo de establecer recomendaciones de tratamiento que sirva de referente a toda la comunidad médica implicada en el manejo de esta patología.

Entre las actividades desarrolladas durante estos 25 años cabe destacar algunos datos: 9.240 pacientes incluidos en estudios clínicos, 74 estudios realizados y en curso, 53 publicaciones en revistas, 124 comunicaciones a Congresos, 18 Simposios y 5 documentos consenso.

**PALABRAS CLAVE:** Tumores digestivos. Investigación independiente. Grupo cooperativo.

## ABSTRACT

*The Spanish Cooperative Group for Digestive Tumor Therapy (TTD, based on its initials in Spanish) is a legally-established independent scientific association. It was set up in 1986 with the aim of becoming a cooperative group to research and develop protocols in the field of gastrointestinal tumours, with the initial premise of improving quality of care.*

*The TTD Group undertakes and participates in international projects with other important cooperative groups, while at national level it fosters close collaboration with specialities that are related to gastrointestinal cancer in order to encourage a multidisciplinary approach to the study, prevention and treatment of gastrointestinal tumours.*

*As well as its research work, the TTD Group is also active in the field of education and training. It supports initiatives to promote knowledge about this speciality and organises international meetings to present and discuss the latest advances in the diagnosis and treatment of gastrointestinal tumours and future lines of research.*

*Its work includes drafting consensus documents to establish treatment recommendations that will serve as a reference for members of the medical community who are involved in managing this condition.*

*Among its activities over the last 25 years, it can boast 9,240 patients included in clinical studies, 74 studies conducted or in progress, 53 publications in journals, 124 conference papers, 18 symposiums and 5 consensus documents.*

**KEY WORDS:** *Gastrointestinal tumours. Independent research. Cooperative group.*

## INTRODUCCIÓN

La investigación clínica en nuestro país se encuentra en un momento de auge y el número de ensayos clínicos ha seguido una evolución creciente en los últimos años. Un porcentaje importante de estos ensayos son impulsados por investigadores y grupos cooperativos, y corresponden a proyectos de investigación clínica independiente, no promovida por los laboratorios farmacéuticos.

Este tipo de estudios son necesarios e importantes para el desarrollo de una investigación independiente de calidad, y el papel de los Grupos Cooperativos, organizados por áreas de conocimiento e interés común, es esencial.

En el mundo occidental, esta forma de trabajo ha sido no solo muy satisfactoria para los investigadores, sino altamente rentable para el desarrollo de protocolos que posteriormente han sido consolidados como estándares. Ejemplo de ello son los grandes grupos Norteamericanos y, en Europa, la EORTC. En nuestro país existe en la actualidad una importante red de Grupos Cooperativos con identidad propia y actividad nacional e internacional, lo que indica la necesidad para la oncología médica del trabajo en equipo.

Uno de los aspectos más importantes que ha aportado la Oncología en los últimos años al mundo científico ha sido la metodología del Ensayo Clínico que, sin lugar a dudas, ha constituido una herramienta fundamental en el avance terapéutico.

## EL GRUPO TTD

El Grupo TTD (Tratamiento de los Tumores Digestivos) es una Asociación científica independiente legalmente constituida. Nació en 1986 cuando un grupo de oncólogos médicos de diversos hospitales consideró que había llegado el momento de poner en marcha un grupo de trabajo orientado a los tumores digestivos, con la misión de constituirse en grupo cooperativo con el fin de investigar y desarrollar protocolos de actuación a nivel nacional en la esfera de los tumores digestivos bajo la premisa, en un principio, de mejorar la calidad asistencial. Inicialmente contaba con 15 hospitales que ya pusieron en marcha algunos protocolos y que, no sin grandes esfuerzos, consiguieron ser escuchados en foros internacionales. El impacto se hizo notar a todos los niveles y redundó en la consolidación del grupo.

Los objetivos que el Grupo TTD se marcó en sus inicios y que siguen vigentes hoy en día son:

- Desarrollo de protocolos de investigación clínica en la esfera de los tumores gastrointestinales.
- Implementar la calidad de la asistencia gracias a una mejor formación oncológica de sus miembros.
- Trabajar en el seno de un grupo cooperativo.
- Llevar a cabo publicaciones sobre los estudios realizados con el objetivo de tener un impacto internacional.

La organización se estructura bajo unos estatutos y para su funcionamiento se ha establecido un reglamento de trabajo.

## ESTRUCTURA DEL GRUPO TTD

Los órganos que rigen la vida de la Asociación son una Junta Directiva o Consejo Ejecutivo formado por un Presidente, Vicepresidente, Secretario, Tesorero y 10 Vocales (Tabla I) y una Asamblea General de socios o Consejo Científico.

TABLA I

## JUNTA DIRECTIVA GRUPO TTD

<i>Presidente:</i>	Dr. Enrique Aranda Aguilar
<i>Presidente honorífico:</i>	Dr. Eduardo Díaz-Rubio
<i>Vicepresidente:</i>	Dr. Albert Abad Esteve
<i>Secretario:</i>	Dr. Javier Sastre Valera
<i>Tesorero:</i>	Dr. Manuel Valladares Ayerbes
<i>Vocales:</i>	Dr. Antonio Antón Torres Dr. Manuel Benavides Orgaz Dr. Alfredo Carrato Mena Dr. Andrés Cervantes Ruipérez Dra. Encarnación González Flores Dra. Cristina Grávalos Castro Dr. Bartomeu Massutí Sureda Dr. Fernando Rivera Herrero Dr. Ramón Salazar Soler Dr. José M <sup>a</sup> Taberero Caturla

La Asamblea General de socios está constituida por oncólogos médicos y especialistas que desarrollan su actividad en otras disciplinas diferentes a la oncología médica (oncólogos radioterápicos, cirujanos, patólogos, biólogos moleculares, digestólogos, etc.) (Fig. 1). Actualmente, cuenta con la participación de 133 hospitales distribuidos a lo largo de todo el territorio nacional (Fig. 2), contando también con representación en países como Portugal, Chile, Brasil y Serbia, y está integrado por 259 socios.

Las diferentes actividades desarrolladas por la Asociación se coordinan desde la sede del Grupo, que cuenta con una amplia oficina dotada de una infraestructura propia y moderna, así como de personal cualificado. Esta estructura organizativa permite al Grupo emprender y desarrollar sus proyectos y actividades de una manera autónoma e independiente.

Entre otros asuntos, atiende diariamente numerosas consultas de los socios sobre las diferentes actividades que desarrolla la Asociación, coordina los diferentes ensayos clínicos promovidos por el Grupo y organiza anualmente el Simposio Internacional.

## ACTIVIDAD INVESTIGADORA

Entre las actividades desarrolladas, caben destacar los más de 9.200 pacientes incluidos en los 74 ensayos clínicos de ámbito nacional e internacional abarcando todas las fases (I, II, III, IV) y patologías (colon-recto, gástrico, esófago y páncreas) (Tablas II y III).



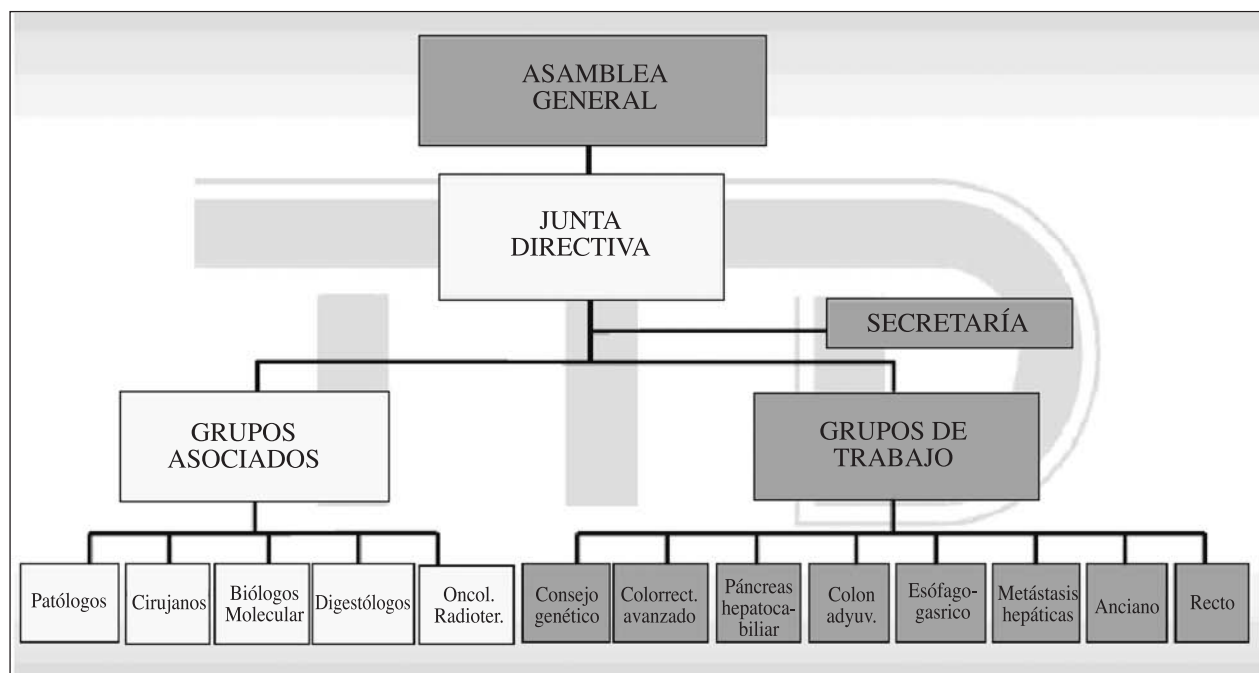


Fig. 1. Esquema del TTD.



Fig. 2. Centros participantes del TTD por CC.AA.

TABLA II

TIPOS DE ESTUDIOS, NÚMERO DE PROTOCOLOS Y NÚMERO DE CASOS (PERIODO 1986- 2010)

Fase	Nº estudios	Nº casos
Fase I	7	130
Fase II	47	3.144
Fase III	8	1.750
Fase IV	4	580
Adyuvante	7	3.305
Resec. MTS	1	331
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>9.240</b>

TABLA III

ESTUDIOS POR TUMORES (PERIODO 1986-2010)

Tumor	Nº estudios	Nº casos
Colon-recto		
– Avanzado	47	4.590
– Adyuvante	7	3.305
Gástrico	10	933
Esófago	2	103
Páncreas	7	279
Neuroendocrino	1	30
<b>Total</b>	<b>74</b>	<b>9.240</b>

Asimismo, el grupo participa y desarrolla proyectos internacionales con otros grupos cooperativos de referencia y, de hecho, pertenece a la denominada Liaison Office que sobre Tumores Digestivos tiene la EORTC. Igualmente, hay miembros del grupo que pertenecen al Comité de expertos de revisión de protocolos de la EORTC (Independent Data Monitoring Committee), así como al Comité Ejecutivo del PETACC (Pan-European Trials in Adjuvant Colon Cancer). La participación del grupo ha sido muy activa en los diferentes protocolos de tratamiento adyuvante del cáncer colon desarrollados hasta el momento: PETACC-1, 2, 3 y 8.

A nivel nacional, el Grupo TTD está promoviendo el trabajo conjunto con las especialidades relacionadas con el cáncer digestivo, con objeto de fomentar la aproximación multidisciplinar al estudio, prevención y tratamiento de los tumores digestivos. Se mantiene una estrecha colaboración con los cirujanos digestivos,

oncólogos radioterápicos, anatomopatólogos, biólogos moleculares, etc., en los estudios que actualmente está desarrollando el TTD, así como la firma de convenios de colaboración con otros Grupos Cooperativos como el de Oncología Radioterápica (GICOR) y de Tumores Neuroendocrinos (GETNE).

El fruto del trabajo de todos estos años se ha visto plasmado en las numerosas publicaciones en importantes revistas de ámbito médico, así como comunicaciones y ponencias en Congresos tanto de ámbito nacional como internacional (Tabla IV).

TABLA IV

CURRÍCULO VITAE DEL TTD (PERIODO 1986-2010)

Nº publicaciones en revistas	53
Nº comunicaciones a congresos	124
Nº simposios organizados	18

## ACTIVIDAD EDUCATIVA Y FORMATIVA

Además de la labor investigadora, el Grupo TTD desarrolla una labor educativa y formativa con el apoyo a iniciativas que impulsen los conocimientos de esta especialidad y la organización de reuniones internacionales, con el objetivo de presentar y debatir los últimos avances en diagnóstico y tratamiento de los tumores digestivos, así como las líneas de futuro y de investigación. En este sentido, merece especial mención el Simposio Internacional que anualmente celebra el TTD, pues entendemos que es uno de los de mayor relevancia en la actualidad dentro de nuestra especialidad.

Adicionalmente, el Grupo TTD desarrolla una línea de trabajo dirigida a la elaboración de documentos consensos con el objetivo de establecer recomendaciones de tratamiento que sirva de referente a toda la comunidad médica implicada en el manejo de esta patología. Hasta la fecha, se han publicado cinco documentos sobre el manejo del cáncer de colon adyuvante, metástasis hepáticas, cáncer gástrico, cáncer de colon hereditario y cáncer colorrectal metastásico.

Igualmente, mediante la concesión de su aval, el Grupo TTD garantiza el interés y la calidad de los cursos y actividades científicas relacionadas con la especialidad.

## SERVICIOS A LOS SOCIOS

El Grupo TTD edita un boletín trimestral con el objetivo de servir de plataforma de difusión de las actividades del Grupo. La publicación facilita a los socios toda la información relativa a los estudios activos, asambleas, nuevos proyectos, incorporación de socios; así como recortes de prensa y comentarios a los artículos más

relevantes publicados en nuestro campo.

También dispone de una página web que se encuentra ubicada en el dominio [www.ttdgroup.org](http://www.ttdgroup.org), y tiene como objetivos ofrecer información actualizada del grupo al público, así como favorecer la información, comunicación y cooperación entre los socios.

En sus años de andadura, el Grupo TTD ha sobrepasado con creces los objetivos que en su momento fueron marcados. Sin embargo lo anterior no es suficiente, sino acicate para que en los próximos años se pueda llegar aún más lejos, aumentando la calidad de la investigación y el rigor del trabajo diario con el consiguiente beneficio para nuestros pacientes y nuestra sociedad.

## CORRESPONDENCIA:

E. Aranda  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Avda. Menéndez Pidal, s/n  
14004 Córdoba  
e-mail: [earanda@seom.org](mailto:earanda@seom.org)

## BIBLIOGRAFÍA

1. Abad A, Díaz Rubio E, Jimeno JM, Rosell R, Villar A, González Larriba JL. Oral idarubicin in measurable gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 1989;12(1):14-6.
2. Alberola V, García-Conde J, Jimeno J, Fernandez-Martos C, Herranz C, Macheng I, et al. Phase II study with high doses of epirubicin in patients with advanced rectal cancer. *Tumori* 1990;76(5):503-4.
3. Díaz Rubio E, Aranda E, Martín M, González-Mancha R, González-Larriba J, Barneto I. Weekly high dose infusion of 5 fluorouracil in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1990;26(6):727-9.
4. Díaz Rubio E, Jimeno J, Anton A, Aranda E, Sánchez J, Massuti B, et al. A prospective randomized trial of continuous infusion 5-FU vs 50-FU plus cisplatin in patients with advanced colorectal cancer. *Am J Clin Oncol* 1992;15(1):56-60.
5. Díaz-Rubio E, Jimeno J, Camps C, Aranda E, Massuti B, Blanco E, et al. Treatment of advanced colorectal cancer with recombinant Interferon alfa and fluorouracil: Activity in liver metastasis. *Cancer Invest* 1992;10(4):259-64.
6. Díaz-Rubio E, Jimeno J, Aranda E, Massuti B, Camps C, Cervantes A, et al. Etoposide, epirubicin and cisplatin combination chemotherapy in advanced gastric cancer: negative impact on the patient clinical outcome. *Ann Oncol* 1992;3(10):861-3.
7. Cervantes A, Villar A, Abad A, Antón A, Belón J, Dorta J, et al. 5-Fluorouracil, folinic acid, epirubicin and cisplatin (FLEP) combination chemotherapy in advanced measurable gastric cancer. A Phase II trial of the Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD). *Ann Oncol* 1993;4(9):753-7.
8. Aranda E, Díaz-Rubio E, Camps C, Fdez-Martos C, Carrato A, Antón A, et al. A phase II study of weekly 48 hours infusion with high-dose Fluorouracil (FU) in colorectal cancer. In: *Banzet P, Holland JF, Khayat D, Weil M, editors. Cancer Treatment and Update*. Paris: Springer-Verlag; 1993. p. 422-7.
9. Díaz-Rubio E, Aranda E, Camps C, Fernández-Martos C, Carrato A, Antón A, et al. A phase II study of weekly 48-hour infusions with high-dose fluorouracil in advanced colorectal cancer:



- an alternative to biochemical modulation. *J Infusional Chemoth* 1994;4(1):58-61.
10. Villar A, Aranda E, Massuti B, Belón J, Antón A, Jimeno JM, et al. Phase II study with Iododoxorubicin in measurable advanced colorectal adenocarcinoma. Effective rescue using weekly high-dose 5-Fluorouracil. *Tumori* 1994;80(2):124-7.
  11. Abad A, Massuti B, Camps C, Font A, Balaña C, Vicent JM, et al. Epirubicin plus a Calmodulin inhibitor (Trifluoperazine) activity in advanced pancreatic adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 1994;30A(7):1043.
  12. Aranda E, Díaz-Rubio E, Camps C, Fernández-Martos C, Carrato A, Antón A, et al. Altas dosis de 5-Fluorouracilo en infusión continua semanal para el tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado. En: González-Barón M, editor. *Avances en Oncología*. Madrid: Editorial Noesis; 1995.
  13. Aranda E, Cervantes A, Dorta J, Blanco E, Fernández-Martos C, Cruz JJ, et al. A phase II trial of weekly high-dose constant infusion 5-fluorouracil plus oral leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer* 1995;76(4):559-63.
  14. Aranda E, Cervantes A, Carrato A, Fernández-Martos C, Antón A, Massuti T, et al. Outpatient weekly high-dose continuous infusion 5-Fluorouracil plus oral Leucovorin in advanced colorectal cancer. A phase II trial. *Ann Oncol* 1996;7(6):581-5.
  15. Aranda E, Cervantes A, Carrato A, Antón A, Massuti T, Fernández-Martos C, et al. The Spanish experience with high-dose infusional 5-FU in colorectal cancer. *J Infus Chemother* 1996;6(3):118-22.
  16. Abad A, Navarro M, Sastre J, Marcuello E, Aranda E, Gallén M, et al. A preliminary report of a phase II trial UFT plus oral folinic acid as therapy in colorectal cancer in older patient (Spanish Group for treatment of digestive tumors. TTD). *Oncology* 1997;11(9Supl.10):53-7.
  17. Abad A, Massuti B, Blanco E, Carrato A, Maurel J, Cervantes A, et al. Seventy-two hour epirubicin infusion plus quinidine in unresectable and metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Clin Oncol* 1998;21(2):151-4.
  18. Aranda E, Díaz-Rubio E, Cervantes A, Antón A, Carrato A, Massuti T, et al. On behalf of the Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD). Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48 hour continuous-infusion fluorouracil for advanced colorectal cancer: A Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy (TTD) study. *Ann Oncol* 1998;9(7):727-31.
  19. Massuti B, Abad A, Carrato A. Adjuvant and palliative treatment of pancreatic cancer. *Gastroenterol Hepatol* 1999;22(9):480-5.
  20. Sastre J, Navarro M, Aranda E, Fonseca E, Checa T, Alonso MC, et al. On behalf of the TTD Spanish Cooperative Group. Retrospective evaluation of Toxicity in three different schedules of adjuvant chemotherapy for patients with resected colorectal cancer. *Oncol Rep* 1999; 6(6):1421-4.
  21. Díaz-Rubio E, Sastre J, Abad A, Navarro M, Aranda E, Carrato A, et al. UFT plus or minus calcium folinate for metastatic colorectal cancer in older patients. *Oncology* 1999;13(7Supl.3):35-40.
  22. Abad A, Aranda E, Navarro M, Carrato A, Sastre J, Gallen M, et al. For the TTD Spanish Cooperative Group. Two consecutive studies using oral UFT-based chemotherapy regimens in elderly patients with advanced colorectal cancer: A trial by the Spanish Group for the Treatment of Gastrointestinal Tumors (TTD). *Rev Oncol* 2000;2:154-8.
  23. Aranda E, Antón A, Sastre J, Navarro M, Rivera F, Carrato A, et al. Tegafur and uracil plus leucovorin in advanced colorectal cancer: a phase II trial. *Clin Colorectal Cancer* 2001;1(1):43-6.
  24. Kohne CH, Cunningham D, Di CF, Glimelius B, Blijham G, Aranda E, et al. Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients. *Ann Oncol* 2002;13(2):308-17.
  25. Cervantes A, Díaz-Rubio E, Aranda E. Infusional 5-FU in the treatment of metastatic colorectal cancer: The 48-hour weekly approach. In: Bleiberg H, Kemeny N, Rougier P, Wilke H, editors. *Colorectal Cancer. A clinical guide to therapy*. Editorial Martin Dunitz; 2002.
  26. Carrato A, Gallego J, Díaz-Rubio E. Oxaliplatin: results in colorectal carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002;44(1):29-44.
  27. Anton A, Aranda E, Carrato A, Marcuello E, Massuti B, Cervantes A, et al. TTD cooperative group. Irinotecan (CPT-11) in metastatic colorectal cancer patients resistant to 5-fluorouracil (5-FU): a phase II study. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2003;25(8):639-43.
  28. Aranda E, Carrato A, Cervantes A, Sastre J, Gomez MA, Abad A, et al. Phase I/II trial of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil (TTD regimen) as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2004;15(4):559-67.
  29. Abad A, Massuti B, Gallego J, Yuste AL, Manzano JL, Carrato A, et al. Phase I study of the combination of oxaliplatin, irinotecan and continuous infusion 5-fluorouracil in digestive tumors. *Anticancer Drugs* 2004;15(5):469-71.
  30. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, Di Costanzo F, Wils J, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol*. 2004;15(9):1330-8.
  31. Rougier F, Mitry E, Aranda E, Daniele D, Labianca R, Carrato A. Elderly colorectal cancer patients are undertreated. *Eur J Cancer* 2004; 2(7):8-13.
  32. Carrato A, Aranda E, Gallego Plaza J, Gomez España A. Gastric cancer neoadjuvant and adjuvant treatments. *Advances in gastrointestinal cancer* 2004;2(3):3-6.
  33. Aranda E. Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos, dieciocho años al Servicio de la Oncología. *Metástasis óseas* 2004;3(2):27-9.
  34. Sastre J, Marcuello E, Masutti B, Navarro M, Gil S, Antón A, et al. Irinotecan in combination with 5-fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer. A Spanish TTD group study. *J Clin Oncol* 2005;23(15):3545-51.
  35. Abad A, Carrato A, Navarro M, Sastre J, Cervantes A, Antón A, et al. Two consecutive phase II trials of biweekly oxaliplatin plus weekly 48-hr continuous infusion of non-modulated high-dose 5-fluorouracil as first-line treatment for advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2005;4(6):384-9.
  36. Maurel J, García JL, Bretón JJ, León A, Gallego J, Sánchez P, et al. A phase II trial of gemcitabine and weekly high-dose 5-fluorouracil in a 48-hour continuous-infusion schedule in patients with advanced pancreatic carcinoma. A study of the Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumour Therapy (TTD). *Clin Transl Oncol* 2005;7(11):493-8.
  37. Aranda E. Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Therapy. *Clin Transl Oncol* 2006;8(1):5-6.
  38. Aranda E, Abad A, Carrato A, Cervantes A, Tabernero J, Díaz-Rubio E. On behalf of the TTD Group. Guides for adjuvant treatment of colon cancer. *Clin Transl Oncol* 2006;8(2):98-102.
  39. Sastre J, Aranda E, Abad A, Gallego J, Manzano JL, Gómez A, et al. UFT in combination with oxaliplatin: a clinical phase I study in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Anticancer Drugs* 2006;17(4):417-21.
  40. Navarro M, Dotor E, Sánchez-Rovira P, Vega-Villegas M<sup>º</sup>E, Cervantes A, García JL, et al. A phase II study of preoperative radiotherapy and concomitant weekly irinotecan in combination with protracted venous infusion 5-fluorouracil, for resectable locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(1):201-5.
  41. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massuti B, Sastre J, Chaves M, et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin versus continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol* 2007;25(27):4224-30.
  42. Abad A, Figueras J, Valls C, Carrato A, Pardo F, Díaz-Rubio E, et al. Guidelines for the detection and treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2007;9(11):723-30.
  43. Abad A, Massuti B, Antón A, Vega M<sup>º</sup>E, Yuste AL, Marcuello E, et al. Colorectal cancer metastasis resectability after treatment with the combination of oxaliplatin, irinotecan and 5-fluorouracil. Final results of a phase II study. *Acta Oncol* 2008;47:286-92.
  44. Martínez-Balibrea E, Abad A, Aranda E, Sastre J, Manzano JL, Díaz-Rubio E, et al. Pharmacogenetic approach for capecitabine

- or 5-fluorouracil selection to be combined with oxaliplatin as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2008;44(9):1229-37.
45. Sastre J, Aranda E, Massutí B, Tabernero J, Chaves M, Abad A, et al. Elderly patients with advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity after first-line chemotherapy with oxaliplatin-based combinations: comparative outcomes from the 03-TTD-01 phase III study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;70:134-44.
  46. Aranda E, Valladares M, Martínez Villacampa M, Benavides Orgaz M, Auxiliadora Gomez A, Massutti B, et al. Randomized study of weekly irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil (FUORI) versus biweekly irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI), as first-line chemotherapy for patients with metastatic colorectal cancer: a Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Study. *Annals of Oncology*. *Ann Oncol* 2009;20(2):251-7.
  47. Rivera F, Galán M, Tabernero J, Cervantes A, Vega-Villegas M E, Gallego J, et al. On behalf of the Spanish Cooperative Group for Digestive Tumour Therapy (TTD). Phase II Trial of Preoperative Irinotecan-Cisplatin Followed by Concurrent Irinotecan-Cisplatin and Radiotherapy (IC/RT) for Resectable Locally Advanced Gastric and Esophago-gastric Junction Adenocarcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2009;75(5):1430-6.
  48. Rivera F, Carrato A, Grávalos C, Pericay C, Sastre J, Aranda E. Recommendations on current approach to gastric cancer. *Clin Transl Oncol* 2009;11(8):518-25.
  49. Pérez Segura P, Guillén Alonso C, Ramón y Caja T, Serrano Blanch R, Aranda E. Consensus document of the TTD on the diagnosis and management of hereditary colorectal cancer. *Clinical & translational oncology* 2010;12:356-66.
  50. Martínez-Balibrea E, Abad A, Martínez-Cardús A, Ginés A, Valladares M, Navarro M, et al. UGT1A and TYMS genetic variants are predictive for toxicity and response in colorectal cancer patients treated with first-line irinotecan and fluorouracil combination therapy. *Br J Cancer* 2010;103(4):581-9. (Epub 2010).
  51. Sastre J, Aranda E, Grávalos C, Massutí B, Varella-García M, Rivera F, et al. First line single-agent cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. A phase II clinical and molecular study of the Spanish group for digestive tumour therapy (TTD). *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2011;77:78-84.
  52. Rivera F, Galán M, Tabernero J, Cervantes A, Vega-Villegas ME, Javier Gallego J, et al.; on behalf of the Spanish Cooperative Group for Digestive Tumour Therapy (TTD). Phase II Trial of preoperative irinotecan-cisplatin followed by concurrent irinotecan-cisplatin and radiotherapy (ic/rt) for unresectable, locally advanced gastric and oesophago-gastric junction adenocarcinoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 2011;67(1):75-82.
  53. Aranda E, Abad A, Carrato A, Cervantes A, Garcia-Foncillas J, Garcia Alfonso P, et al. Treatment recommendations for metastatic colorectal cancer. *Clinical & translational oncology*. In press.

## Tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio III

A. M. ROLDÁN CORRALES, J. GARCÍA GONZÁLEZ, M. REBOREDO LÓPEZ,  
M. VALLADARES AYERBES

*Servicio de Oncología Médica. Instituto de Investigación Biomédica (INIBIC). Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña*

### RESUMEN

El objetivo del tratamiento adyuvante en el cáncer de colon (CC) es mejorar la supervivencia tras la cirugía completa, controlando la enfermedad mínima residual. Los beneficios de la quimioterapia en el CC estadio III están firmemente establecidos basados en ensayos clínicos con asignación aleatoria y meta-análisis. Durante las últimas décadas el tratamiento estándar ha consistido en 5-fluorouracilo (5FU) y ácido folínico (FA). No obstante, en la actualidad se considera la combinación de oxaliplatino (OXA) y una fluoropirimidina (FP) como el tratamiento más efectivo para la mayoría de pacientes con afectación ganglionar. Los esquemas combinados de OXA, 5FU y FA reducen el riesgo de progresión un 20% y, en el ensayo MOSAIC, se mejoró la supervivencia global (con una reducción relativa del riesgo de muerte de un 20%). Recientemente, el empleo de FP de administración oral, especialmente capecitabina, ofrece una alternativa al 5FU, con una administración más conveniente y un perfil de toxicidad diferente. La capecitabina ha demostrado ser eficaz tanto como fármaco único como combinado con OXA (esquema XELOX). Aunque los esquemas con OXA y FP son más efectivos, la toxicidad se ve también aumentada. La neurotoxicidad es el efecto secundario más característico de OXA. La toxicidad hematológica, vómitos y diarrea son también más frecuentes con los tratamientos combinados. Sin embargo, la mayoría de pacientes pueden tolerar los tratamientos combinados. El empleo de monoterapia con FP estaría indicado para pacientes seleccionados, que no pudieran tolerar tratamientos más intensos, como los pacientes ancianos. La incorporación de tratamientos frente a dianas moleculares (como bevacizumab y cetuximab) no ha demostrado un efecto beneficioso en el contexto de la terapia adyuvante. Se hace por tanto necesario incorporar aproximaciones más innovadoras para mejorar el tratamiento complementario del cáncer de colon en estadio III.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de colon. Estadio III. Tratamiento adyuvante. 5-fluorouracilo. Oxaliplatino. Capecitabina.

### ABSTRACT

*The objective of adjuvant treatment in colon cancer (CC) is to improve survival after complete surgery, targeting minimal residual disease. The benefits of chemotherapy in stage III CC are well-established, based on randomized clinical trials and meta-analyses. The use of 5-fluorouracil (5FU) and folinic acid (FA) had been the standard of care last decades. However, combined administration of oxaliplatin (OXA) and fluoropyrimidines (FP) is now considering the most effective approach for the majority of lymph node positive patients. Combination of (OXA) with 5FU and FA reduce the risk of progression by 20% and, in the MOSAIC trial, improve the overall survival (20% relative risk reduction). Recently, oral FP, especially capecitabine, offers an alternative to 5FU, more convenient and with different toxicity profile. Capecitabine efficacy has been demonstrated both as monotherapy as well as combined with OXA (XELOX scheme). Although OXA and FP combined regimens are more effective, their toxicity is also increased. Neurotoxicity is the most characteristics OXA side effect. Hematologic toxicity, vomiting and diarrhea are increased in combined treatment. However, most patients can tolerate the combined treatment. FP monotherapy should be indicated for selected patients who cannot be suitable for the most intense treatment, such as elderly patients. Incorporation of molecular-targeted therapy (bevacizumab and cetuximab) has not been proven to be beneficial in the adjuvant setting. Hence, innovative approaches are clearly needed to further improve the adjuvant treatment of stage III CC patients.*

**KEY WORDS:** Colon cancer. Stage III. Adjuvant treatment. 5-fluorouracil. Oxaliplatin. Capecitabine.



## INTRODUCCIÓN

En España se detectan cada año unos 22.000 nuevos casos de cáncer colorrectal (CCR) (1). Se estima que en 2011 será la causa de 8.816 muertes en hombres y 6.368 en mujeres (2). Aproximadamente un 70-75% de los pacientes con CCR son diagnosticados en estadios subsidiarios de cirugía con intención curativa. La supervivencia a 5 años de acuerdo con los datos del estudio EUROCORE 4 para los pacientes diagnosticados entre los años 2000 y 2002 fue de un 61,5% (3) y se considera que la supervivencia global ha aumentado en España aproximadamente un 2% en los últimos años.

La aproximación actual para la selección de los pacientes con riesgo de recidivas y metástasis y candidatos potenciales a un tratamiento postoperatorio se basa esencialmente en la clasificación por estadios. Dicho tratamiento médico complementario tras la cirugía, cuya intención es erradicar la posible presencia de células tumorales diseminadas y no detectables clínicamente (micrometástasis), ha demostrado aumentar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) de los pacientes con afectación de ganglios linfáticos regionales (estadio III).

## OBJETIVOS, FACTORES PRONÓSTICOS Y SELECCIÓN DE PACIENTES

El objetivo del tratamiento complementario es mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon tras una cirugía de intención curativa, es decir, con resección completa de la enfermedad y sus áreas ganglionares locorreionales.

El parámetro que en los ensayos clínicos recientes se considera más adecuado para evaluar la eficacia de los esquemas de quimioterapia adyuvante es la supervivencia libre de enfermedad (SLE), definida como el tiempo transcurrido desde la asignación del tratamiento y la recaída o muerte, lo que suceda primero. El efecto del tratamiento sobre la SLE es detectable tras un menor tiempo de seguimiento y se considera potencial indicador (4,5) de la supervivencia global (SG). Se ha demostrado una correlación significativa entre los resultados de la SLE a 2 y 3 años con la SG a los 5 años. Recientemente, se ha puesto de manifiesto que en las últimas décadas existe una mejoría en la supervivencia de los pacientes tras la recaída, de manera que es necesario un mayor seguimiento y un mayor número de pacientes en los ensayos para detectar diferencias significativas en supervivencia global y no sólo en supervivencia libre de enfermedad (6).

La aproximación actual en la selección de los pacientes para tratamiento complementario se basa esencialmente en la clasificación por estadios y en parámetros clínicos como la capacidad funcional, edad y comorbilidad de los pacientes. Existe, no obstante, la necesidad de mejorar esta evaluación de riesgos y la selección de pacientes e incluso llegar a monitorizar "en tiempo real" la eficacia del tratamiento adyuvante.

Especialmente relevante resulta reseñar la heteroge-

neidad en cuanto al pronóstico que presentan los pacientes con cáncer de colon en estadio III. En función del pT y pN la supervivencia a 5 años (7) oscila entre un 87,7% para los estadios IIIA (pT1-2 pN1) hasta un 27,1% para los estadios IIIC (pT4 pN2). Otros factores como el número de ganglios totales analizados tras la resección quirúrgica, el grado de diferenciación histológica, la presencia de invasión vascular venosa y linfática, la invasión perineural y los niveles de CEA preoperatorios resultan también de importancia pronóstica.

Más controvertido resulta el empleo de diferentes marcadores moleculares como factores pronósticos o de predicción de respuesta en adyuvancia en el grupo de pacientes con afectación ganglionar y su análisis exhaustivo está fuera de los objetivos de esta revisión. Aproximadamente un 12% de los pacientes con cáncer de colon estadio III presentan inestabilidad de microsátélites (IMS) (8). Aunque la IMS puede definir un subgrupo con una evolución más favorable, especialmente en pacientes sin afectación ganglionar, el valor pronóstico o de predicción es menos significativo en los pacientes en estadio III tal como se refleja en los estudios más recientes, incluyendo análisis retrospectivos (9) y prospectivos (10).

Existen pocos datos en cuanto al valor de la inestabilidad de microsátélites para predecir la respuesta a esquemas de combinación como FOLFOX o FOLFIRI.

Otros marcadores, como la pérdida de heterocigosidad en 18q, se han considerado factor de mal pronóstico y su papel en la definición del riesgo y la indicación de tratamiento complementario se encuentra en evaluación en ensayos clínicos, como el estudio E5202 en el estadio II. Resultados negativos en cuanto a su valor pronóstico o predictivo en estadio III han sido publicados, derivados del estudio PETACC-3 (10).

Los datos iniciales en cuanto al significado pronóstico de la mutación de KRAS en estadios I-III pusieron de manifiesto, aunque con una baja potencia estadística, el efecto deletéreo de la mutación glicina-valina en el codón 12, sobre la supervivencia global y libre de enfermedad en el estadio III. Esta mutación sólo se detecta en un 8,6 % de los pacientes. Estudios posteriores, con mayor número de pacientes no han confirmado el impacto pronóstico de las mutaciones de KRAS. Si parece conferir una peor supervivencia la presencia de mutaciones de BRAF (10,11).

## ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

Disponemos hoy por tanto de distintas opciones en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon y de amplia evidencia en cuanto al beneficio de su indicación, en el estadio III de cáncer de colon.

### ESQUEMAS BASADOS EN 5-FLUOROURACILO

En las últimas décadas distintos ensayos clínicos con asignación aleatoria y análisis sistemáticos han demostrado de manera evidente el beneficio del tratamiento

complementario post-quirúrgico basado en el uso de 5-Fluorouracilo (5FU), en los pacientes con cáncer de colon y un alto riesgo de recaída. Dicho tratamiento es capaz de reducir hasta en un 30% el riesgo de recurrencia y un 20-25% el riesgo de muerte (12-15). Así, durante la década de los 90 el tratamiento estándar tras la cirugía en los pacientes con cáncer de colon estadio III se basó en el empleo de esquemas con 5FU modulado, esencialmente con ácido folínico.

Recientemente se han analizado y actualizado los resultados de 20.898 pacientes incluidos en 18 ensayos clínicos de tratamiento adyuvante en cáncer de colon, incluyendo 34 brazos de tratamiento activo y 9 brazos controles con cirugía exclusivamente (16). Los pacientes fueron incluidos desde 1977 hasta 1999. El 73% de los pacientes se encontraban en estadio III. El beneficio del tratamiento complementario en estos pacientes supuso una disminución del riesgo de muerte (Razón de riesgo, HR = 0,74) con una supervivencia a 8 años del 53% (IC-95% 50,2-55,9) en los pacientes tratados frente al 42,7% (IC-95% 39,9-45,7) en los pacientes con cirugía exclusiva ( $p < 0,0001$ ). Este efecto curativo del tratamiento complementario, que biológicamente traduciría la erradicación de la enfermedad tumoral mínima residual o micrometástasica, se basó esencialmente en una disminución de las recaídas, más manifiesta durante los primeros 1-2 años tras la cirugía, pero mantenida hasta los 4 años. Resaltar que es en este periodo en el que acontecen más del 95% de las recaídas en el estadio III. Así, el riesgo de recidiva disminuyó en este periodo un 39% (HR = 0,61).

De la misma manera se ha publicado recientemente el análisis conjunto de los diferentes estudios (C01 al C05) llevados a cabo por los grupos del NSABP (17). El análisis incluye 693 paciente tratados sólo con cirugía y 2.273 pacientes asignados al tratamiento complementario basado en 5FU y AF. Un 58% de los pacientes (1.711) se encontraban en estadio III. El tratamiento complementario se asoció de manera significativa con una mejoría en la SG (HR = 0,62,  $p < 0,0001$ ), en la SLP (HR = 0,66,  $p < 0,0001$ ) y en el intervalo libre de recaída (HR = 0,64,  $p < 0,0001$ ). Fueron factores pronósticos adversos para la supervivencia global, con significación estadística, el sexo masculino, la edad igual o mayor de 60 años y un número mayor de ganglios linfáticos afectados o un número menor de ganglios analizados.

#### INFUSIÓN CONTINUA DE 5-FLUOROURACILO

El empleo de 5FU en infusión continua en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon ha sido evaluado en distintos ensayos clínicos en fase III, con asignación aleatoria. Ninguno de los esquemas ha demostrado una superioridad significativa en la SLP o en la SG aunque, de manera consistente, el tratamiento en infusión continua se asoció con una menor toxicidad, especialmente hematológica y digestiva.

En el estudio C96.1 del grupo GERCOR (18) el esquema de 5FU en bolo de la Clínica Mayo se compa-

ró con el esquema quincenal con AF, 5FU en bolo e infusión continua (LV5FU2). Se incluyeron 905 pacientes, con un 57% en estadio III. Adicionalmente se comparó la duración de 24 y 36 semanas. Tras 6 años de seguimiento no existieron diferencias en ninguno de los subgrupos en cuanto a SLP, para ninguno de los esquemas (HR 1,04) ni en cuanto a la duración del tratamiento (HR 0,94). Las toxicidades hematológica y digestiva fueron inferiores ( $p < 0,001$ ) con el esquema LV5FU2.

En el estudio del MRC (Medical Research Council) el esquema con infusión continua prolongada de dosis bajas de 5FU, durante 12 semanas, fue similar en cuanto a la SG (HR 0,79;  $p = 0,083$ ) respecto al grupo control asignado al esquema de la Clínica Mayo durante 6 meses (19). Se incluyeron 801 pacientes, de los cuales el 58,7% fueron estadios III. Resulta destacable que el inicio del tratamiento complementario en las primeras 8 semanas después de la cirugía se asoció con una mejor supervivencia global ( $p = 0,044$ ). Las toxicidades en cuanto a diarrea, estomatitis, náuseas, vómitos, alopecia, letargo y neutropenia fueron significativamente inferiores en el grupo con 5FU en IC. Por el contrario, el síndrome mano-pie fue más frecuente, con un 7,1% de grados 3-4 en los pacientes asignados a IC.

En el ensayo del Intergrupo-0153 (20) se comparó el esquema de 5FU, AF y levamisol frente a la infusión continua de 5FU y levamisol. Se incluyeron 1.135 pacientes (85% en estadio III). El estudio fue cerrado prematuramente, al no detectarse diferencias significativas en la SG en un primer análisis (HR 1,16). La toxicidad de grado 4, especialmente hematológica, fue superior en el brazo con 5FU en bolo i.v. (39 frente al 5%).

Por último, tampoco existieron diferencias significativas en el estudio PETACC2 (21) en cuanto a la SLP. En este ensayo se incluyeron 1.601 pacientes en estadio III y se compararon diferentes esquemas con 5FU en infusión continua (LV5FU2, AIO y TTD) frente al grupo control con el esquema de 5FU i.v. directo de la Clínica Mayo. La toxicidad fue menor con los esquemas con 5FU en IC especialmente leucopenia, estomatitis y diarrea. El esquema LV5FU2 fue el mejor tolerado. No existieron diferencias significativas en la supervivencia libre de recaídas a 5 años (HR 1) ni en la SG (HR 0,91).

Los esquemas basados en la infusión continua de 5FU se caracterizan por un perfil diferente de efectos adversos y especialmente una menor toxicidad severa. Así, los efectos adversos hematológicos son menos frecuentes, con una menor incidencia de neutropenia y también es menor la toxicidad digestiva, en cuanto a náuseas y vómitos, diarrea y estomatitis. Por otro lado la aparición de síndrome mano-pie es mayor en los esquemas de infusión continua. Sin embargo, la infusión continua de 5FU requiere la colocación de un catéter central para su administración ambulatoria, con las consiguientes potenciales complicaciones.

#### FLUOROPYRIMIDINAS ORALES

Las fluoropirimidinas orales, especialmente capecitabina (estudio X-ACT) y también UFT modulado con

ácido folínico (estudio NABP-C-06) han demostrado ser al menos equivalentes en cuanto a los resultados de supervivencia global respecto a 5FU y ácido folínico intravenosos (22-24).

En el estudio X-ACT (22) se incluyeron sólo pacientes con cáncer de colon en estadio III, con 1.004 pacientes en el brazo de tratamiento con capecitabina y 983 pacientes en el esquema con 5FU y AF en bolo i.v. (esquema de la Clínica Mayo). El objetivo principal fue demostrar al menos la equivalencia de la capecitabina en cuanto a la supervivencia libre de enfermedad. Tras una mediana de seguimiento de 3,8 años, la razón de riesgo (HR) para la SLP fue de 0,87 ( $p < 0,001$ ; IC-95%, 0,75-1,00), demostrando así al menos la equivalencia de capecitabina frente al esquema 5FU-AF. La SG fue también superior en el brazo asignado a capecitabina, con HR = 0,84 ( $p < 0,001$ ; IC 95%: 0,69-1,01). La SLP a los tres años fue del 64,2% en el grupo de capecitabina y del 60,6% en el grupo de 5FU-AF ( $p = 0,12$ ).

El tratamiento con capecitabina se completó según protocolo en un 83% de los pacientes, con una intensidad de dosis del 93%. Un 57% de los pacientes requirieron modificaciones en las dosis. En relación con la seguridad del tratamiento, la incidencia global de toxicidad de grados 3-4 fue menor en los pacientes asignados a capecitabina. La incidencia global de diarrea, náuseas y vómitos, estomatitis, neutropenia (incluyendo grados 3-4) y alopecia, fue significativamente inferior en los pacientes que recibieron capecitabina. En este grupo fue mayor la incidencia de síndrome mano-pie (incluyendo grados 3-4) y de incremento en las cifras de bilirrubina.

Se han actualizado los datos tras una mediana de seguimiento de 6,8 meses (23), demostrándose una tendencia a una mejor SLP a los 5 años, con un 60,8% en el grupo con capecitabina frente a 56,7% en el grupo con 5FU-AF ( $p = 0,0682$ ) y en la SG a 5 años con 71,4 frente a 68,4% ( $p = 0,06$ ) para los grupos asignados a capecitabina y 5FU-AF respectivamente.

En el estudio NSABP C-06 se evaluó la eficacia de uracil y tegafur (UFT) combinado con AF frente a 5FU-AF en bolo i.v. (24). Se incluyeron 1.608 pacientes, con un 53% en estadio III. No existieron diferencias en la SG con HR 1.014 (IC-95% 0.825-1.246) ni en SLP, con HR 1.004 (IC-95% 0.847-1.190). La incidencia de toxicidades de grado 3-4 fue similar en ambos grupos, en torno al 38% de los pacientes.

#### ESQUEMAS COMBINADOS DE FLUOROPYRIMIDINAS Y OXALIPLATINO

En los últimos años, tres estudios prospectivos y con asignación aleatoria (MOSAIC, NSABP-C-07 y XELOX-A) han puesto en evidencia una mejoría en la SLE añadiendo oxaliplatino a esquemas basados en el uso de fluoropirimidinas (5FU o capecitabina). El beneficio absoluto derivado de la adición de oxaliplatino en SLE en pacientes con estadios II y III de cáncer de colon se encuentra en torno al 5%.

Los resultados finales de los estudios MOSAIC y NSABP-C-07 demuestran una mejoría significativa en

la SG en los pacientes con estadio III que reciben quimioterapia basada en 5Fu modulado y oxaliplatino.

El estudio MOSAIC (25) incluyó 2.246 pacientes asignándose el tratamiento de manera aleatoria entre el esquema con 5FU en bolo intravenoso y en infusión continua modulado con AF y el mismo esquema con la adición de oxaliplatino (FOLFOX).

El objetivo principal del estudio fue la SLP a 3 años. Se incluyeron pacientes en estadio II y III (60%). La SLP a 3 años fue 78,2% en el grupo asignado a FOLFOX, significativamente superior al 72,9% que obtuvo el grupo con 5FU/AF (HR = 0,77,  $p = 0,002$ ). En los pacientes con estadio III, la SLP a 3 años fue del 72,2% en los asignados a FOLFOX frente al 65,3% en los pacientes asignados a 5FU/AF, con una razón de riesgo (HR) de 0,76 (IC-95% 0,62-0,92). Tras un mayor seguimiento (26), la SLP a los 5 años continuó siendo significativamente superior en el grupo asignado a FOLFOX: 73,3 frente al 67,4% ( $p = 0,003$ ). En los pacientes con estadio III la SLP a los 5 años fue del 66,4 frente al 58,9% en el subgrupo con 5FU/AF ( $p = 0,005$ ). La SG a los 6 años en los pacientes con estadio III para el grupo asignado a 5FU/AF fue del 68,6% y del 73% en los asignados a FOLFOX, con HR de 0,80 (IC-95%: 0,66-0,98;  $p = 0,029$ ).

El tratamiento con oxaliplatino se asocia de manera característica con la aparición de toxicidad neurosensible, dependiente de las dosis acumuladas del fármaco. La incidencia de neurotoxicidad durante el tratamiento puede llegar hasta el 92,1% y hasta un 12,4% de grado 3. En relación con los esquemas con 5FU, la incidencia de anemia, trombopenia, anemia, neutropenia, vómitos, diarrea y reacciones de hipersensibilidad fue significativamente superior con FOLFOX. Hasta un 40% de los pacientes presentaron neutropenia de grados 3-4, pero solo hubo un 1,8% de neutropenias febriles. Hubo un 0,5% de muertes durante el tratamiento, sin diferencias en ambos grupos.

En el estudio en fase III del NSABP C-07 (27) se evaluó la eficacia de añadir oxaliplatino al régimen de 5FU y AF semanal en bolo endovenoso (FLOX). Se incluyeron pacientes, con un 71,4% de estadios III. La SLP, que fue el objetivo principal del estudio, a los 3 años fue significativamente superior en los pacientes que recibieron FLOX ( $n = 1.200$ ) frente a los asignados al grupo control con 5FU/AF en el esquema del Roswell Park ( $n = 1.209$ ): 76,5 frente al 71,6%, respectivamente, con HR = 0,79 ( $p = 0,004$ ) y correspondiendo a una reducción del riesgo de recaída del 21%. A los 5 años la SLP fue del 69,4% para FLOX, que resultó un 5,2% superior respecto al control ( $p = 0,002$ ; HR = 0,81; IC-95%: 0,7-0,93). En los pacientes con estadio III el esquema FLOX supuso un incremento del 7,8% en la SLP a los 4 años, con un 68,9 frente al 61,1% obtenido con 5FU/AF. Los resultados en cuanto a SG a los 3 y 5 años (28) fueron un 2 y un 4,2% superiores respectivamente en el brazo de FLOX en relación al control, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas: HR = 0,85 (IC-95% 0,72-1,1;  $p = 0,06$ ).

El esquema FLOX fue significativamente más tóxico en cuanto a la incidencia de diarrea, deshidratación, náuseas y vómitos y neuropatía sensorial. La incidencia de neurotoxicidad en grado 3 llegó al 8,2%. Hubo hasta un 5,5% de ingresos hospitalarios debidos a diarrea,



deshidratación y engrosamiento de asas intestinales. La mortalidad por cualquier causa hasta 60 días después de recibir quimioterapia fue del 1,2%.

En un meta-análisis de ambos estudios (29), lo que supone un total de 2.370 pacientes asignados a regímenes con oxaliplatino y 2.368 pacientes asignado al grupo control basado en 5FU y AF, la reducción del riesgo de recidiva para el tratamiento combinado con 5FU y oxaliplatino tras un seguimiento superior a los 34 meses fue del 22% (HR 0,78; IC-95%: 0,69-0,88).

Por último se han comunicado recientemente los resultados de un estudio (30) comparativo del esquema de oxaliplatino y capecitabina (XELOX) frente a esquemas con 5FU y AF con administración endovenosa directa (esquemas Mayo y Roswell Park). Se incluyeron exclusivamente pacientes en estadio III (n = 1.886). La SLP a 3 años fue el objetivo principal, siendo superior un 4,4% en el brazo experimental con XELOX (70,9 frente a 66,5%), con una razón de riesgo de 0,80 (IC-95% 0,69-0,93; p = 0,0045). A los 5 años, esta diferencia ha alcanzado un 6,5%. El tratamiento con XELOX se asoció con un perfil diferente de efectos adversos, con un aumento de la incidencia de toxicidad neurosensorial y de síndrome mano-pie y una menor incidencia de diarrea y de alopecia (31).

#### TERAPIA DIRIGIDA EN TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

La incorporación de fármacos dirigidos a dianas moleculares específicas en el tratamiento complementario del cáncer de colon ha sido objeto de diferentes ensayos clínicos aunque hasta la fecha ninguno de estos fármacos ha conseguido resultados positivos (Tabla I).

La adición de bevacizumab a un régimen de quimioterapia basado en oxaliplatino y FP se ha evaluado en dos estudios, incluyendo el NSABP C-08 y el AVANT.

En el estudio NSABP C-08 (32), se evaluó la adición de bevacizumab, durante 1 año, a un régimen de quimioterapia basado en oxaliplatino y 5FU, durante 6 meses. En este ensayo se han incluido 2.710 pacientes con cáncer de colon estadios II y III (75,1%) hasta octubre de 2006. Los pacientes fueron incluidos entre 29 y 50 días tras la cirugía. Se administró bevacizumab en el grupo experimental durante 1 año. El seguimiento medio fue de 35,6 meses. No existieron diferencias en la mortalidad precoz (1,33% para mFOLFOX y 1,35% para mFOLFOX más bevacizumab) y aunque existió un incremento significativo global en las toxicidades de grado 3 (p = 0,0006) estos efectos adversos fueron, según los autores, manejables. Específicamente no hubo una mayor incidencia de efectos secundarios asociados a bevacizumab en estudios de enfermedad avanzada, como eventos arteriales isquémicos cardíacos, del sistema nervioso central ni periféricos, perforaciones gastrointestinales o hemorragias. Sí existió un mayor número de complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica (1,1% en el grupo de mFOLFOX + bevacizumab frente a 0,3% en el brazo control, p = 0,01), que consistieron en eventraciones sintomáticas, dehiscencias, infección o inflamación asociada al catéter de infusión. Aunque el uso de bevacizumab fue seguro, no existieron diferencias significativas en la SLP con HR = 0,89 (IC-95% 0,76-1,04; p = 0,15). La SLP estimada a 3 años fue del 77,4 y del 75,5% en el brazo experimental y control respectivamente. Tampoco en el subgrupo de pacien-

TABLA I

#### ENSAYOS CON AGENTES ANTI-DIANA EN TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DEL CÁNCER DE COLON

Ensayo	n	Estadios	Tratamientos	SLE 3-años (%)	Razón de riesgo	IC-95%	p	Ref.			
NSABP C-08	2.672	II y III	FOLFOX	75,5	0,89	0,76-1,04	0,15	32			
			FOLFOX + bevacizumab	77,4							
AVANT	3.451	II y III	FOLFOX	75	1,17	0,98-1,39	0,2024	33			
			FOLFOX + bevacizumab	71							
			XELOX + bevacizumab	73							
QUASAR2	2.240	III	Capecitabina Capecitabina + bevacizumab					44			
NCCTG N-0147	1.864	III KRAS nativo	FOLFOX	75,8	1,2	0,96-1,5	0,22	34			
			FOLFOX + cetuximab	72,3				35			
			FOLFIRI (K-Ras nativo; n = 72)	67				0,4	0,1-1,0	0,05	36
			FOLFIRI + cetuximab (K-Ras nativo; n = 27)	88							
PETACC-8	2.565	III KRAS nativo	FOLFOX FOLFOX + cetuximab					45			
VICTOR	2.434	II y III	Rofecoxib Placebo	87,7 86,9	0,97	0,81-1,16	0,75	46			

En los ensayos QUASAR-2 y PETACC-8 se ha completado el reclutamiento, pero aún no se han comunicado resultados.

tes con estadio III existieron diferencias (HR: 0,90; IC-95% 0,76-1,08;  $p = 0,25$ ).

En el estudio AVANT (33) se ha evaluado la incorporación de bevacizumab a los esquemas FOLFOX4 y XELOX, siendo el brazo control FOLFOX4. Se han comunicado los resultados en los 2.867 pacientes con estadio III incluidos. Se asignaron 955 pacientes al brazo control y 960 y 952 pacientes a cada uno de los brazos experimentales, FOLFOX4-bevacizumab y XELOX-bevacizumab respectivamente. El objetivo principal fue la SLP. Tras un mínimo de 3 años de seguimiento, no existieron diferencias significativas ( $p = 0,2024$ ) respecto al brazo control, con HR de 1,17 (IC-95% 0,98-1,39) para FOLFOX-bevacizumab y de 1,07 (IC-95% 0,90-1,28) para XELOX-bevacizumab. Numéricamente, los resultados fueron superiores en el brazo control, con un 76% de pacientes sin eventos relativos a la SLP a los 3 años respecto al 73 y 75% en los grupos experimentales. En el primer análisis de la SG, un 82% de los pacientes en el grupo control permanecían vivos frente al 79% en los grupos experimentales. La razón de riesgo fue de 1,31 (IC-95% 1,03-1,67) para FOLFOX-bevacizumab y de 1,27 (IC-95% 0,99-1,62) para XELOX-bevacizumab.

Estos dos estudios ponen de manifiesto la falta de eficacia de bevacizumab junto con esquemas de oxaliplatino y fluoropirimidinas, en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio III, independientemente de interpretaciones respecto a un hipotético efecto transitorio favorable inicial de bevacizumab en el primer año en la SLP.

La incorporación de cetuximab en quimioterapia complementaria es objeto de evaluación en los ensayos clínicos NCCTG-N0147 y PETACC-8. Teniendo en cuenta los resultados de cetuximab en enfermedad avanzada en función del estatus del oncogén KRAS, fueron necesarias modificaciones en el diseño inicial de estos estudios para incluir la determinación de la presencia o no de mutaciones en los tumores de los pacientes incluidos.

Se han presentado, en dos comunicaciones independientes (34,35) en el congreso de ASCO 2010, los resultados del estudio N0147 en los grupos asignados a FOLFOX con o sin cetuximab, en las poblaciones KRAS nativo y mutado. El objetivo principal fue la SLP a 3 años y el estudio se ha cerrado tras un análisis interino prefijado al obtenerse el 50 % de los eventos esperados, con 1.760 pacientes con estadio III y KRAS nativo incluidos.

El principal resultado es una mayor SLP a 3 años en los pacientes asignados al brazo control con FOLFOX (74%) frente a 73,3% en el brazo experimental (HR 1,18;  $p = 0,33$ ). No existió beneficio en función de la edad ( $< 70 \geq 70$  años). La toxicidad en grados 3/4 especialmente diarrea fue mayor en el grupo experimental. Menos pacientes completaron los 12 ciclos en el grupo con cetuximab.

En el subgrupo de 658 pacientes con KRAS mutado, incluidos en las etapas iniciales del estudio, los resultados de la SLP a 3 años fueron favorables al tratamiento solo con FOLFOX, con HR 1,48, (IC-95% 1,08-2,03;  $p$

$= 0,02$ ). La SG fue también superior en el grupo control (HR 1,67; IC-95% 1,00-2,80;  $p = 0,07$ ). La toxicidad se vio incrementada especialmente en los mayores de 70 años, con peores resultados aún en el grupo experimental.

También se habían incluido inicialmente esquemas con irinotecán en el diseño original del estudio N0147 (36). La inclusión en estos grupos fue cerrada precozmente, con solo 146 pacientes, al obtenerse los resultados negativos de los esquemas basados en irinotecán en adyuvancia. De forma global, la SLP a los 3 años fue significativamente superior en los pacientes asignados a FOLFIRI más cetuximab (86,6%) respecto al 66,7% en el grupo control, asignado a FOLFIRI (HR 0,44; IC-95% 0,20-0,97;  $p = 0,04$ ). El subgrupo con KRAS nativo incluyó solo 95 pacientes. En los pacientes asignados a FOLFIRI y cetuximab, la SLP a 3 años fue del 92,3 frente al 69,8% en los asignados a FOLFIRI (HR 0,31; IC-95% 0,09-1,03;  $p = 0,04$ ). El tratamiento combinado fue más tóxico, especialmente debido a los efectos secundarios cutáneos; un 18% de los pacientes no completaron el esquema previsto debido a la toxicidad. Estos resultados han de ser valorados con enorme precaución debido al reducido número de pacientes incluidos, aunque pueden redundar en la hipótesis de un efecto sinérgico entre irinotecán y cetuximab.

#### TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO EN SITUACIONES ESPECIALES

Existen diferentes subgrupos de pacientes en los que, por sus características específicas y por su escasa representación en los ensayos clínicos, las recomendaciones respecto al tratamiento complementario han de ser matizadas. Considerando cómo en los últimos años existe un progresivo aumento en la expectativa de vida de la población, cada vez asistimos a un mayor número de ancianos operados de cáncer de colon y en los que debemos evaluar la recomendación o no de estrategias de tratamiento complementario. En los pacientes mayores de 65 años, el cáncer colorrectal se asocia con una mayor comorbilidad, una presentación en estadios más avanzados y una cirugía de urgencia y no curativa más frecuente (37).

El número de pacientes ancianos incluidos en los diferentes ensayos es reducido, de manera que el poder estadístico de los análisis de este subgrupo resulta controvertido. Por ejemplo, en los estudios MOSAIC, NSABP C-07 y X-ACT el porcentaje de pacientes mayores de 70 años fue del 14, el 15,7 y el 20% respectivamente.

Diferentes estudios han demostrado un beneficio del tratamiento complementario con 5FU de manera independiente de la edad, tanto en análisis conjuntos de ensayos clínicos como en estudios de registros de población. De igual manera, aunque pueden existir ciertas diferencias en diferentes efectos secundarios, no existe un incremento claro y consistente en la toxi-

cidad relacionada con el tratamiento en función de la edad.

Sin embargo, un trabajo reciente (38) ha cuestionado el empleo de oxaliplatino e incluso de las fluoropirimidinas orales en la adyuvancia en mayores de 70 años. Así, en este análisis, que ha incluido más de 12.500 pacientes tratados en diferentes ensayos clínicos, el empleo de oxaliplatino en adyuvancia en pacientes de 70 años o mayores se asoció con un mayor riesgo de muerte (HR 1,18; IC-95% 0,9-1,57) y una menor SLE (HR 1,04; IC-95% 0,81-1,35) respecto al empleo de esquemas solo con 5FU. Igualmente el uso de fluoropirimidinas orales también se asoció con peor supervivencia (HR 1,19; IC-95% 0,9-1,57) y menor SLP (HR 1,15; IC-95% 0,92-1,45). En el estudio de XELOX en adyuvancia existió una disminución del riesgo (en la variable principal de SLP) del 21% en los pacientes menores de 70 años y del 13% en los de edad igual o superior a 70 años (HR 0,87; IC 95% 0,63-1,18) en el grupo tratado con XELOX frente al esquema control (39). En distintos análisis de registros de pacientes ancianos, sin ser estudios prospectivos ni con asignación aleatoria del tratamiento, el empleo de esquemas de combinación de oxaliplatino y 5FU resultó en un beneficio significativo tanto en SLP como en la mortalidad específica por cáncer de colon (40).

Resulta por tanto difícil establecer una recomendación estándar en los pacientes mayores de 70 años con cáncer de colon en estadio III, aunque resulta prudente reservar los esquemas de combinación solo a aquellos pacientes en edades próximas a los 70 años, sin enfermedades asociadas, con un excelente estado general y un riesgo significativo de recidivas, tras una adecuada discusión de los potenciales riesgos y beneficios.

Las recomendaciones actuales incluyen comenzar con el tratamiento complementario de la manera más precoz posible tras la cirugía y una vez resueltas las potenciales complicaciones. En la práctica suele programarse para iniciarla en las 4 a 6 semanas después de la cirugía y antes de las 8 semanas (41). Recientemente se ha evaluado el impacto de este periodo entre la cirugía y el inicio del tratamiento complementario (42). En este análisis que incluyó 14.357 pacientes, se pone de manifiesto un incremento del 12% en el riesgo de muerte por cada 4 semanas de retraso. No obstante, cierto beneficio se mantuvo incluso 3 meses después de la cirugía. En cualquier caso, debemos reseñar que es necesario un esfuerzo de los clínicos y de los organismos gestores de los hospitales para conseguir que todos los pacientes candidatos potenciales a tratamiento postquirúrgico puedan iniciarlo dentro del periodo de tiempo más adecuado.

#### CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS DE FUTURO

En las últimas décadas, distintos ensayos clínicos con asignación aleatoria y análisis sistemáticos han demostrado de manera evidente el beneficio del tratamiento complementario post-quirúrgico en los pacien-

tes con cáncer de colon y un alto riesgo de recaída, especialmente en el estadio III. Los esquemas de tratamiento que debemos emplear en la práctica se basan esencialmente en la combinación de capecitabina o bien la infusión continua de 5FU (con ácido folínico) con oxaliplatino. En pacientes con edad avanzada, comorbilidad o situaciones que no aconsejen el uso de oxaliplatino, optaríamos por el empleo de la fluoropirimidina exclusivamente (FP orales, especialmente capecitabina o bien la infusión continua de 5FU, con ácido folínico).

Diferentes estudios han puesto de manifiesto como la adición de irinotecán, anticuerpos monoclonales y otros fármacos dirigidos a dianas moleculares específicas, no han resultado estrategias eficaces.

Se están investigando diferentes abordajes dirigidos a conseguir una menor toxicidad del tratamiento (acortando su duración). Adicionalmente, se está analizando el posible papel en cuanto a modificación de hábitos de vida que pudieran condicionar los resultados del tratamiento complementario (43).

En opinión de los autores, quizás avanzar en el conocimiento de los factores biológicos y moleculares implicados en la recaída de la enfermedad y definir, basándonos en métodos de estadificación molecular, qué pacientes tratar, más allá de la selección anatómica que hacemos actualmente, constituyen los mayores retos en la adyuvancia del cáncer de colon.

#### CORRESPONDENCIA:

M. Valladares Ayerbes  
Servicio de Oncología Médica  
Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña  
As Xubias, s/n  
15006 A Coruña  
e-mail: manuel.valladares.ayerbes@sergas.es

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Cabanes Domenech A, Pérez Gómez B, Aragonés N, et al. La situación del cáncer en España. 1975-2006. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2009.
2. Malvezzi M, Arfé A, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2011. *Ann Oncol* 2011. Advance Access published February 8, 2011. DOI:10.1093/annonc/mdq774.
3. Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, et al.; Group E-W. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol* 2007;8(9):784-96.
4. Sargent DJ, Patiyil S, Yothers G, et al. End points for colon cancer adjuvant trials: observations and recommendations based on individual patient data from 20,898 patients enrolled onto 18 randomized trials from the ACCENT Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4569-74.
5. Sargent D, Shi Q, Yothers G, et al. Two or three year disease-free survival (DFS) as a primary end-point in stage III adjuvant colon cancer trials with fluoropyrimidines with or without oxaliplatin or irinotecan: Data from 12,676 patients from MOSAIC, X-ACT, PETACC-3, C-06, C-07 and



- C89803. *Eur J Cancer* 2011;47(7):990-6.
6. de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2009;28:460-5.
  7. Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol* 2010;28:264-71.
  8. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-73.
  9. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:3219-26.
  10. Tejpar S, Bertagnolli M, Bosman F, et al. Prognostic and predictive biomarkers in resected colon cancer: current status and future perspectives for integrating genomics into biomarker discovery. *The Oncologist* 2010;15:390-404.
  11. Hutchins G, Southward K, Handley K, et al. Value of mismatch repair, KRAS, and BRAF mutations in predicting recurrence and benefits from chemotherapy in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(10):1261-70.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. Wolmark N, Rockette H, Mamounas EP, 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.
  16. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* 2009;27:872-7.
  17. Wilkinson NW, Yothers G, Lopa S, et al. Long-term survival results of surgery alone versus surgery plus 5-fluorouracil and leucovorin for stage II and stage III colon cancer: pooled analysis of NSABP C-01 through C-05. A baseline from which to compare modern adjuvant trials. *Ann Surg Oncol* 2010;17:959-66.
  18. André T, Colin P, Louvet C, et al. Semimonthly vs 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 randomised trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2896-903.
  19. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:549-57.
  20. Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC, et al. Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:1819-25.
  21. Carrato A, Kohne C, Bedenne L, et al. Folinic acid modulated bolus 5 FU or infusional 5 FU adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: preliminary analysis of the PETACC 2 study. *Proc ASCO* 2006;24:18s.
  22. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-704.
  23. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, et al. Capecitabine versus 5-FU/LV in stage III colon cancer: Updated 5-year efficacy data from X-ACT trial and preliminary analysis of relationship between hand-foot syndrome (HFS) and efficacy. *ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium 2008*: (abstr 274).
  24. Lembersky BC, Wieand HS, Petrelli NJ, et al. Oral uracil and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006;24:2059-64.
  25. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350: 2343-51.
  26. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16.
  27. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: Results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25:2198-204.
  28. Wolmark N, Wieand S, Kuebler PJ, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Survival results of NSABP Protocol C-07. *J Clin Oncol* 2008;26(May 20 suppl.; abstr LBA4005).
  29. Pandor A, Egginton S, Paisley S, et al. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006;10:1-185.
  30. Haller D, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:1465-71.
  31. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25:102-9.
  32. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 2010;29:11-6.
  33. De Gramont A, Van Cutsem E, Tabernero J, et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(Supl.4): abstr 362.
  34. Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC, et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Oncol* 2010;28(18Supl.):Abstract CRA3507.
  35. Goldberg RM, Sargent DJ, Thibodeau SN, et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Oncol* 2010;28(15Supl.):abstract 3508.
  36. Huang J, Sargent DJ, Mahoney MR, et al. Adjuvant FOLFIRI with or without cetuximab in patients with resected stage III colon cancer: NCCTG Intergroup phase III trial N0147. *J Clin Oncol* 2011;29(Supl.4): abstr. 363.
  37. Alleya PG. Surgery for colorectal cancer in elderly patients. *The Lancet* 2000;356:956.
  38. Jackson McCleary NA, Meyerhardt J, Green E, et al.; and the ACCENT Collaborative Group. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database. McCleary, et al. *J Clin Oncol* 2009;27:15s (supl; abstr 4010).
  39. Haller DG, Cassidy J, Tabernero J, et al. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxali-

- platin versus bolus 5FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): Impact of age on disease free survival (DFS). *J Clin Oncol* 2010;28(15s):abstract 3521.
40. Hsiao FS, et al. Relative survival of adjuvant chemotherapy using 5-FU/LV alone, oxaliplatin, or irinotecan-based combination regimens among stage III colon cancer patients age 65 and older: An analysis using SEER-Medicare data. *Gastrointestinal Cancers Symposium*; 2010:abstract 360.
  41. Des Guetz G, Nicolas P, Perret G-Y, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:1049-55.
  42. Biagi JJ, Raphael M, King WD, et al. The impact of time to adjuvant chemotherapy (AC) on survival in colorectal cancer (CRC): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2011;29(Supl. 4):abstr 364.
  43. Courneya KS, Booth CM, Gill S, et al. The Colon Health and Life-Long Exercise Change trial: a randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Curr Oncol* 2008;15:279-85.
  44. <http://pfsearch.ukcrn.org.uk/StudyDetail.aspx?TopicID=1&StudyID=1068>
  45. Taieb J, Laurent-Puig P, Bedenne L. Cetuximab plus FOL-FOX-4 for fully resected stage III colon carcinoma: scientific background and the ongoing PETACC-8 trial. *Expert Review of Anticancer Therapy* 2008;8:183-9.
  46. Midgley RS, McConkey CC, Johnstone EC, et al. Phase III randomized trial assessing rofecoxib in the adjuvant setting of colorectal cancer: final results of the VICTOR Trial. *J Clin Oncol* 2010;28:4575-80.

# Tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto

S. ROSELLÓ, D. RODA, A. PÉREZ FIDALGO, A. CERVANTES

*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Instituto de Investigación Sanitaria. INCLIVA. Universidad de Valencia*

## RESUMEN

El manejo del CRLA ha cambiado significativamente en los últimos años. Importantes avances se han logrado en la estadificación locoregional gracias a las técnicas de imagen, ayudando en la toma de decisiones acerca del tratamiento más adecuado. El abordaje multidisciplinar ha demostrado ser parte indispensable del manejo de los pacientes con CRLA. Los avances en las técnicas quirúrgicas han llevado a una mayor curación de la enfermedad en manos de un equipo quirúrgico experto, y el perfeccionamiento de las técnicas de radioterapia (RT) ha llevado a un perfil de toxicidad aguda y crónica más aceptables, disminuyendo la morbilidad perioperatoria. El papel del patólogo en la definición de la calidad del plano mesorrectal y de la afectación del margen de resección circunferencial (MRC) es parte fundamental del abordaje del CRLA. Los tratamientos preoperatorios son más eficaces y menos tóxicos que los postoperatorios. La quimiorradioterapia (QTRT) preoperatoria basada en 5-fluoruracilo o sus derivados y asociada a una dosis total de 45-50,4 Gy puede considerarse un tratamiento estándar. La RT preoperatoria de ciclo corto (5 x 5 Gy) ha mostrado su eficacia en el control locoregional de la enfermedad en varios ensayos randomizados. El valor de la QT postoperatoria tras QTRT de inducción, aunque de uso rutinario, no ha sido confirmado en ensayos randomizados.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer recto. Tratamiento neoadyuvante.

## INTRODUCCIÓN

Aunque la resección quirúrgica es la piedra angular del tratamiento curativo del cáncer de recto, una fracción significativa va a requerir una aproximación multidisciplinar. Tumores pequeños con sólo invasión super-

## ABSTRACT

*The management of locally advanced rectal cancer (LARC) has changed significantly in the last years. Important advances have been achieved in locoregional staging with the improvement in the image techniques, helping to take decisions about the most suitable treatment. The multidisciplinary approach has demonstrated to be essential in the management of LARC. Improvements in surgery techniques have led to a higher cure rate of the disease with an expert surgery team, and the development of radiotherapy (RT) has led to a more acceptable toxicity profile, and a decrease in perioperative morbidity. The role of the pathologist on the definition of the quality of the mesorectal plane and the involvement of the circumferential margin is a fundamental part of the management of LARC. Preoperative treatments are more effective and less toxic than postoperative. Preoperative chemoradiotherapy (QTRT) based on 5fluoruracil and associated with a RT dose of 45-50.4 Gy can be considered a standard treatment. Preoperative short course RT (5 x 5 Gy) has shown its efficacy in the local control of the disease in several randomized trials. The value of postoperative QT after induction QTRT, though of routine use, has not been confirmed in randomized trials.*

**KEY WORDS:** Rectal cancer. Neoadjuvant treatment.

ficial pueden tratarse eficazmente con procedimientos quirúrgicos locales, tales como la excisión local combinada o no con radioterapia (RT) (1). Sin embargo, la mayoría de los pacientes tienen tumores con una invasión más profunda que requerirá una cirugía más extensa. Otros se presentan como tumores localmente avan-



zados que infiltran estructuras adyacentes. Hoy en día el diagnóstico de extensión preoperatorio con técnicas de imagen ha mejorado mediante la resonancia magnética, permitiendo tener una información mucho más detallada de las características de la invasión locorregional del tumor. Además, el análisis detallado de las piezas quirúrgicas por parte de los patólogos permite tener una información mucho más precisa acerca de la calidad de la cirugía y de datos pronósticos. Los avances en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) han pasado de un manejo casi exclusivamente quirúrgico que se ha visto mejorado gracias a la introducción de la escisión total del mesorrecto (ETM), a un manejo por un equipo multidisciplinar que variará mucho dependiendo del estadio tumoral y de la localización dentro del recto, requiriendo en algunos casos un tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia (QTRT), seguido o no de una QT adyuvante. La tabla I resume los principios actuales del tratamiento del cáncer de recto localizado o localmente avanzado.

TABLA I

PRINCIPIOS EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO LOCALIZADO

- 
- Planificación terapéutica multidisciplinar
  - Estadificación locorregional con RM
  - Equipo quirúrgico experto
  - Los tratamientos preoperatorios son más eficaces y menos tóxicos que los postoperatorios
  - Enfermedad limitada (T1-T3a) con escasa infiltración mesorrectal y alejada de la fascia mesorrectal, puede ser abordada solo mediante ETM
  - Tumores localmente avanzados (T3b-T4), con extensa afectación ganglionar o invasión o amenaza del MRC, o tumores T3 de tercio inferior, requieren un tratamiento multimodal
  - El patólogo, además del estadiaje TNM, debe definir la calidad del plano DE resección mesorrectal y la distancia del tumor al MRC
  - La QT-RT preoperatoria basada en 5FU o sus derivados y asociada a RT (dosis total 45-50,4 Gy) se considera un tratamiento estándar
  - La RT de ciclo corto (500 cGy x 5) preoperatoria es eficaz en el control locorregional de la enfermedad
  - El valor de la QT postoperatoria tras QTRT neoadyuvante, aunque usada rutinariamente, no ha sido confirmado en ensayos randomizados
  - La QT de inducción ha demostrado eficacia antitumoral, pero ha de considerarse como una opción experimental
- 

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer colorrectal es el tercer cáncer más frecuente en el mundo en varones (663.000 casos, 10% del total) y el segundo en mujeres (571.000 casos, 9,4% del total). Casi un 60% de los casos ocurren en países desa-

rollados. La incidencia es ligeramente superior en hombres que en mujeres (ratio global para sexo 1,4:1). Se estima que en todo el mundo hay unas 608.000 muertes debidas al cáncer colorrectal, siendo la cuarta causa más común de muerte por cáncer (2).

DIAGNÓSTICO

Se considera un cáncer de recto a todo tumor localizado entre el margen anal y hasta 15 cm del mismo, evaluado mediante rectoscopia rígida. El diagnóstico histopatológico se realizará mediante una biopsia tumoral obtenida con colonoscopia y/o rectoscopia rígida. El tacto rectal proporcionará información adicional como la presencia o no de infiltración de esfínteres, el grado de fijezza del tumor y si existe una afectación circunferencial, datos que ayudarán a tomar la decisión de cuál será el tratamiento óptimo.

ESTADIFICACIÓN PREOPERATORIA

Es imprescindible una anamnesis y examen físico completos, incluyendo el tacto rectal. Una analítica completa con hemograma, función renal y hepática, y niveles de antígeno carcinoembrionario (CEA). Para evaluar la presencia de enfermedad metastásica se recomienda una radiografía de tórax o TAC torácico, y la valoración de hígado y abdomen mediante TAC abdomino-pélvico, ecografía o RM. Se recomienda realizar una colonoscopia completa preoperatoria o intraoperatoria (esta última en caso de tumores estenosantes) para descartar la presencia de tumores sincrónicos de colon.

Habitualmente se utiliza el sistema de estadificación TNM (3), el cual describe la extensión anatómica de los tumores rectales que aún no han sido tratados. Existe controversia acerca de qué versión del mismo utilizar. Actualmente se sigue prefiriendo la versión 5 de 1997, dado que las versiones más recientes de 2002 y 2010 han mostrado una mayor variación interobservador en la definición de estadios II y III. Además, algunos expertos abogan porque debería existir una mayor subclasificación dentro de los estadios cT3 (Tabla II).

La estadificación locorregional se realizará mediante ecografía endorrectal (4), recomendada sobretodo en los tumores poco infiltrantes (cT1-T2), dado que es una técnica de imagen muy útil para determinar el grado de infiltración transmural (con el inconveniente de que no se puede utilizar en tumores estenosantes o en tumores altos ubicados en el tercio superior), así como mediante una RM rectal de alta resolución (5), con el objeto de tener la máxima información y seleccionar adecuadamente tanto a los pacientes que se podrán beneficiar de un tratamiento neoadyuvante, como a los que no lo necesitan. El estudio multicéntrico prospectivo MERCURY demostró que la RM de alta resolución es la prueba de imagen más precisa para determinar la afectación del margen de resección circunferencial (MRC) en el momento de la cirugía (6), mediante el estudio de la distancia a la fascia mesorrectal. Trescientos cincuenta

TABLA II  
TNM CÁNCER DE RECTO. VERSIÓN 7ª. 2010

**Tumor primario (T):**  
*Tx*: El tumor primario no ha podido detectarse  
*T0*: No evidencia de tumor primario  
*Tis*: Carcinoma *in situ*: intraepitelial o invasión de lámina propia  
*T1*: Tumor que invade la submucosa  
*T2*: Tumor que invade la muscularis propia  
*T3*: Tumor que invade a través de la muscularis propia dentro de los tejidos pericólicas  
*T4a*: Tumor que penetra la superficie del peritoneo visceral  
*T4b*: Tumor que invade directamente o está adherido a otros órganos o estructuras

**Ganglios linfáticos regionales (N):**  
*Nx*: Los ganglios linfáticos regionales no han podido ser evaluados  
*N0*: No metástasis en ganglios linfáticos regionales  
*N1*: Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales  
*N1a*: Metástasis en un ganglio linfático regional  
*N1b*: Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales  
*N1c*: Depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos no peritonealizados o perirrectales sin metástasis en ganglios linfáticos regionales  
*N2a*: Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales  
*N2b*: Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales

**Metástasis a distancia (M):**  
*M0*: No metástasis a distancia  
*M1*: Metástasis a distancia  
*M1a*: Metástasis limitada a un órgano o localización  
*M1b*: Metástasis en más de un órgano o localización o en peritoneo

Estadio	Estadaje TNM		
	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1-2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-4a	N1/N1c	M0
	T2-3	N2a	M0
	T1-2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-4a	N2b	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b

cTNM es la clasificación clínica. pTNM es la clasificación patológica. El prefijo y se utiliza para aquellos pacientes que han recibido un tratamiento neoadyuvante antes de la cirugía.

y cuatro de los 408 pacientes que fueron intervenidos quirúrgicamente de un cáncer de recto tenían los márgenes de resección libres. El margen se definió correctamente como la presencia o ausencia de invasión de la fascia mesorrectal en 327, con una especificidad del

92%. Este alto grado de exactitud no se ha logrado en otros estudios, posiblemente por los aspectos técnicos de la imagen y de la interpretación de la misma, los cuales son críticos para el éxito de esta herramienta. Además, la RM aporta otros datos importantes tales como la presencia de afectación ganglionar, el grado de afectación transmural y la presencia de invasión vascular. Tanto la ecografía endorrectal como la RM de alta resolución son técnicas de imagen aceptables para determinar la estadificación tumoral locorregional. En la práctica, se recomienda la realización de ambos procedimientos para maximizar la información sobre el estadio T y N, así como la presencia o no de afectación del MRC, fundamental a la hora de seleccionar a aquellos pacientes que se pueden beneficiar de un tratamiento neoadyuvante.

Es fundamental una estadificación cuidadosa antes del inicio del tratamiento, y que cada caso sea discutido de manera individual en un comité multidisciplinario compuesto por cirujanos, radiólogos, oncólogos médicos, radioterapeutas, patólogos, gastroenterólogos y estoma-terapeutas (7). Cada caso deberá ser discutido en todos sus detalles, y llegar a una indicación terapéutica basada en las guías internacionales, con el objetivo de optimizar el resultado de la intervención.

#### REESTADIFICACIÓN TRAS TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

La reestadificación tras el tratamiento neoadyuvante por pruebas de imagen, no predice de manera exacta la respuesta al tratamiento, en especial la ausencia de tumor residual y la respuesta completa patológica (pCR) tras la intervención quirúrgica. En un estudio prospectivo con 98 pacientes en los que se realizaba una reevaluación clínica después de haber recibido una QTRT basada en 5-fluorouracilo para CRLA (8), el tacto rectal infraestimó la respuesta patológica en 73 casos (78%) y pudo identificar solo 3 de 14 casos (21%) con una pCR. En una serie de 49 pacientes tratados con QTRT y reevaluados mediante RM (9), un 43% de los pacientes estaban supraestadificados y un 14% infraestadificados. La valoración de los ganglios mediante RM, mostró una sensibilidad del 82%, una especificidad del 68%, un valor predictivo positivo del 43% y un valor predictivo negativo del 93%. Cinco pacientes alcanzaron una pCR confirmada en la pieza quirúrgica, de los cuales solo en uno se informó como remisión completa en la RM.

#### ANATOMÍA PATOLÓGICA

El pronóstico del cáncer de recto está relacionado con la extensión anatómica de la enfermedad, determinada en el examen patológico de la pieza quirúrgica. La información que nos proporciona el patólogo mediante el estadaje TNM deberá complementarse con otros dos parámetros muy importantes: la calidad macroscópica del mesorrecto y la presencia de afectación del MRC (10,11). La calidad macroscópica del

mesorrecto refleja la calidad de la cirugía, observándose en diferentes series cómo aquellos pacientes con un mesorrecto insatisfactorio presentaban una mayor incidencia de recaídas. El MRC es un plano de disección creado quirúrgicamente durante la resección del recto y las estructuras que lo rodean. La afectación del MRC está fuertemente correlacionada con recurrencias locales y una peor supervivencia. Se considera margen afecto a aquellos tumores dentro de 1 mm del MRC. Un objetivo importante del tratamiento de QTRT neoadyuvante en el CRLA es conseguir un margen de resección libre en la pieza quirúrgica. En un estudio publicado por Mawdsley y cols. con 150 pacientes tratados con QTRT con 5FU seguido de cirugía con ETM, se observó cómo los pacientes con MRC libre tenían un 7% de recaídas locales, mientras que los pacientes con bordes afectados recaían a nivel local en un 43% de los casos. También se observaron diferencias en las recaídas a distancia, que fueron de un 22% en los pacientes con bordes libres y un 57% en aquellos con márgenes afectados (12).

Una evaluación de la pieza quirúrgica por parte del patólogo puede aportar información muy valiosa de carácter pronóstico. En 1998 el Royal Collage of Pathologists del Reino Unido elaboró unas guías en su página web (13), con recomendaciones en cuanto a la técnica de disección y sobre los datos que debería incluir un informe histopatológico de una pieza quirúrgica de un cáncer de recto (Tabla III).

Otro dato fundamental obtenido a partir del examen del patólogo es la infraestadificación en tumores tratados con QTRT preoperatoria. El tratamiento neoadyuvante puede producir una infraestadificación de los tumores rectales, alcanzando una remisión completa en un 10-15% de los mismos. El grado de regresión patológica ha sido evaluado por varios métodos (14-16). Algunos tumores pueden alcanzar una respuesta excelente con ausencia de células tumorales o células aisladas en el microscopio, o tratarse de una enfermedad refractaria con una respuesta pobre o nula. Se ha observado que aquellos pacientes con respuestas completas patológicas o casi completas tienen una mejor supervivencia libre de progresión que aquellos pacientes con escasa o ausente respuesta al tratamiento de QTRT. Según la experiencia de Rödel y cols. (17), la remisión completa del tumor primario se asociaba con un mejor control local y una disminución del riesgo de metástasis a distancia con una SLE del 86% a 5 años. Aquellos pacientes con una regresión tumoral intermedia también presentaban un riesgo intermedio de tener afectación ganglionar y una SLE del 75%. Los tumores que no respondieron al tratamiento de QTRT se asociaban con factores adversos patológicos, tales como ypT avanzados, mayor incidencia de afectación ganglionar, y una peor SLE (63%). En una revisión publicada por Maas y cols. a partir de 27 artículos basados en 17 bases de datos diferentes, con 3.105 pacientes tratados con QTRT y ETM, se observó cómo aquellos pacientes que alcanzaron una pCR tenían una supervivencia libre de enfermedad a 5 años del 83,3%, mientras que en los pacientes sin pCR era de un 65,6% ( $p < 0,0001$ ) (18).

## CIRUGÍA

Los principales objetivos de la cirugía son optimizar el control local de la enfermedad y conseguir la curación de la enfermedad. La importancia crítica que tiene la técnica quirúrgica se ha puesto de manifiesto en varios estudios realizados a partir de las piezas quirúrgicas, que demostraron la importancia de un margen de resección circunferencial libre para disminuir el riesgo de recaídas locales tras la cirugía (19). De hecho, una excisión anatómica precisa del recto y su mesenterio (técnica llamada excisión total del mesorrecto [ETM]) se considera hoy en día la base del tratamiento óptimo del cáncer de recto, incrementando la tasa de preservación de esfínteres, disminuyendo las recaídas locales e incrementando la supervivencia global (20).

Los tumores de tercio medio y superior de recto pueden manejarse habitualmente con una RAB, anastomosis coloanal y preservación de esfínteres anales. La función anorrectal resultante puede ser imperfecta, pero el riesgo de incontinencia, disfunciones urinarias y sexuales postquirúrgicas, puede reducirse mediante la preservación de los nervios autonómicos pélvicos. Esto es posible en la mayoría de los casos, especialmente gracias a la realización de una ETM (21). Además, evitar una colostomía permanente supone un beneficio sustancial.

El manejo del cáncer de recto distal supone un reto en cuanto al control tumoral local y la preservación de los esfínteres anales. La AAP ha sido considerada la cirugía estándar en tumores de tercio inferior de recto localizados hasta 6 cm del margen anal, lo cual supone para los pacientes llevar una colostomía de por vida y una alta incidencia de disfunciones sexuales y urinarias. Estos pacientes presentaban un peor pronóstico por una afectación más frecuente de los bordes de resección y una mayor frecuencia de perforaciones tumorales. Esto se debería principalmente al estrechamiento del mesorrecto y a la presencia de la musculatura elevadora y de los esfínteres en esta localización anatómica, que acerca el MRC al tumor. Se han realizado esfuerzos en optimizar la técnica quirúrgica (22). En aquellos tumores grandes o con mayor grado de infiltración, el tratamiento neoadyuvante con (QT) RT permitirá una reducción del volumen tumoral y del grado de infiltración de estructuras adyacentes, con el objeto de intentar convertir una AAP en una cirugía preservadora de esfínteres.

## RADIOTERAPIA

En 1990, una conferencia de consenso de NIH recomendó el tratamiento de QTRT postoperatoria adyuvante para pacientes con cáncer de recto estadios II y III (23). Sin embargo, la estrategia de tratamiento neoadyuvante demuestra resultados más favorables. Una revisión sistemática de 131 artículos científicos, incluyendo tres metaanálisis y 42 ensayos randomizados incluyendo más de 25.000 pacientes, demostró que reduce las recidivas locales y que la RT preoperatoria es superior a la postoperatoria (24). Las recaídas locales tras una

TABLA III

PROFORMA DEL ROYAL COLLEGE OF PATHOLOGIST FOR COLORECTAL CANCER RESECTIONS

---

Apellidos ..... Nombre ..... Fecha de nacimiento.....  
 Hospital ..... Hospital nº ..... NHC .....  
 Fecha de recepción ..... Fecha de informe ..... Nº informe .....  
 Patólogo ..... Cirujano ..... Sexo .....

---

Tipo de pieza: Colectomía total / Hemicolectomía derecha / Hemicolectomía izquierda / Colectomía sigmoidea / Resección anterior / Amputación  
 abdómino-perineal (AAP) / Otros (especificar) .....

---

*Descripción macroscópica:*

Localización del tumor.....  
 Diámetro máximo del tumor..... mm  
 Distancia del tumor al borde de resección más cercano..... mm  
 Perforación tumoral (pT4): Sí / No  
 Si existe perforación:  
 \_\_\_ en la serosa/ \_\_\_retro/infraperitoneal  
 Para tumores rectales:  
 Relación del tumor con la reflexión peritoneal:  
 \_\_\_ por debajo/ \_\_\_ a la misma altura/ \_\_\_ por encima  
 Plano de escisión quirúrgica:  
 \_\_\_fascia mesorectal/ \_\_\_intramesorectal/ \_\_\_muscularis propia  
 Para piezas de AAP:  
 Distancia del tumor a la línea dentada..... mm

*Afectación tumoral de los márgenes:*

Rodetes: \_\_\_ NA \_\_\_ Sí \_\_\_ No  
 Margen: \_\_\_ NA \_\_\_ Sí \_\_\_ No  
 Margen circunferencial no peritonealizado:  
 \_\_\_ NA \_\_\_ Sí \_\_\_ No  
 Distancia del tumor al margen no peritonealizado ..... mm

*Diseminación metastásica:*

Número de ganglios aislados:.....  
 Número de ganglios afectos:....  
 (pN1: 1-3, pN2: 4 o más ganglios afectos)  
 Invasión venosa extramural: Sí / No  
 Metástasis a distancia confirmadas histológicamente (pM1): Sí / No  
 Si pM1, localización.....

*Histología:*

Tipo: Adenocarcinoma: Sí / No  
 Sí / No, especificar tipo.....  
 Diferenciación por área predominante:  
 \_\_\_ bien/moderado \_\_\_ pobre  
 Invasión local:  
 \_\_\_ No carcinoma identificado (pT0)  
 \_\_\_ Submucosa (pT1)  
 \_\_\_ Muscularis propia (pT2)  
 \_\_\_ Más allá de la muscularis propia (pT3)  
 \_\_\_ Invade órganos adyacentes (pT4a)  
 \_\_\_ y/o alcanza la serosa (pT4b)  
 Distancia máxima de diseminación más allá de la muscularis propia..... mm

*Otros hallazgos: Sí / No*

De qué tipo:  
 Adenoma/s (indicar número):.....  
 Poliposis adenomatosa familiar / Colitis ulcerosa  
 / Enf. de Crohn / Diverticulosis / Carcinoma sincrónico (en este caso rellenar un  
 formulario para cada tumor).  
 Otros:.....

*Estadaje patológico:*

Resección completa en todos los márgenes quirúrgicos: \_\_\_\_\_ Sí (R0) / \_\_\_\_\_  
 No (R1 o R2)  
 TNM (5ª edición):  
 (y) pT ..... (y) pN ..... (y) pM .....  
 Dukes:  
 \_\_\_ A: Tumor limitado a la pared, ganglios negativos  
 \_\_\_ B: Tumor más allá de la muscularis propia, ganglios negativos  
 \_\_\_ C1: Ganglios positivos, ganglio apical negativo  
 \_\_\_ C2: Ganglio apical positivo

*Respuesta a tratamiento neoadyuvante:*

Tratamiento neoadyuvante administrado:  
 Sí / No / NC  
 En caso de que Sí:  
 \_\_\_ No células tumorales residuales / lagos de mucina aislados  
 \_\_\_ Mínimo tumor residual  
 \_\_\_ No marcada regresión

Firma..... Fecha.....

NC: no consta; NA: no aplicable.



resección quirúrgica de un cáncer de recto tras la introducción de la ETM han pasado de un 28 a un 10%. Hay una fuerte evidencia de que la RT preoperatoria reduce de manera significativa las recaídas locales y prolonga la supervivencia de los pacientes. Además, la RT preoperatoria es superior a la postoperatoria tal y como se observó en un ensayo realizado por investigadores suecos (25). Mil ciento sesenta y ocho pacientes fueron randomizados a recibir o no RT de curso corto con una dosis total de 25 Gy administrados en 5 fracciones de 5 Gy durante 5 días, con cirugía inmediata sin ETM. Tras 5 años, los pacientes tratados con RT presentaron una mejoría significativa en el control local (89 vs. 73%,  $p < 0,001$ ) y en la SG (58 vs. 48%,  $p = 0,004$ ), sin un incremento en la mortalidad postoperatoria. Se observó una tasa muy alta de recaídas locales en la rama control de cirugía sola, indicando la pobre calidad de la misma. Un ensayo similar fue llevado a cabo por investigadores holandeses (26), integrando la ETM e incluyendo unos estándares de calidad en las técnicas quirúrgicas y de RT. Mil ochocientos sesenta y un pacientes con cáncer de recto fueron randomizados a cirugía sola o RT de curso corto seguida de cirugía. La RT preoperatoria se asoció con una mejoría en las recaídas locales a 5 años comparado con la cirugía sola (5,6 vs. 10,9%,  $p < 0,001$ ) pero sin infraestadificación en los tumores radiados ni diferencias en la supervivencia a 5 años (27). Otro hallazgo importante de este estudio es que la afectación del MRC es un factor pronóstico negativo relevante y confirma que en aquellos pacientes con MRC positivo tratados con RT postoperatoria, este tratamiento no compensa la afectación del MRC (28). Los pacientes tratados con RT preoperatoria presentaban más complicaciones agudas en el postoperatorio (48 vs. 41%,  $p = 0,008$ ), diferencia atribuible principalmente a problemas en la cicatrización de las heridas (29). Otro estudio de RT de curso corto realizado por el MRC (Medical Research Council) junto con el NCIC (National Cancer Institute de Canadá) demostró a su vez el beneficio de esta aproximación (30). Mil trescientos cincuenta pacientes con cáncer de recto estadios I al III fueron randomizados a RT de curso corto o cirugía directa. En la rama control se recomendó QTRT postoperatoria en los casos de margen circunferencial afecto. En ambos grupos se propuso QT adyuvante si habían presentado afectación de márgenes y/o ganglios positivos. Tras una mediana de seguimiento de 4 años, se observó una reducción del 61% en el riesgo relativo de recaída local para los pacientes tratados con RT preoperatoria (HR 0,39, 95% CI 0,27-0,58,  $p < 0,0001$ ). La tasa de recaídas locales fue significativamente menor en el grupo de RT preoperatoria (4,4 vs. 10,6%). Para los 604 pacientes que recibieron una cirugía óptima (con un plano mesorrectal de disección, en lugar de intramesorrectal o en la muscularis propia), la tasa de recaídas locales fue del 1% (31). La SLE a 3 años fue significativamente mejor en el grupo que recibió RT preoperatoria (78 vs. 72%, respectivamente), pero la SG fue similar (80 vs. 79%).

La RT a altas dosis de curso corto se ha comparado de manera directa con la QTRT concomitante con fraccionamiento convencional (45-50,4 Gy) concomitante

con 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorín, en un ensayo polaco randomizado con 316 pacientes con cáncer de recto T3-4 (32). En una publicación temprana, la tasa de pCR fue significativamente mayor en el grupo de QTRT (16 vs. 1%), hubo menos márgenes afectos (4 vs. 13%), pero la tasa de preservación de esfínteres fue comparable (58 vs. 61%). La tasa de recaídas locales y la supervivencia no han sido comunicadas. Los ensayos de RT de curso corto fueron llevados a cabo en una época en la cual la estadificación mediante RM no se utilizaba de manera rutinaria, y la población de pacientes tratados con una misma estrategia de RT de curso corto variaban de estadios iniciales T2 hasta tumores muy avanzados. Es en este subgrupo de pacientes con tumores más avanzados, donde no recomendamos el uso de RT de curso corto, dado que el objetivo del tratamiento neoadyuvante es conseguir una infraestadificación que garantice una resección completa del tumor con márgenes libres.

#### QT-RT NEOADYUVANTE

Se han conseguido importantes avances en el tratamiento locorregional del cáncer de recto, pero a pesar de ello un número importante de pacientes en el curso del seguimiento presentarán recaídas a distancia, en especial aquellos pacientes con factores de riesgo tales como tumores localmente avanzados, con afectación ganglionar o bordes afectos. La QT se ha incorporado al tratamiento de estos pacientes con el objetivo de erradicar las micrometástasis y con ello disminuir el riesgo de recaídas a distancia. La QT también se ha integrado en los tratamientos de RT con el objetivo de potenciar el efecto de la misma y mejorar el control local de la enfermedad. En un trabajo basado en 5 ensayos randomizados con 3.700 pacientes, realizado antes de la introducción de la ETM (33), se observó que los pacientes tratados con cirugía sola o con RT postoperatoria tenían una menor supervivencia que aquellos pacientes a los que se añadía una QT basada en 5FU ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, existía un mejor control local de la enfermedad en los pacientes tratados con RT.

La QTRT adyuvante postquirúrgica ha sido el estándar del cáncer de recto resecable hasta el estudio alemán que estableció firmemente el papel de la QT-RT neoadyuvante. En este estudio fueron randomizados 823 pacientes con cáncer de recto estadio clínico T3-4 o N+, a recibir el mismo esquema de QTRT administrado preoperatoriamente o postoperatoriamente. Recibieron una dosis total de 50,4 Gy con un fraccionamiento en 28 sesiones de 180 cGy concomitante con 5FU en perfusión continua (1.000 mg/m<sup>2</sup> diarios durante 5 días, durante la primera y la quinta semanas de la RT) (34). En todos los pacientes se practicó una TME y se administraron 4 ciclos adicionales de QT adyuvante con 5FU. Con una mediana de seguimiento de 46 meses, la QTRT preoperatoria se asoció con una tasa menor de recaídas locales significativa comparada con el tratamiento postoperatorio (6 vs. 13%,  $p = 0,006$ ). La SLE a 5 años y la SG fueron similares en ambos grupos. La

toxicidad aguda grados 3 ó 4 fue de un 27% en los pacientes tratados con tratamiento neoadyuvante, comparado con un 40% en el postoperatorio, y los efectos tóxicos a largo plazo favorecieron también al tratamiento neoadyuvante (14 vs. 24%). En un reporte posterior centrado en los pacientes que habían recibido QTRT neoadyuvante (17), se observó una relación entre el grado de regresión tumoral en la pieza quirúrgica y el pronóstico (SLE a 5 años 86, 95, 81, 65 y 42% para yp T0, T1, T2, T3 y T4, respectivamente), así como con la presencia de ganglios linfáticos afectados en la pieza quirúrgica (SLE a 5 años de 85, 65 y 18% para aquellos tumores con ypN0, N1 y N2, respectivamente). El estudio NSABP R-03 es un ensayo randomizado que comparó QTRT preoperatoria vs. postoperatoria (35), seguida de 4 ciclos de QT adyuvante. El reclutamiento no alcanzó el número esperado, y el protocolo se cerró de manera prematura. En el análisis final de los 267 pacientes reclutados, la tasa de pCR tras el tratamiento preoperatorio fue del 15%. La rama de tratamiento neoadyuvante se asoció con una mejoría significativa de la SLE a 5 años (65 vs. 53%,  $p = 0,011$ ), pero sin diferencias en la SG.

Pese a estos resultados, el papel de la QT como parte del tratamiento de RT preoperatoria todavía no está claro. ¿Realmente disminuye el riesgo de metástasis a distancia y mejora la supervivencia? ¿Mejora el control local? Varios ensayos randomizados y meta-análisis han afrontado la cuestión de si la administración concomitante de QT con RT es crítica para el éxito de esta aproximación. El ensayo EORTC 22921 examinó tanto el beneficio de la QTRT concomitante comparado con la RT preoperatoria (45 Gy), como la contribución de la QT adyuvante (4 ciclos de 5FU-leucovorín), utilizando un diseño 2 x 2 factorial (36). Comparado con la RT sola, los pacientes que recibieron QTRT preoperatoria tuvieron una tasa significativamente mayor de respuestas patológicas completas (pCR, 14 vs. 5%), un estadio ypT e ypN significativamente menos avanzado, y menos casos de invasión venosa, linfática o perineural. La tasa de recaída local fue significativamente menor en los 3 grupos que recibieron QT, independientemente de si esta se administró antes o después de la cirugía (37). No hubo diferencias en la SG ni en la SLP entre los cuatro grupos. Un ensayo randomizado del grupo Francés FFCD de RT con fraccionamiento convencional vs. QT-RT concomitante con 5FU-leucovorín (38), otro ensayo comparando RT de curso corto preoperatoria vs. QTRT con fraccionamiento convencional (32), y un metaanálisis llegaron prácticamente a las mismas conclusiones (39). La adición de QT concomitante a la RT neoadyuvante incrementa la tasa de pCR y mejora el control local de la enfermedad. Sin embargo, supone una mayor de toxicidad grados 3 ó 4 y no hay un impacto significativo en las tasas de preservación esfintérica, SLE o SG. Dada la relación pronóstica entre el estadio patológico tras una QTRT neoadyuvante y la SLE (40), la razón por la cual una mayor tasa de pCR no se traduce en una mejoría en los resultados de SG no está clara. Sin embargo, la adición de QT a la RT de fraccionamiento convencional se ha convertido en la aproximación

estándar en la modalidad de tratamiento combinado preoperatorio.

Existe una gran variabilidad en los regímenes de QT basados en 5FU. La preferencia de 5FU infusional se debe al estudio de Intergroup (41) que demostró la superioridad de 5FU adyuvante infusional concomitante con RT comparado con bolus en el cáncer de recto reseccionado. La pregunta acerca de si las fluoropirimidinas orales pueden sustituir al 5FU infusional durante la RT no tiene respuesta. Se han observado resultados prometedores en un estudio no randomizado con 94 pacientes que recibieron RT preoperatoria con UFT (combinación oral de la fluoropirimidina tegafur más uracilo) (42). También se han observado resultados favorables con capecitabina. En un ensayo fase II con 95 pacientes con cáncer de recto tratados con capecitabina 825 mg/m<sup>2</sup>/12 horas concomitante con RT (50 Gy), seguido de TME (43), se observó poca toxicidad grado 3 durante el tratamiento (diarrea 3%, neutropenia 1%). Un 12% obtuvieron una pCR, similar a la esperada con 5FU infusional. Un ensayo fase III comparó directamente la QTRT neoadyuvante con capecitabina con 5FU infusional en 161 pacientes con CRLA (44). En una comunicación preliminar presentada en ASCO 2009, se indicó que aquellos pacientes que recibieron capecitabina habían presentado más síndrome mano-pie, pero menos neutropenia. Los objetivos secundarios favorecieron a la capecitabina (mayor tasa de infraestadificación de la ypT: 52 vs. 39%,  $p = 0,16$ , y de la ypN: 71 vs. 56%,  $p = 0,09$ ), aunque la SG que era el objetivo principal no se reportó.

El valor de añadir agentes tales como leucovorín, oxaliplatino o irinotecan al 5FU o capecitabina durante la QTRT concomitante es incierto. El 5FU combinado con leucovorín ha sido evaluado en series pequeñas o retrospectivas, con resultados favorables (45). Oxaliplatino se ha convertido en un componente importante del tratamiento adyuvante de cáncer de colon estadio III, y ha sido adoptado como régimen estándar en esta indicación. Sin embargo, en el CRLA dos ensayos randomizados demostraron una mayor toxicidad y ningún beneficio en términos de control local de la enfermedad con esta combinación. En el estudio STAR-01 realizado con 747 pacientes, randomizados a QTRT neoadyuvante basada en 5FU con o sin oxaliplatino semanal seguido de TME (46), se observó cómo la adición de oxaliplatino incrementó significativamente la toxicidad (grados 3 ó 4 de 24 vs. 8%) sin mejoría de la tasa de pCR (16 vs. 15%) o de la preservación de esfínteres. En el estudio ACCORD 12/0405 PRODIGE 1 multicéntrico randomizado con 598 pacientes tratados con RT (45 Gy) con capecitabina o RT (50 Gy) con capecitabina más oxaliplatino (50 mg/m<sup>2</sup> semanal) (47), la adición de oxaliplatino incrementó la toxicidad (grados 3 ó 4 del 25 vs. 11%), sin mejorar de manera significativa la pCR (19 vs. 14%) o la preservación de esfínteres (78 vs. 75%). El beneficio de añadir irinotecán al régimen de QTRT no se pudo demostrar en el estudio de la RTOG en el cual 106 pacientes fueron randomizados a 5FU concomitante con RT hiperfraccionada o 5FU más irinotecán semanal (48). Comunicaciones recientes sugieren que la adición de bevacizumab a la QTRT basada en 5FU puede

conseguir pCR prometedoras sin incrementar la toxicidad aguda (49,50). Hay resultados preliminares variables en cuanto al beneficio de añadir cetuximab a la QTRT convencional basada en 5FU (51,52). Estamos a la espera de la finalización de ensayos fase III que aclaren su indicación en el tratamiento del CRLA, y la implicación de la presencia de mutaciones de *kras*.

#### INDICACIONES DE TRATAMIENTO DE QTRT NEOADYUVANTE

Una estadificación cuidadosa antes del inicio del tratamiento y que cada caso sea discutido de manera individual en un comité multidisciplinario es parte fundamental del abordaje del CRLA (7). Cada caso deberá ser discutido en todos sus detalles, y llegar a una indicación terapéutica basada en las guías internacionales, con el objetivo de optimizar el resultado de la intervención. En un trabajo publicado por Burton y cols. (53), basándose en la estadificación mediante RM del cáncer de recto, se diferenciaron tres grupos de pacientes:

—Grupo 1: tumores de recto con características pronósticas favorables y MRC potencialmente negativo, incluyendo pacientes con tumores T1-2 o T3 con invasión extramural menor de 5 mm y menos de 4 ganglios linfáticos sospechosos, sin signos de invasión vascular extramural.

—Grupo 2: tumores de recto con MRC potencialmente negativo pero con alguna característica de mal pronóstico tal como: afectación peritoneal (T4), o tumores T3 con invasión extramural igual o mayor a 5 mm, invasión vascular extramural o 4 o más ganglios linfáticos sospechosos.

—Grupo 3: tumores de recto con potencial afectación del MRC, o tumores T2-4 a la altura o por debajo de la musculatura puborrectal, o tumores a 1 mm o menos de la fascia mesorrectal, que conforma el margen de resección circunferencial en la cirugía con ETM.

De acuerdo con las recomendaciones planteadas en este trabajo, los pacientes del grupo 1 serían candidatos a cirugía directa sin tratamiento preoperatorio. Los pacientes de grupos 2 y 3 serían candidatos a tratamiento preoperatorio.

El manejo óptimo de cáncer de recto estadio clínico T3N0 es incierto. Algunos de estos pacientes tienen un pronóstico suficientemente favorable que cuestiona la necesidad de un tratamiento adyuvante tras una cirugía con ETM. Por otro lado, hasta una quinta parte de estos pacientes puede estar infraestadificada en el diagnóstico inicial. En una revisión de 188 pacientes con cáncer de recto estadio clínico T3N0 con ecografía endorrectal/RM rectal tratados con QTRT neoadyuvante, 41 (22%) presentaban adenopatías mesorrectales positivas en el estadiaje patológico tras la cirugía (54). Dado el efecto de infraestadificación de la QTRT, está claro que si la cirugía se hubiera practicado en primer lugar probablemente un mayor número de estos pacientes habrían tenido ganglios positivos en la evaluación de la pieza quirúrgica y por tanto se les hubiera recomendado un tratamiento adyuvante con QT. Sin embargo, no está tan

clara la relación entre afectación ganglionar y un mayor riesgo de recaídas locales. Dadas las actuales limitaciones del estadiaje por la imagen, la posibilidad de una infraestadificación ganglionar no justificaría en sí misma la indicación de un tratamiento de QTRT neoadyuvante (55). La mayoría de los ganglios infiltrados en el cáncer de recto son menores de 1 cm, pero no todos los ganglios visibles mediante ecografía endorrectal o RM rectal suponen una afectación ganglionar tumoral (56). Por tanto, la QTRT neoadyuvante podría considerarse una opción apropiada para los pacientes con afectación ganglionar, en especial en el caso de enfermedad ganglionar múltiple y voluminosa, o en caso de adenopatías que se encuentren en la proximidad del MRC.

En los tumores de tercio inferior un objetivo primordial del tratamiento preoperatorio es convertir el procedimiento quirúrgico de una AAP a una cirugía con preservación esfintérica. Si se requiere o no una AAP es subjetivo, y determinar el beneficio del tratamiento neoadyuvante será difícil de cuantificar, al menos en términos de preservación esfintérica. El método más frecuente de abordaje de los tumores de tercio inferior consiste en una evaluación clínica por parte del cirujano antes de iniciar el tratamiento neoadyuvante, en la cual indicará cuál será el tipo de intervención quirúrgica requerida, independientemente de cual sea la respuesta al tratamiento (57). El tipo de operación no debería modificarse ni siquiera en tumores con una importante reducción tras el tratamiento. No obstante, existen pocas series reportadas que muestren resultados de pacientes con esta aproximación prospectiva después de que el cirujano sentara la indicación de AAP antes de comenzar el tratamiento neoadyuvante. Diferentes estudios reportan una incidencia de preservación de esfínteres con la estrategia de (Q)TRT neoadyuvante que está entre un 31-89% (62). Los análisis de control local, supervivencia y función intestinal son prometedores. Sin embargo, falta una evidencia definitiva de alta calidad de que la QTRT preoperatoria puede transformar a pacientes con indicación de una AAP en candidatos a una RAB. Una cuestión importante es el momento en el que se va a practicar la cirugía: los esquemas de RT de curso corto han demostrado conseguir una infraestadificación tumoral. Sin embargo, si la cirugía se demora varias semanas, la posibilidad de una infraestadificación se verá incrementada de manera progresiva (59). El ensayo alemán publicado por Sauer y cols. con QTRT preoperatoria versus postoperatoria demostró que los pacientes que recibían el tratamiento neoadyuvante tenían el doble de probabilidades de tener una cirugía preservadora de esfínteres (39 *versus* 19%) (34). Sin embargo, la tasa absoluta de AAP en ambas ramas no demostró diferencias significativas. Las tasas de preservación esfintérica son altamente dependientes de la destreza y experiencia del cirujano, factores difíciles de documentar.

Aunque hay pocos datos que validen esta aproximación, la QTRT neoadyuvante puede considerarse mandatoria si en la estadificación local inicial se aprecia una invasión mesorrectal. Este dato ha sido utilizado como

uno de los criterios de inclusión en el protocolo EXPERT para CRLA de alto riesgo (63). El ensayo MERCURY (6) demostró que este hallazgo en la RM de estadiaje es altamente predictivo de afectación tumoral del margen circunferencial, lo que conlleva al paciente un alto riesgo de recaída local y en consecuencia una menor supervivencia.

#### QT POSTOPERATORIA

La decisión del uso de QTRT neoadyuvante conlleva la administración de una quimioterapia adyuvante postquirúrgica de 4 a 6 meses. Esto es debido a que la infraestadificación alcanzada en algunos pacientes, con presencia de ganglios negativos en la pieza quirúrgica, no quiere decir que no pudieran ser positivos de inicio, lo cual es un marcador de mayor riesgo de recidiva sistémica. El beneficio de la QT postoperatoria basada en 5FU en pacientes que han recibido QTRT sigue siendo incierto, aunque la mayoría de los oncólogos lo recomiendan.

La cuestión de la QT postoperatoria fue directamente valorada en el ensayo EORTC 22921 previamente descrito, en el cual pacientes que habían recibido RT preoperatoria con o sin QT fueron randomizados por segunda vez a 4 ciclos de QT adyuvante o no tratamiento (37). La adición de la QT antes o después de la cirugía mejoró de manera significativa el control local. Hubo una tendencia a favorecer la QT adyuvante tanto en la SLP a 5 años (58 vs. 52%) como en la SG (67 vs. 63%), pero no fue estadísticamente significativa. Un análisis de subgrupo no planeado posterior limitado a los 785 pacientes con resección completa (R0), y sin evidencia de enfermedad metastásica en la cirugía reveló que la adición de QT postoperatoria mejoró de manera significativa la supervivencia global en aquellos pacientes que habían infraestadificado a ypT0-2, pero no en los estadios ypT3-4 (64). Estos datos elevan las posibilidades de que una respuesta a una QTRT preoperatoria podría servir como marcador para un beneficio de la QT postoperatoria. Sin embargo, otros han fallado en demostrar una mejoría en los resultados con la QT postoperatoria en pacientes con infraestadificación con una QTRT neoadyuvante (65). Es posible que el estadiaje patológico postratamiento represente un factor pronóstico más que predictivo, pero no hay datos prospectivos con suficiente potencia estadística para abordar esta cuestión.

En cuanto al régimen óptimo de tratamiento de QT adyuvante, 6 meses de FOLFOX se está utilizando cada vez más como tratamiento estándar, basado principalmente en la ventaja en la supervivencia de este régimen sobre 5FU modulado con leucovorín en el ensayo MOSAIC de QT adyuvante en cáncer de colon estadio III.

La QT de inducción en lugar de postoperatoria es otra opción en estudio, administrada anteriormente a la QTRT preoperatoria en lugar de tras la cirugía (66,67). Datos precoces sugieren una mayor agregación al tratamiento y un perfil más favorable de toxicidad, pero el régimen óptimo y el impacto en el seguimiento a largo plazo todavía no se conoce.

#### CONCLUSIONES

El manejo del CRLA ha cambiado significativamente en los últimos años. Importantes avances se han logrado en la estadificación locorregional gracias a las técnicas de imagen (principalmente la RM), que aportan una información cada vez más detallada acerca de las características pronósticas del tumor, ayudando en la toma de decisiones acerca del tratamiento más adecuado para cada paciente. El abordaje multidisciplinar de esta patología ha demostrado ser parte indispensable del manejo de los pacientes con CRLA, permitiendo abordar cada caso de manera individual y que los diferentes especialistas participen en la indicación terapéutica de cada paciente. Los avances en las técnicas quirúrgicas han llevado a una disminución de las recaídas locales y una mayor curación de la enfermedad siempre que sea llevada a cabo por un equipo quirúrgico experto. Además, el perfeccionamiento de las técnicas de RT ha llevado a un perfil de toxicidad aguda y crónica más aceptable, disminuyendo la morbilidad perioperatoria. El patólogo, además de la estadificación TNM, debe definir en su informe la calidad del plano de resección quirúrgica, así como la distancia del tumor al MRC.

Los pacientes con una enfermedad limitada (T1-T3a), con escasa infiltración mesorrectal y alejada de la fascia mesorrectal, pueden ser abordados solo mediante una ETM. En el caso de tumores localmente avanzados (T3b-T4), con extensa afectación ganglionar o invasión o amenaza del MRC, así como todos los T3 de tercio inferior, requerirán un tratamiento multimodal.

Los tratamientos preoperatorios son más eficaces y menos tóxicos que los postoperatorios. La QTRT preoperatoria basada en 5FU o sus derivados y asociada a una dosis total de 45-50,4 Gy en fracciones de 180-200 cGy, puede considerarse un tratamiento estándar. La RT preoperatoria de ciclo corto (5 x 5 Gy) ha mostrado su eficacia en el control locorregional de la enfermedad en varios ensayos randomizados. Sin embargo, su uso en España es limitado. El valor de la QT postoperatoria tras QTRT de inducción, aunque usada rutinariamente, no ha sido confirmado en ensayos randomizados. La QT de inducción ha mostrado eficacia antitumoral en estudios fase II, pero debe ser considerada en la actualidad como una opción experimental.

#### CORRESPONDENCIA:

S. Roselló  
Servicio de Hematología y Oncología Médica  
Hospital Clínico Universitario de Valencia  
Instituto de Investigación Sanitaria. INCLIVA  
Universidad de Valencia



## BIBLIOGRAFÍA

1. Willett, CG. Sphincter preservation in rectal cancer. Local excision followed by postoperative radiation therapy. *Semin Radiat Oncol* 1998;8:24.
2. WHO. GLOBOCAN 2008 Cancer Fact Sheet (IARC). Colorectal Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008.
3. AJCC (American Joint Committee on Cancer). Cancer Staging Manual. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., editors. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. 143.
4. García-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002;45:10-15.
5. Brown G, Radcliffe AG, Newcombe RG, et al. Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-resolution magnetic resonance imaging. *Br J Surg* 2003;90:355-364.
6. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study (MERCURY). *BMJ* 2006;333:779.
7. Cervantes A, Chirivella I, Rodríguez-Braun E, et al. A multimodality approach to localized rectal cancer. *Ann Oncol* 2006;17 (Supl.10):x129-x134.
8. Guillem JG, Chessin DB, Shia J, et al. Clinical examination following preoperative chemoradiation for rectal cancer is not a reliable surrogate end point. *J Clin Oncol* 2005;23:3475.
9. Suppiah A, Hunter IA, Cowley J, et al. Magnetic resonance imaging accuracy in assessing tumour down-staging following chemoradiation in rectal cancer. *Colorectal Dis* 2009;11(3):249-53 (Epub 2008 May 29).
10. Nagtegaal ID, van de Velde CJH, van der Worp E, et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: Clinical significance of the pathologist in quality control. *J Clin Oncol* 2002;20:1729-34.
11. Nagtegaal ID, Marijnen CA, Kranenbarg EK, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* 2002;26:350-7.
12. Mawdsley S, Glynn-Jones R, Grainger J, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-free survival? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:745-52.
13. <http://www.virtualpathology.leeds.ac.uk>
14. Dworak O, Keilholtz L, Hoffmann A. Pathological features of rectal cancer after preoperative radiochemotherapy. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:19-23.
15. Bouzourene H, Bosman FT, Seelentag W, et al. Importance of tumor regression assessment in predicting the outcome in patients with locally advanced rectal carcinoma who are treated with preoperative radiotherapy. *Cancer* 2000;94:1121-30.
16. Wheeler JM, Warren BF, Mortensen NJ, et al. Quantification of histologic regression of rectal cancer after irradiation: A proposal for a modified staging system. *Dis Colon Rectum* 2002;45:1051-6.
17. Rodel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:8688.
18. Maas M, Nelemans P, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010;11:835-44.
19. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection: histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986;2:996-9.
20. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993;341:457-60.
21. Havenga K, Maas CP, DeRuiter MC, et al. Avoiding long-term disturbance to bladder and sexual function in pelvic surgery, particularly with rectal cancer. *Semin Surg Oncol* 2000;18:235.
22. Marr R, Birbeck K, Garvican J, et al. The modern abdominopelvic excision: the next challenge after total mesorectal excision. *Ann Surg* 2005;242(1):74-82.
23. NIH consensus conference: adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264:1444-50.
24. Glimelius B, Grönberg H, Järhult J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003;42(5-6):476-92.
25. Swedish Rectal Cancer Trial. Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 1997;336:980.
26. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001;345:638.
27. Peeters, KC, Marijnen, CA, Nagtegaal, ID, et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693.
28. Marijnen CAM, Nagtegaal ID, Kapiteijn E, et al. Radiotherapy does not compensate for positive resection margins in rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55:1311-20.
29. Marijnen CA, Kapiteijn E, van de Velde CJH et al. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision in primary rectal cancer: Report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:817-25.
30. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet* 2009;373:811.
31. Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG C016 randomised clinical trial. *Lancet* 2009;373:821.
32. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006;93:1215.
33. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: A pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004;22:1785-96.
34. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1731.
35. Roh MS, Colangelo LH, O'Connell MJ, et al. Preoperative multimodality therapy improves disease-free survival in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-03. *J Clin Oncol* 2009;27:5124.
36. Bosset JF, Calais G, Mineur L, et al. Enhanced tumorocidal effect of chemotherapy with preoperative radiotherapy for rectal cancer: preliminary results -EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005;23:5620.
37. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:1114.
38. Gerard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCO 9203. *J Clin Oncol* 2006;24:4620.
39. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD006041.
40. Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Pathologic stage is most prognostic of disease-free survival in locally advanced rectal cancer patients after preoperative chemoradiation. *Cancer* 2008;113:57.
41. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS, et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. *N Engl J Med* 1994;331(8):502-7.
42. Fernández-Martos C, Aparicio J, Bosch C, et al. Preoperative Uracil, Tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-up. *J Clin Oncol* 2004;22:3016.
43. Kim JC, Kim TW, Kim JH, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision

- in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:346.
44. Hofheinz R, Wenz F, Post S, et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based neo-adjuvant chemotherapy for locally advanced rectal cancer (LARC): safety results of a randomized, phase III trial (abstract #4014). *J Clin Oncol* 2009;27:171s.
  45. Guillem JG, Chessin DB, Cohen AM, et al. Long-term oncologic outcome following preoperative combined modality therapy and total mesorectal excision of locally advanced rectal cancer. *Ann Surg* 2005;241:829.
  46. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Aduvante Reto (STAR)-01 randomized phase III trial (abstract #4008). *J Clin Oncol* 2009;27:804s.
  47. Gerard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010;28:1638.
  48. Mohiuddin M, Winter K, Mitchell E, et al. Randomized phase II study of neoadjuvant combined-modality chemoradiation for distal rectal cancer: Radiation Therapy Oncology Group Trial 0012. *J Clin Oncol* 2006;24:650.
  49. Willett CG, Duda DG, di Tomaso E, et al. Efficacy, safety, and biomarkers of neoadjuvant bevacizumab, radiation therapy, and fluorouracil in rectal cancer: a multidisciplinary phase II study. *J Clin Oncol* 2009;27:3020.
  50. Crane CH, Eng C, Feig BW, et al. Phase II trial of neoadjuvant bevacizumab, capecitabine, and radiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:824.
  51. Velenik V, Ocvirk J, Oblak I, et al. A phase II study of cetuximab, capecitabine and radiotherapy in neoadjuvant treatment of patients with locally advanced resectable rectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:244.
  52. Horisberger K, Treschl A, Mai S, et al. Cetuximab in combination with capecitabine, irinotecan, and radiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer: results of a phase II MAR-GIT trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1487.
  53. Burton S, Brown G, Daniels IR, et al. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins. *Br J Cancer* 2006;94:351-7.
  54. Guillem JG, Diaz-Gonzalez JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008;26:368.
  55. Hermanek P, Hohenberger W, Fietkau R, et al. Individualized magnetic resonance imaging-based neoadjuvant chemoradiation for middle and lower rectal carcinoma. *Colorectal Dis* 2011;13(1):39-47.
  56. Hermanek P, Merkel S, Fietkau R, et al. Regional lymph node metastasis and locoregional recurrence of rectal carcinoma in the era of TME (corrected) surgery. Implications for treatment decisions. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(3):359-68 (Epub 2009 Dec 10).
  57. Minsky BD. Sphincter preservation for rectal cancer: Fact or fiction? *J Clin Oncol* 2002;20:1971.
  58. Wagman R, Minsky BD, Cohen AM, et al. Sphincter preservation in rectal cancer with preoperative radiation therapy and coloanal anastomosis: long term follow-up. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:51.
  59. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum: a progress report of National Surgical Breast and Bowel Project Protocol R-03. *Dis Colon Rectum* 1997;40:131.
  60. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90-01 randomized trial. *J Clin Oncol* 1999;17:2396.
  61. Grann A, Feng C, Wong D, et al. Preoperative combined modality therapy for clinically resectable uT3 rectal adenocarcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49:987.
  62. Rengan R, Paty P, Wong WD, et al. Distal cT2N0 rectal cancer: is there an alternative to abdominoperineal resection? *J Clin Oncol* 2005;23:4905.
  63. Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin followed by synchronous chemoradiation and total mesorectal excision in magnetic resonance imaging-defined poor-risk rectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:668.
  64. Collette L, Bosset JF, den Dulk M, et al. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. *J Clin Oncol* 2007;25:4379.
  65. Fietkau R, Barten M, Klautke G, et al. Postoperative chemotherapy may not be necessary for patients with ypN0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006;49(9):1284-92.
  66. Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, et al. Neoadjuvant capecitabine and oxaliplatin before chemoradiotherapy and total mesorectal excision in MRI-defined poor-risk rectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11:241.
  67. Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo Cancer de Recto 3 study. *J Clin Oncol* 2010;28:859.

# Tratamiento médico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal

A. ABAD, L. LAYOS, C. BUGES, A. MARTÍNEZ, J. L. MANZANO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Germans Trias i Pujol. ICO. Badalona, Barcelona*

## RESUMEN

A día de hoy, la cirugía de las metástasis hepáticas es el tratamiento de elección. La mejoría de las técnicas quirúrgicas ha sido un factor determinante en la evolución de los criterios de reseccabilidad, hoy limitados al remanente hepático en los casos de cirugía extrema. Aun teniendo en cuenta este hecho, existen una serie de factores pronósticos que van a modificar la supervivencia de estos pacientes de 42% a 5 años a menos del 5%. La inclusión de estos factores permite separar tres grupos de pacientes considerando a los pacientes con factores de mal pronóstico no reseccables de inicio y estando indicado en este caso el tratamiento con quimioterapia pre- o perioperatoria. El objetivo fundamental de esta estrategia de tratamiento es reducir el volumen tumoral para mejorar la reseccabilidad y por tanto la obtención de respuesta objetiva a la quimioterapia. De acuerdo con los datos reportados, las combinaciones con 5-FU y oxaliplatino más un agente biológico han mostrado ser las combinaciones más activas y deben recomendarse.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer de colon. Metástasis hepáticas. Cirugía.

## ABSTRACT

*To day of today, the surgery of the liver metastasis is the election treatment. The improvement of the surgical techniques has been a determining factor in the evolution of the resectability criteria limited today to the remaining liver in the cases of extreme surgery. Even considering this fact a series of prognostic factors can modify the patient outcome from 42% of 5 years survival to only 0-5%. The inclusion of these factors allows separating three groups of patients considering the patients with bad prognostic factors no initially resectable being indicated in this case the treatment with pre or perioperative chemotherapy. The main target of this strategy of treatment is to reduce the tumor-like volume to improve the resectability and therefore the obtaining of objective response to the chemotherapy. In agreement with the reported data, the combinations with 5FU and oxaliplatin plus a biological agent have shown to be the most active combinations and must be recommended.*

**KEY WORDS:** Colon cancer. Liver metastasis. Surgery.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente nadie duda de que la resección es la primera intención de tratamiento de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal (CCR). A día de hoy podríamos decir que los únicos criterios absolutos de irreseccabilidad son el remanente hepático que permita sobrevivir al paciente y la enfermedad extrahepática no reseccable, aunque este segundo es más un criterio de no indicación quirúrgica (resecar toda la enfermedad) que un criterio de irreseccabilidad. Aun teniendo en cuenta la

mejoría de las técnicas quirúrgicas que ha permitido llegar a la que se ha denominado cirugía extrema, no podemos olvidar que a lo largo del tiempo se han establecido distintos factores pronósticos que modifican la supervivencia de los pacientes. Gayowsky (1), Nordlinger (2), Fong (3), Iwatsuki (4), Figueras (5,6) y, más recientemente, Tomlinson (7) establecieron una serie de factores pronósticos de los que extrayendo los que alcanzan significación de manera global, podemos establecer una serie de factores cuya presencia llega a reducir la supervivencia a los 5 años a 0-15% en comparación con el

42% que se puede alcanzar según datos del LiverMet-Survey ([www.livermetsurvey.org](http://www.livermetsurvey.org)) y los de MA Anderson (7). Es necesario no obstante tener presente que son solo esto, factores pronósticos siendo la irreseccabilidad un criterio exclusivamente quirúrgico, ya sea por técnicamente imposible o por las condiciones del paciente. Este concepto es de importancia fundamental a la hora de establecer la estrategia terapéutica y es aquí donde hemos de situar la quimioterapia. Los factores pronósticos de hecho van a determinar, aunque siempre con la resección como objetivo, la estrategia de tratamiento con la inclusión o no de quimioterapia peri-, pre- o postoperatoria. La quimioterapia será tratamiento único en los pacientes con diseminación múltiple y masiva que nunca van a ser resecables.

#### QUIMIOTERAPIA Y GRUPOS DE PACIENTES

La indicación de la quimioterapia en esta estrategia multidisciplinar, puede tener distintas intenciones. En la práctica podemos establecer tres indicaciones (definiciones). En los casos técnicamente resecables la intención de la quimioterapia es mejorar los resultados de la cirugía. En esta situación, hablaremos de quimioterapia "neoadyuvante" en aquellos casos en los que las metástasis podrían ser resecadas inicialmente y de "inducción" en aquellos casos de metástasis técnicamente resecables pero con factores de riesgo que hacen peligrar los resultados con la cirugía de inicio (inducir la respuesta objetiva para reducir el volumen tumoral). En los casos de metástasis irreseccables podemos hablar de quimioterapia de "conversión" ya que lo que se pretende es convertir las metástasis en resecables. Hemos de señalar que estas definiciones son las que proponemos aunque somos conscientes de que no existe un consenso universal en el nombre pero sí en la intención (Tabla I).

TABLA I

QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA		
Tipo	Intención	Características
Neoadyuvante	Mejorar resultados de la cirugía	Metástasis resecables de inicio Buen pronóstico
Inducción	Mejorar resultados de la cirugía	Metástasis no inicialmente resecables Factores de mal pronóstico
Conversión	Alcanzar la resección	Metástasis irreseccables

Es evidente que cada indicación se corresponderá a un determinado grupo de pacientes. Los pacientes resecables pueden ser de buen pronóstico y pacientes con factores de mal pronóstico. Los pacientes resecables de buen pronóstico, también llamados inicialmente resecables, son aquellos en cuya historia encontramos los siguientes datos: intervalo libre entre la cirugía del tumor primario y la aparición de las metástasis superior

a 12 meses, 4 o menos de 4 nódulos metastáticos, afectación de un solo lóbulo, sin afectación vascular y diámetro inferior a 5 cm. En estos casos estaremos hablando de quimioterapia neoadyuvante. Los pacientes resecables con factores de mal pronóstico, también llamados con alto riesgo de recaída o inicialmente no resecables, son aquellos en los que encontramos afectación de más de 50% del parénquima hepático, más de 4 nódulos, afectación bilobar, afectación vascular (resecable), diámetro mayor de 10 cm y enfermedad extrahepática resecable. En este grupo hablamos de quimioterapia de inducción. Aunque ya se ha mencionado antes que únicamente el remanente hepático es una contraindicación absoluta para la cirugía extrema, los criterios de no resecabilidad generalmente aceptados son: existencia de insuficiente parénquima hepático residual tras la cirugía (20-25%), infiltración de ambas ramas de la porta o infiltración portal y venosa o afectación de las tres venas hepáticas o de las dos arterias hepáticas o presencia de enfermedad extrahepática no resecable (carcinomatosis peritoneal masiva, adenopatías retroperitoneales, afectación ganglionar hilio-hepática voluminosa). En este grupo de pacientes hablaríamos de quimioterapia de "conversión" (Tabla II).

TABLA II

#### CLASIFICACIÓN SEGÚN FACTORES PRONÓSTICOS Y DE IRRESECCABILIDAD

	Características	Quimioterapia
Buen pronóstico	Intervalo libre entre la cirugía del tumor primario y la aparición de las metástasis superior a 12 meses 4 o menos de 4 nódulos metastáticos Afectación de un solo lóbulo No afectación vascular Diámetro inferior a 5 cm	Neoadyuvante
Mal pronóstico	Afectación de más de 50% del parénquima hepático Más de 4 nódulos Afectación bilobar Afectación vascular (resecable) Diámetro mayor de 10 cm Enfermedad extrahepática resecable	Inducción
Irreseccable	Insuficiente parénquima hepático residual tras la cirugía (20-25%) Infiltración de ambas ramas de la porta o infiltración portal y venosa o afectación de las tres venas hepáticas o de las dos arterias hepáticas Presencia de enfermedad extrahepática no resecable	Conversión

La elección del tratamiento adecuado para cada situación debe ser multidisciplinar con un cuidadoso diagnóstico radiológico y estudio de extensión que nos permita delimitar a qué grupo de riesgo pertenece el paciente. Para los pacientes de buen pronóstico la ciru-



gía de entrada puede estar indicada aunque cada vez más la tendencia es a un tratamiento neoadyuvante o con diseño perioperatorio. El estudio 40983 de la EORTC con tratamiento perioperatorio frente a cirugía sola demuestra mejoría significativa con el tratamiento combinado, concluyendo que cirugía más quimioterapia es mejor que cirugía sola. En este estudio los pacientes incluidos tenían entre 1 a 4 metástasis hepáticas de manera que la intención de la quimioterapia es claramente la que hemos definido como neoadyuvante y que estaría indicada para los pacientes inicialmente reseca- bles (8). En los casos con cirugía inicial, aún a falta de estudios comparativos, se recomienda la quimioterapia adyuvante (9,10).

La quimioterapia preoperatoria se empezó a indicar en pacientes al límite de la resección, lo que hemos definido quimioterapia de inducción y también en algunos casos de irresecables, quimioterapia de conversión. Es evidente que en ello tuvo mucho que ver los buenos resultados que se empezaban a obtener en respuesta al tratamiento con la incorporación de los nuevos quimio- terapéuticos irinotecán y oxaliplatino (11,12). Se utilizaron sobre todo quimioterapias basadas en oxaliplatino en pacientes con factores de riesgo con una toxicidad acep- table y manejable, obteniendo supervivencias de entre 35 y 50% (13-16). En la serie más amplia publicada (17) se alcanzó una supervivencia del 35%, evidencián- dose diferencias entre el grupo de buen pronóstico (supervivencias del 49% a los 5 años y 31% a los 10 años) respecto al grupo de mal pronóstico que, con qui- mioterapia preoperatoria que hemos definido como de inducción (inducir la respuesta objetiva para reducir el volumen tumoral), alcanza supervivencias del 30% a los 5 años y 18% a los 10 años.

La combinación de esquemas clásicos de oxaliplati- no como FOLFOX o irinotecán como FOLFIRI, con anticuerpos monoclonales o la utilización de tripletes alcanza en algunos trabajos altas tasas de respuesta con porcentajes de resección R0 muy satisfactorios. Bien conocido es el ensayo conocido como ACROBAT, ensayo en fase II con FOLFOX-4 más cetuximab que obtuvo un índice de respuestas confirmadas de 72% y se recuperaron para cirugía un 23% de pacientes previa- mente no reseca- bles en los que se alcanzó una cirugía R0 en 21%, los resultados mejores hasta el momento en pacientes no seleccionados (18). También la combina- ción de cetuximab con FOLFIRI alcanza buenos resul- tados en metástasis irresecables con 30% de rescates para cirugía (19). Es de señalar que estos trabajos se desarrollaron previamente al conocimiento de la impor- tancia de la presencia o no de mutación en el gen *kras*. El análisis retrospectivo por subgrupos demuestra una clara superioridad en los pacientes sin mutación (20). Actualmente la indicación de los agentes anti-EGFR se reserva para los tumores con *kras* no mutado. Asimismo bevacizumab ha mostrado actividad en esta situación. En el trabajo de revisión de Ellis y cols. (21), a pesar de los efectos sobre la cicatrización, bevacizumab se mues- tra seguro si se observan un mínimo de precauciones recomendando en este trabajo retrasar la cirugía 8 sema- nas, periodo que hoy en día se acorta en 4-6 semanas

como se establece en el estudio de Gruenberger de bevacizumab combinado con capecitabina y oxaliplati- no en el que 52 de 56 pacientes fueron reseca- dos des- pués de 6 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, situan- do en 5 semanas el periodo de protección (22). También se ha podido demostrar en quimioterapia basada en oxa- liplatino que bevacizumab incrementa el porcentaje de remisiones patológicas y disminuye la incidencia de dilatación sinusoidal severa (23). Bevacizumab se muestra también seguro cuando se combina con irinotecán (24). La triple combinación de agentes quimioterá- picos ha demostrado gran actividad obteniendo altos índices de reseca- bilidad con cirugía R0 que alcanzan 36% en un estudio italiano del grupo GONO con FOL- FIRINOX y 40% en el estudio español del Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD) con FUOXIRI aunque con elevada toxicidad en el estudio del GONO (25,26).

La quimioterapia preoperatoria estaría indicada en el grupo de mal pronóstico como tratamiento de induc- ción, pero también en los pacientes irresecables en los que se debe iniciar la quimioterapia sin abandonar la posibilidad de reconsiderar la cirugía de resección si se obtiene una buena respuesta con la quimioterapia de conversión.

Recientemente se ha publicado el primer estudio prospectivo y comparativo dirigido a pacientes con solo metástasis hepáticas. En este estudio conocido como CELIM se compara el tratamiento preoperatorio con FOLFOX+cetuximab con FOLFIRI+cetuximab (27). Se incluyen dos grupos de pacientes considerados no rese- ca- bles de inicio: tener más de 5 nódulos metastásicos y/o ser irresecable. El índice de respuestas global fue del 75% con 34% de cirugía R0. La cirugía R0 para el grupo de más de 5 metástasis alcanzó el 40% y un 28% de los pacientes considerados irresecables antes de la quimioterapia se convirtieron en reseca- bles. Estos datos refuerzan la idea de la indicación de la quimioterapia tanto de inducción como de conversión para mejorar significativamente los resultados (en la tabla III se resu- men los resultados de los estudios con pacientes selec- cionados).

TABLA III

ESTUDIOS CON PACIENTES SELECCIONADOS					
Ref.	n	Schedule	RR %	Resection %	R0 %
16	44	FOLFOX	60	40	33
25	42	FUOXIRI (TTD)	69	36 Liver 40	26 Liver 27
22	56	XELOX + bevacizumab	73	91	91
27	111 > 5 M	FOLFOX/FOLFIRI + cetuximab	75	42 44	35 40

Por todo lo expuesto hemos concluir que la quimio- terapia preoperatoria está indicada en cualquiera de sus intenciones, neoadyuvante, de inducción y de conver-

sión, en todos los casos de metástasis hepáticas sin enfermedad extrahepática o con enfermedad extrahepática resecable.

Un aspecto muy importante cuando hablamos de quimioterapia preoperatoria con múltiples fármacos es la toxicidad hepática inducida y debe de ser tenida en cuenta cuando escojamos los medicamentos debiendo valorarse el estado basal del hígado. La esteatohepatitis asociada a la quimioterapia puede comprometer la tolerancia a una resección hepática. En este sentido las combinaciones con oxaliplatino ofrecen un patrón más favorable respecto a otros esquemas. La utilización de oxaliplatino se asocia a obstrucción sinusoidal y fibrosis. Estos datos fueron analizados por Vauthey en un estudio en el que ciento cuarenta y seis pacientes recibieron quimioterapia previa a resección de metástasis y los comparó con el resto que no la habían recibido (28). Oxaliplatino fue asociado con mayor grado de dilatación sinusoidal comparado con los que no habían recibido quimioterapia (18,9 vs. 1,9%;  $p < 0,001$ ). Irinotecán se asoció a una alta incidencia de esteatohepatitis en comparación con los pacientes que no recibieron quimioterapia (20,2 vs. 4,4%;  $p < 0,001$ ). La esteatohepatitis se asoció a su vez a un mayor porcentaje de mortalidad postoperatoria a 90 días (14,7 vs. 1,6%;  $p < 0,001$ ). Las lesiones hepáticas inducidas por oxaliplatino no se asociaron a un incremento de la morbilidad y mortalidad postoperatoria.

El número de ciclos también está en relación a la toxicidad empeorando significativamente a partir del 4-5 ciclo, por lo que debe tenderse a intervenir lo antes posible siendo recomendable valorar al paciente a los 4 ciclos de tratamiento.

TABLA IV

## TOXICIDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR LA QUIMIOTERAPIA

	Toxicidad %	
	Dilatación sinusoidal	Esteatohepatitis
158 p No tratamiento	1,9	4,4
248 p QTneoadyuvante	5,4	8,4
5-FU+OXA	18,9	
5-FU+IRI	$p < 0,001$	20,2
	$p < 0,001$	
Mortalidad a 90 días	No esteatohepatitis 1,6	Esteatohepatitis 14,7
	$p < 0,001$	

A día de hoy, al escribir este artículo, existe un debate sobre el verdadero papel de los fármacos biológicos. En otro artículo de este mismo número de Revisiones en Cáncer se habla del tratamiento sistémico de las metástasis del cáncer colorrectal en general, donde se establecen cuáles son los tratamientos más eficaces para cada situación. En el caso de las metástasis hepáticas y la

indicación resecabilidad, lo que más interesa es la respuesta objetiva. Mientras dure el debate, el tratamiento recomendado debe ser aquel que obtiene el índice mayor de respuestas que posibilite la resección de las metástasis en el mayor número de casos. De esta manera de acuerdo con los resultados reportados en la literatura las combinaciones de quimioterapia basada en 5-FU y oxaliplatino más un medicamento biológico han mostrado ser las más activas y deben recomendarse. También los tripletes de quimioterapia pueden considerarse en determinados pacientes seleccionados (hipersensibilidad a anti-EGFR y riesgo para recibir antianagénicos).

## CORRESPONDENCIA:

A. Abad  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Germans Trias i Pujol  
ICO Badalona  
Ctra. del Canyet, s/n.  
08916 Badalona, Barcelona

## BIBLIOGRAFÍA

- Gayowski TJ, Iwatsuki S, Madariaga JR, Selby R, Todo S, Irish W, et al. Experience in hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of clinical and pathologic risk factors. *Surgery* 1994;116(4):703-10.
- Nordlinger B, Guiguet M, Vaillant JC, Balladur P, Boudjema K, Bachellier P, et al. Surgical resection of colorectal carcinoma metastases to the liver. A prognostic scoring system to improve case selection, based on 1568 patients. *Association Francaise de Chirurgie. Cancer* 1996;77(7):1254-62.
- Fong Y, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg* 1999;230(3):309-18.
- Iwatsuki S, Dvorchik I, Madariaga JR, Marsh JW, Dodson F, Bonham AC, et al. Hepatic resection for metastatic colorectal adenocarcinoma: a proposal of a prognostic scoring system. *J Am Coll Surg* 1999;189(3):291-9.
- Figueras J, Valls C, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Jaurieta E. Resection rate and effect of postoperative chemotherapy on survival after surgery for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2001;88(7):980-5.
- Abad A, Figueras J, Valls C, Carrato A, Pardo F, Dfáz-Rubio E, et al. Guidelines for the detection and treatment of liver metastases of colorectal cancer. *Clin Transl Oncol* 2007;723-30.
- Tomlinson JS, Jarnagin WR, DeMatteo RP, Fong Y, Kornprat P, Gonen M, et al. Actual 10-year survival after resection of colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25(29):4575-80.
- Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9617):1007-16.
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN practice guidelines in oncology. V.2. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) 2007
- Portier G, Elias D, Bouche O, Rougier P, Bosset JF, Saric J, et

- al. Multicenter randomized trial of adjuvant fluorouracil and folinic acid compared with surgery alone after resection of colorectal liver metastases: FFCD ACHBTH AURC 9002 trial. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4976-82.
11. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355(9209):1041-7.
  12. de Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, 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* 1999;15(2):808.
  13. Adam R, Avisar E, Ariche A, Giachetti S, Azoulay D, Castaing D, et al. Five-year survival following hepatic resection after neoadjuvant therapy for nonresectable colorectal. *Ann Surg Oncol* 2001;8(4):347-53.
  14. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224(4):509-20.
  15. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10(6):663-9.
  16. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23(36):9243-9.
  17. Adam R, Pascal G, Castaing D, Azoulay D, Delvart V, Paule B, et al. Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004;240(6):1052-61.
  18. Taberero J, Van CE, Diaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, Andre T, et al. Phase II trial of cetuximab in combination with fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(33):5225-32.
  19. Min BS, Kim NK, Ahn JB, Roh JK, Kim KS, Choi JS, et al. Cetuximab in combination with 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan as a neoadjuvant chemotherapy in patients with initially unresectable colorectal liver metastases. *Onkologie* 2007; 30(12):637-43.
  20. Van Cutsem E, Lang I, Folprecht G, Nowacki M, Cascinu S, Shchepotin I, et al. Cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): The influence of KRAS AND BRAF biomarkers on outcome: Updated data from the CRYSTAL trial. American Society of Clinical Oncology (ASCO) Gastrointestinal Cancer Symposium 2010. Proceedings of ASCO GI 2010. 22-1-2010. Abstract 281.
  21. Ellis LM, Curley SA, Grothey A. Surgical resection after downsizing of colorectal liver metastasis in the era of bevacizumab. *J Clin Oncol* 2005;23(22):4853-5.
  22. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J, Scheithauer W, Zielinski C, Herbst F, et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(11):1830-5.
  23. Ribero D, Wang H, Donadon M, Zorzi D, Thomas MB, Eng C, et al. Bevacizumab improves pathologic response and protects against hepatic injury in patients treated with oxaliplatin-based chemotherapy for colorectal liver metastases. *Cancer* 2007;110(12):2761-7.
  24. Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, Bendell JC, Gan TJ, Hill SE, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008;206(1):96-106.
  25. Abad A, Massuti B, Anton A, Vega ME, Yuste AL, Marcuello E, et al. Colorectal cancer metastasis resectability after treatment with the combination of oxaliplatin, irinotecan and 5-fluorouracil. Final results of a phase II study. *Acta Oncol* 2008;47(2):286-92.
  26. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1670-6.
  27. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010;11(1):38-47.
  28. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006;24(13):2065-72.

# Cáncer colorrectal en el anciano

C. GRÁVALOS<sup>1</sup>, P. GARCÍA-ALFONSO<sup>2</sup>, I. GARCÍA-ESCOBAR<sup>1</sup>, D. MALÓN<sup>3</sup>

*Servicio de Oncología Médica. <sup>1</sup>Hospital Universitario 12 de Octubre. <sup>2</sup>Hospital Universitario Gregorio Marañón. <sup>3</sup>Sección de Oncología Médica. Hospital de Coslada. Madrid*

## RESUMEN

El cáncer colorrectal es uno de los cánceres más frecuentes en los países occidentales. Su incidencia aumenta con la edad. El papel de la quimioterapia en ancianos es un tema de gran actualidad ya que más de la mitad de los pacientes que se atienden en las consultas son mayores de 70 años y al mismo tiempo los ancianos están infrarrepresentados en los ensayos clínicos y suelen tener comorbilidades. Este artículo revisa los estudios más importantes sobre el beneficio y tolerancia de las fluoropirimidinas y de los esquemas con oxaliplatino en pacientes ancianos con estadio III de cáncer de colon. Además, se analizan la actividad y la toxicidad de la quimioterapia en enfermedad metastásica, desde las fluoropirimidinas y el raltitrexed en monoterapia hasta las combinaciones con oxaliplatino y con irinotecán. Por último, se detallan los resultados de estudios con los anticuerpos monoclonales bevacizumab, cetuximab y panitumumab en esta población especial de pacientes.

**PALABRAS CLAVE:** Ancianos. Bevacizumab. Cáncer colorrectal. Cetuximab. Panitumumab. Quimioterapia.

## ABSTRACT

*Colorectal cancer is among the most frequent cancers in Western countries. One of the strongest risk factors is age. Chemotherapy for patients  $\geq 70$  years with colorectal cancer may be a challenge as elderly patients are usually underrepresented in clinical trials and the comorbidities. This article discusses the current evidence for adjuvant chemotherapy in elderly patients, both fluoropyrimidines and oxaliplatin-based schedules. Also, the efficacy and safety of systemic chemotherapy with fluoropyrimidines and raltitrexed as single agents, and oxaliplatin- and irinotecan-based regimens in advanced colorectal cancer are reviewed. Finally, the results of several studies focused on monoclonal antibodies, bevacizumab, cetuximab and panitumumab, are described for this special population.*

**KEY WORDS:** Ancianos. Bevacizumab. Cáncer colorrectal. Cetuximab. Panitumumab. Quimioterapia.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una de las neoplasias malignas más frecuentes en los países occidentales. Cada año se diagnostican más de un millón de casos nuevos y aproximadamente 500.000 personas fallecen por esta enfermedad en el mundo (1). La mayor esperanza de vida contribuye a que la incidencia de cáncer colorrectal esté aumentando, siendo actualmente la edad mediana de presentación de esta enfermedad de 71 años (2).

No existe un consenso sobre qué es una persona “anciana” ya que el envejecimiento es un proceso individual que no depende exclusivamente de la edad cronológica. Desde un punto de vista clínico se suele emplear el límite de los 70 años para considerar a una persona “mayor” porque a partir de esta edad aparecen cambios fisiológicos que aumentan la toxicidad de la quimioterapia sistémica. Sin embargo, es importante reseñar que los 70 años es una definición arbitraria y que en los ensayos clínicos la definición de “anciano” varía ampliamente entre  $\geq 65$  años y  $\geq 80$  años (3).



Un hecho a destacar es que aproximadamente la mitad de los enfermos tratados en la práctica clínica habitual tienen  $\geq 70$  años mientras que solo el 10-20% de los pacientes incluidos en estudios clínicos son ancianos (4).

En los ancianos uno de los principios más importantes del tratamiento del cáncer es mantener la independencia y la funcionalidad y, en la decisión sobre tratar o no tratar a estos pacientes, y con qué quimioterapia, se deben tener en consideración factores como el estado nutricional, cognitivo, funcional, emocional y socioeconómico (5). Por otro lado se sabe que los tratamientos de quimioterapia pueden tener un impacto negativo en la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) (6). La calidad de vida es de especial importancia para las personas ancianas con cáncer para las que no solo es importante el beneficio en supervivencia sino también cuál es la calidad de la vida que les queda por vivir.

#### TRATAMIENTO ADYUVANTE

La evidencia sobre la eficacia y tolerancia de la quimioterapia adyuvante en pacientes mayores proviene de ensayos clínicos (incluyendo análisis de subgrupos), de análisis de datos agrupados de los ensayos clínicos (pooled analysis) y de series retrospectivas de pacientes tratados según práctica habitual.

#### FLUOROPYRIMIDINAS

##### *Ensayos clínicos y análisis de datos agrupados*

La quimioterapia adyuvante reduce el riesgo de recidiva y de muerte en estadio III de cáncer de colon (7), siendo controvertida en el estadio II. En 2001, Sargent y cols. (8) publicaron un análisis de datos globales de siete ensayos clínicos fase III randomizados que comparaban 5-Fluorouracilo (5-FU) y leucovorin (LV) (5 estudios) o 5-FU/levamisol (2 estudios) frente a no quimioterapia. El total de 3.351 pacientes incluidos se agruparon en 4 categorías de edad (< 50 años, 51-60 años, 61-70 años y > 70 años). Se reportó una reducción del 24% en la mortalidad y del 32% en el riesgo de recidiva a lo largo de todas las categorías de edad, indicando que la eficacia de la quimioterapia adyuvante con regímenes basados en 5-FU es similar en pacientes ancianos y jóvenes. Por otro lado, la incidencia de efectos secundarios no fue más elevada entre los pacientes > 70 años, con la excepción de leucopenia en un estudio.

En el estudio X-ACT (9) que comparó capecitabina frente a 5-FU/LV en bolo en 1.987 pacientes con cáncer de colon estadio III, el límite de edad era 75 años, la edad mediana 62 años y el 80% de los pacientes eran menores de 70 años. En el análisis de eficacia por subgrupos no hubo diferencias por edad. En cuanto a la tolerancia, los pacientes  $\geq 70$  años tratados con capecitabina tuvieron menos diarrea, mucositis y neutropenia que los pacientes  $\geq 70$  años tratados con 5-FU/LV pero más hiperbilirrubinemia y síndrome mano pie, como ocurrió con la población total del estudio (10).

#### *Práctica clínica*

La eficacia de la quimioterapia adyuvante basada en 5-FU en pacientes ancianos tratados fuera de ensayos clínicos se ha confirmado en dos grandes bases de datos. Sundararajan y cols. (11) publicaron los resultados de un análisis combinado del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry y Medicare. El 52% de 4.768 pacientes mayores de 65 años fueron tratados con quimioterapia adyuvante basada en 5-FU y tuvieron una supervivencia estadísticamente mejor que los no tratados [Hazard ratio (HR) 0,66]. Los autores concluyen que los pacientes mayores tienen una reducción de la mortalidad similar a la observada en los pacientes más jóvenes cuando son tratados con quimioterapia con 5-FU.

De forma similar, Jessup y cols. (12) evaluaron los datos de 85.934 pacientes con estadio III de cáncer de colon registrados en la National Cancer Data Base y observaron que los pacientes más mayores obtienen el mismo beneficio que los más jóvenes con la quimioterapia con 5-FU, aunque son tratados con menor frecuencia.

#### QUIMIOTERAPIA BASADA EN OXALIPLATINO

##### *Ensayos clínicos*

Tres estudios han demostrado el beneficio en supervivencia libre de enfermedad (SLE) al asociar oxaliplatino a fluoropirimidinas frente a fluoropirimidinas en monoterapia en estadio III de cáncer de colon: el Multicenter International Study of Oxaliplatin/Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) (13), el National Surgery Adjuvant Bowel and Breast Project C-07 (NSABP-C07) (14) y el estudio XELOXA (15). Sin embargo, la eficacia en pacientes mayores de 70 años es una cuestión más debatida.

1. *MOSAIC*. Este estudio randomizó a 2.246 pacientes con cáncer de colon estadio II (40%) o estadio III (60%) a recibir 5-FU en infusión/LV (LV5FU2) o LV5FU2 + oxaliplatino (FOLFOX4), siendo uno de los criterios de exclusión la edad mayor de 75 años. Los pacientes incluidos eran relativamente jóvenes (edad mediana 61 años) y el 65% tenían menos de 65 años. En el grupo con estadio III, la adición de oxaliplatino al 5-FU/LV redujo el riesgo relativo de recidiva a 3 años en un 24% frente al LV5FU2 [72,2 *versus* 65,3%]. Sin embargo, en un análisis exploratorio por subgrupos el beneficio en la SLE parecía limitado a aquellos pacientes con edad < 65 años. En 2009 se publicaron los resultados de supervivencia global (SG) a 6 años (16). En estadio III, el FOLFOX4 aumentó de forma significativa la SG frente al LV5FU2 (73 *vs.* 68,7%,  $p = 0,023$ ). Pero, de nuevo, este beneficio no se observó en el análisis por subgrupos en los pacientes  $\geq 65$  años.

En cuanto a la toxicidad, la neutropenia, la diarrea y los vómitos fueron los efectos secundarios más frecuentes con FOLFOX4. Además, el 92% de los pacientes

tratados con FOLFOX4 tuvieron neuropatía periférica durante el tratamiento, que fue grado 3 en el 12,4% de los casos. Un 1% mantenían los síntomas de neurotoxicidad grado 3 un año después de terminar el tratamiento. En la publicación de los resultados de supervivencia global a 6 años, un 15,5% de los pacientes tenían algún grado de neuropatía sensitiva residual.

2. *NSABP-C07*. Este estudio americano randomizó a 2.407 pacientes, de los que un tercio tenían  $\geq 65$  años, a 5-FU/LV (FL) bolo semanal o 5-FU/LV bolo + oxaliplatino semanal (FLOX). La SLE a 3 y 4 años fue 72% y 67% para FL, y 76% y 73% para FLOX, respectivamente, con un HR de 0,80 [intervalo de confianza (IC) 95% 0,69-0,93] pero, cuando se analizó por subgrupos, los pacientes  $\geq 65$  años no se beneficiaban (HR 1,31,  $p < 0,001$ ), hallazgo similar al descrito en el MOSAIC.

Además, los pacientes mayores de 60 años tuvieron un riesgo mayor de daño intestinal con FLOX versus FL (6,7 vs. 2,9%,  $p < 0,01$ ). La toxicidad gastrointestinal grave se presentó principalmente en el primer ciclo de tratamiento y requirió ingreso hospitalario, hidratación, antibióticos y antiarreicos. De forma global, 5 muertes (0,4%) en el grupo de FLOX y 1 muerte (0,08%) en el grupo FL fueron atribuidas a enteropatía inducida por la quimioterapia. La toxicidad neurosensible grado 3 se observó en el 8,2% y grado 4 en el 0,2% de los pacientes del grupo FLOX vs. 0,7% y 0% en el grupo de FL, respectivamente (17).

3. *XELOXA*. En este estudio se incluyeron 1.886 pacientes con cáncer de colon estadio III que fueron randomizados a recibir XELOX (oxaliplatino + capecitabina) o 5-FU/LV bolo (esquema de la Clínica Mayo o Roswell Park). Aunque no existía límite superior de edad, los pacientes incluidos eran relativamente jóvenes ya que la edad mediana era 61 años. Los pacientes asignados a la rama de XELOX tuvieron mejor SLE a 3 años en comparación con 5-FU/LV (71 vs. 66,5%,  $p = 0,0045$ ). El beneficio en la SLE a 4 y 5 años fue incluso mayor.

Los resultados de seguridad de 1.864 pacientes se publicaron en 2007 (18). Doscientos cuatro (22%) de los pacientes tratados con XELOX no recibieron el tratamiento completo planeado por toxicidad frente a 86 (9%) de los pacientes del grupo de 5-FU/LV. Las toxicidades grado 3-4 fueron un 8% superiores con XELOX que con 5-FU/LV (55 vs. 47%). Como era de esperar, la neurotoxicidad y el síndrome mano-pie fueron más frecuentes con XELOX. Cuando se analizó el efecto de la edad, se observó que las tasas de efectos adversos como náuseas, infecciones y trastornos cardíacos eran similares en los pacientes jóvenes ( $< 65$  años) y los mayores ( $\geq 65$  años) para ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, otros efectos secundarios como la diarrea y la deshidratación tenían tasas más elevadas en los pacientes mayores en el grupo de XELOX. Esto se reflejó también en la mayor tasa global de toxicidades grado 3-4 con XELOX en mayores versus jóvenes (65 vs. 57%). El tratamiento con XELOX se suspendió debido a efectos secundarios en el 30% de los pacientes  $\geq 65$  años vs. 16% en  $< 65$  años mientras que en la rama de 5-FU/LV este dato fue 9 y 8%, respectivamente. Los autores con-

cluyen que si se considera la administración de XELOX en pacientes mayores es importante monitorizar estrechamente la toxicidad y realizar pronto los ajustes de dosis.

#### *Análisis de datos agrupados: base de datos ACCENT*

Un análisis global de la base de datos ACCENT (Adjuvant Colon Cancer End Points) (19) utilizó los datos de 12.669 pacientes (10.499 pacientes  $< 70$  años y 2.170 pacientes  $\geq 70$  años) que participaron en seis estudios fase III de quimioterapia adyuvante. En estos estudios randomizados se comparaba 5-FU i.v. en monoterapia frente a esquemas de combinación con oxaliplatino o irinotecán, o frente a fluoropirimidinas orales (UFT/LV o capecitabina). Aproximadamente el 75% de los pacientes tenían un estadio III.

Todas las medidas de eficacia [SG, SLE y tiempo a la recurrencia (TTR)] fueron estadísticamente mejores en las ramas experimentales que en las estándares en los pacientes jóvenes pero no en los mayores (Tabla I). La interacción entre edad y tratamiento fue estadísticamente significativa para todos estos parámetros ( $p = 0,01$  para SG, SLE y TTR). El HR para los pacientes jóvenes fue 0,86 (IC95% 0,79-0,92) mientras que hubo un efecto desfavorable en los mayores (HR 1,14, IC95% 0,98-1,32). Los autores concluyen que los pacientes más mayores no reciben el mismo beneficio con las terapias de combinación que los más jóvenes.

TABLA I  
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE BASADA EN  
OXALIPLATINO: SLE Y SG EN PACIENTES MENORES Y  
MAYORES DE 70 AÑOS

	SLE HR (IC95%)	SG HR (IC95%)
Análisis ACCENT (MOSAIC y NSABP C-07)		
< 70 años, n = 3.877	0,77 (0,68-0,86)	0,81 (0,71-0,93)
$\geq 70$ años, n = 703	1,04 (0,80-1,35)	1,18 (0,90-1,57)
NO16968 (XELOXA)		
< 70 años, n = 1.477	0,79 (0,66-0,94)	0,86 (0,69-1,08)
$\geq 70$ años, n = 409	0,87 (0,63-1,18)	0,94 (0,66-1,34)

SLE: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. HR: Hazard ratio. IC: intervalo de confianza.

#### *Práctica clínica*

La administración de oxaliplatino/fluoropirimidinas en ancianos también se ha analizado en la práctica clínica habitual. En una serie australiana de 252 pacientes con estadio III de cáncer de colon operados entre enero 2003 y febrero 2008, se observó que la edad y la comorbilidad eran los factores que más influyeron en la decisión del oncólogo médico de no recomendar la quimioterapia adyuvante. Además, los pacientes  $\geq 70$  años rechazaron la quimioterapia adyuvante con mayor fre-

cuencia que los pacientes más jóvenes (11 vs. 1,4%,  $p < 0,0001$ ) (20). En cuanto el esquema de tratamiento, el 90% de los pacientes  $< 60$  años recibieron quimioterapia basada en oxaliplatino frente al 0% de los mayores de 80 años, de manera que al aumentar la edad, aumentaba la proporción de pacientes tratados solo con fluoropirimidinas.

#### ANTICUERPOS MONOCLONALES

La inclusión de pacientes  $\geq 70$  años en dos estudios adyuvantes que comparaban FOLFOX con cetuximab frente a FOLFOX se paró al observarse una mayor tasa de muertes tóxicas en este grupo de edad. Una tendencia similar se observó en el estudio NSABP-08 que evaluó la asociación de bevacizumab a la quimioterapia adyuvante con oxaliplatino (3,0 vs. 0,8%) (21). En cualquier caso, no se espera que estos dos anticuerpos monoclonales se incorporen al tratamiento adyuvante del cáncer de colon ya que, a falta de los resultados del estudio PETACC8, la combinación FOLFOX+cetuximab no ha sido superior, incluso en pacientes con tumores KRAS nativo, a FOLFOX en el estudio americano N0147 (22,23) y los dos estudios de adyuvancia con bevacizumab, el NSABP C-08 (24) y el AVANT (25), también han sido negativos.

#### ENFERMEDAD AVANZADA

##### QUIMIOTERAPIA

##### Fluoropirimidinas

Al igual que ocurre con el tratamiento adyuvante, en los ensayos clínicos los pacientes ancianos en cáncer

colorrectal metastático (CCRM) obtienen con las fluoropirimidinas un beneficio similar al de los pacientes más jóvenes (Tabla II).

En cuanto al 5-FU, el National Institute for Cancer Research of Italy (26) comunicó en 1998 los resultados de un análisis global de dos estudios consecutivos con 215 pacientes de los que 82 tenían  $\geq 65$  años y no observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuestas (RR) entre los dos grupos de edad ( $< 65$  años y  $\geq 65$  años). Un año más tarde, Popescu y cols. (27) publicaron una serie retrospectiva de 844 pacientes ( $< 70$  años,  $n = 658$  y  $\geq 70$  años,  $n = 186$ ) y tampoco vieron diferencias en la eficacia medida como respuestas (RR 29 vs. 24%,  $p = 0,19$ ), siendo la SG ligeramente más corta en los mayores aunque no se reportó la supervivencia específica. Las toxicidades hematológicas y no hematológicas grado 3-4 fueron similares en los dos grupos de edad. Por último, en 2004, un análisis de datos globales de 22 ensayos clínicos con un total de 3.825 pacientes, de los que el 16,4% tenían  $\geq 70$  años, confirmó que los esquemas de 5-FU conseguían tasas de respuestas (21,1 vs. 23,9%,  $p = 0,14$ ) y una SG (11,3 vs. 10,8 meses,  $p = 0,31$ ) similares en pacientes  $< 70$  años y  $\geq 70$  años, mientras que la supervivencia libre de progresión (SLP) fue ligeramente peor en los más jóvenes (5,3 vs. 5,5 meses,  $p = 0,01$ ) (28).

El Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD) realizó dos estudios para determinar la eficacia y evaluar la toxicidad de UFT (uracil y tegafur en un ratio molar 4:1) en pacientes ancianos con CCR avanzado (29). En el primer estudio, 106 pacientes recibieron una dosis fija de 400 mg/día continuo con LV, y en el segundo 95 pacientes recibieron UFT a dosis de 400 mg/m<sup>2</sup>/día sin LV. La tasa de respuestas fue 17,7 y 21% con control de la enfermedad en 43 y 61% de los pacientes, en el primer y segundo estudio, respectivamente. La SG fue 13,7 meses en el primer estudio y no

TABLA II  
FLUOROPIRIMIDINAS EN PACIENTES ANCIANOS CON CCRM

5-Fluorouracilo	Edad	n	RR	SLP	SG	Comentarios
Chiara (26)	$< 65$ años	133	23%	NR	NR	Diferencias no significativas en RR
	$\geq 65$ años	82	28%			
Popescu (27)	$< 70$ años	658	29%	169 d	350 d	Toxicidades grado 3-4 similares en los dos grupos de edad
	$\geq 70$ años	186	24%	164 d	292 d	
			$p = 0,19$	$p = ns$	$p = 0,04$	
Folprecht (28)	$< 70$ años	3,196	21%	5,3 m	11,3 m	-
	$\geq 70$ años	629	24%	5,5 m	10,8 m	
			$p = 0,14$	$p = 0,01$	$p = 0,31$	
UFT						
TTD UFT + LV (29)	$\geq 72$ años	106	17,7%	-	13,7 m	Diarrea grado 3-4: 11%
TTD UFT (29)	$\geq 72$ años	95	21%	-	-	Diarrea grado 3-4: 7%
Capecitabina						
Oncopaz (31)	$\geq 70$ años	51	24%	7 m	11 m	Diarrea grado 3-4: 12%

CCRM: cáncer colorrectal metastático. RR: tasa de respuestas. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. NR: no reportado. d: días. m: meses. ns: no significativa.

se había alcanzado en el segundo en el momento de la publicación. La diarrea grado 3-4 fue el evento adverso más frecuente (11 y 7%). Por lo demás, la tolerancia fue buena.

La eficacia y el perfil de toxicidad de la capecitabina en primera línea de CCRm también se han estudiado en un análisis global de dos estudios fase III (30). En el análisis por subgrupos de edad, los mayores de 80 años tenían mayor incidencia de eventos adversos, más concretamente toxicidades gastrointestinales. Un estudio fase II de capecitabina en monoterapia realizado exclusivamente en pacientes  $\geq 70$  años, no elegibles para quimioterapia de combinación, fue realizado por el Grupo Oncopaz (31). La dosis de capecitabina era 1.250 mg/m<sup>2</sup>/12 h durante 14 días, cada 21 días [si el aclaramiento de creatinina (CrC) era 30 a 50 ml/min, la dosis se reducía a 950 mg/m<sup>2</sup>/12 h]. En los 51 pacientes, la tasa de respuestas fue 24% (IC95% 15-41%) y el control de la enfermedad de 67%, con un tiempo a la progresión (TTP) y una SG de 7 meses y 11 meses, respectivamente. La tolerancia fue buena: solo seis (12%) pacientes presentaron eventos adversos grado 3-4, siendo los más frecuentes la diarrea, el síndrome mano-pie y la trombopenia. No hubo muertes tóxicas.

Por lo tanto, la actividad de las fluoropirimidinas en ancianos es comparable a la de los pacientes más jóvenes, aunque la tolerancia puede ser discretamente peor sobre todo en octogenarios.

#### Quimioterapia basada en oxaliplatino

La eficacia de la quimioterapia basada en oxaliplatino es similar en pacientes jóvenes y en ancianos con

cáncer colorrectal avanzado aunque, en general, estos últimos pueden tolerarla discretamente peor. En 2006, Golberg y cols. (32) publicaron en un análisis global de 1.497 pacientes ( $< 70$  años,  $n = 1.198$  y  $\geq 70$  años,  $n = 299$ ) incluidos en tres estudios fase III en primera y segunda línea de CCR que la eficacia del FOLFOX era similar en RR, SLP y SG en los pacientes  $< 70$  años y  $\geq 70$  años. En el análisis de toxicidad, incluyeron también a los pacientes del estudio MOSAIC y observaron que los pacientes mayores tenían más toxicidad hematológica grado  $\geq 3$  (neutropenia 49 vs. 43%,  $p = 0,04$ , y trombopenia 5 vs. 2%,  $p = 0,04$ ) y astenia. Sin embargo, no tenían un incremento de eventos adversos neurológicos, diarrea, náuseas/vómitos, infección o incidencia global de toxicidad  $\geq$  grado 3 (67 vs. 63%;  $p = 0,15$ ) o de mortalidad a 60 días (2,3 vs. 1,1%,  $p = 0,20$ ).

En un análisis retrospectivo del estudio OPTIMOX (33), en el que 37 de 620 pacientes incluidos tenían  $\geq 75$  años, la RR, la SLP y la SG fueron comparables entre los pacientes  $< 75$  años y los mayores. Pero, de nuevo, los pacientes de más edad experimentaron una mayor incidencia de eventos adversos (65 vs. 48%,  $p = 0,06$ ), sobre todo neutropenia (22 vs. 11%,  $p = 0,03$ ) y neurotoxicidad (41 vs. 24%,  $p = 0,06$ ) aunque sin más muertes tóxicas.

Dos estudios españoles investigaron dos esquemas de oxaliplatino + fluoropirimidinas en pacientes ancianos (Tabla III). El TTD realizó un estudio fase II para determinar la eficacia y seguridad de una combinación de oxaliplatino (85 mg/m<sup>2</sup>) y 5-FU (3.000 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 48 horas) cada 2 semanas en 134 pacientes  $\geq 72$  años (34). Los resultados preliminares indican una tasa de respuestas de 52% y un 80% de control de enfermedad, siendo la SLP y la SG de 9 meses y

TABLA III

ESTUDIOS FASE II DE QUIMIOTERAPIA BASADA EN OXALIPLATINO, IRINOTECAN O RALTITREXED EN PACIENTES ANCIANOS CON CCRM

	Edad	n	Esquema	RR	SLP (meses)	SG (meses)	Comentarios
Oxaliplatino							
TTD (34)	> 72 años	134	Oxa + 5-FUic	52%	9	16,2	Toxicidad G3-4: neutropenia 17%, diarrea 11%, neurotoxicidad G3: 18%
Feliu (35)	> 70 años	50	XELOX	36%	5,8	13,2	Toxicidad G3-4: diarrea 22%, astenia 16%, náuseas/vómitos 14%
Irinotecan							
TTD (39)	> 72 años	85	CPT11+ 5-FUic	35%	8,0	15,3	Toxicidad G3-4: neutropenia 21%, diarrea 17%, astenia 13%. 2 muertes tóxicas: 1 diarrea G4 y 1 hemorragia intestinal masiva
Raltitrexed							
Feliu (44)	> 70 años	92	Raltitrexed	22%	15 semanas	41 semanas	Toxicidad G3-4: aumento transaminasas 7%, diarrea 3%, neutropenia 2%. Muertes tóxicas 3%

CCRM: cáncer colorrectal metastásico. RR: tasa de respuestas. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. Oxa: oxaliplatino. 5.FU: 5Fluorouracilo. ic: infusión continua. G: grado. CPT11: irinotecán.



16,2 meses, respectivamente. Las toxicidades grado 3-4 fueron anemia (2%), astenia (9%), neutropenia (17%), neutropenia febril (2%), trombopenia (5%), diarrea (11%), náusea/vómitos (5/4%) y neurotoxicidad grado 3 (18%). En el otro estudio, Feliu y cols. (35) trataron 50 pacientes de  $\geq 70$  años con XELOX (oxaliplatino 130 mg/m<sup>2</sup> y capecitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup>/12 h días 1-14, cada 21). La tasa de respuestas fue 36% y otro 36% tuvo estabilización. La SLP fue 5,8 meses y la SG de 13,2 meses. Los efectos secundarios grado 3-4 se presentaron en 28% de los casos: 11 (22%) diarrea, 8 (16%) astenia, 7 (14%) náusea/vómitos, 3 (6%) neutropenia, 3 (6%) trombopenia y 2 (4%) síndrome mano-pie. Hubo una muerte relacionada con el tratamiento. Los autores concluyen que XELOX se tolera bien en ancianos.

En resumen, los pacientes ancianos incluidos en ensayos clínicos obtienen el mismo beneficio de la quimioterapia basada en oxaliplatino que los pacientes más jóvenes, aunque algunos estudios reportan más toxicidad hematológica y neurológica.

#### *Quimioterapia basada en irinotecán*

También se ha investigado el irinotecán en ancianos, tanto en análisis de subgrupos de ensayos clínicos y pooled analysis, como en estudios fase II diseñados específicamente para ellos. En el estudio fase III de Douillard y cols. (36) la edad no fue un factor predictivo de eficacia o toxicidad en los pacientes tratados con CPT-11+5-FU/LV. Otro análisis de los datos individuales de 602 pacientes incluidos en dos estudios fase III que comparaban esquemas de quimioterapia con o sin irinotecán en primera línea no encontró que la edad fuera un factor pronóstico independiente de SG, que fue similar en los pacientes  $< 65$  años ( $n = 402$ ) y los mayores ( $n = 200$ ) (37). La SLP fue mejor para los ancianos aunque los autores no presentaron por separado los datos de los pacientes tratados con irinotecán y los que no.

En un tercer análisis combinado con un mayor número de pacientes, 2.691 en total ( $< 70$  años,  $n = 2.092$  y  $\geq 70$  años,  $n = 599$ ) incluidos en estudios randomizados que comparaban esquemas de irinotecán/5-FU/LV vs. 5-FU/LV, no se observaron diferencias en RR o SLP con irinotecán entre los dos grupos de edad, siendo la SG más prolongada en los pacientes  $< 70$  años (38). En cuanto a la tolerancia, tampoco hubo diferencias significativas salvo una tendencia a peor supervivencia en los ancianos tratados con IFL (irinotecán, 5-FU bolo y LV).

En un estudio fase II del TTD con un diseño similar al descrito previamente de oxaliplatino y 5-FU en pacientes  $\geq 72$  años, Sastre y cols. (39) trataron 85 pacientes con irinotecán (180 mg/m<sup>2</sup>) + 5-FU (3.000 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 48 horas) cada 2 semanas (Tabla III). La tasa de respuestas fue 35% y un 33% tuvo enfermedad estable, siendo la mediana del TTP de 8,0 meses y la SG de 15,3 meses. La toxicidad fue moderada: la astenia, la diarrea y la neutropenia grado 3-4 se observaron en 13%, 17% y 21% de los pacientes, respectivamente. Hubo dos muertes tóxicas, una por

diarrea grado 4 con fallo renal y otra por hemorragia intestinal masiva en el primer ciclo.

En segunda línea o sucesivas, un estudio multicéntrico llevado a cabo por Rothenberg y cols. (40) con un esquema semanal de irinotecán encontró una mayor toxicidad en pacientes  $> 65$  años. Sin embargo, en un análisis de subgrupos del estudio aleatorizado fase III de irinotecán en monoterapia publicado por Chau y cols. (41) la eficacia medida en tasa de respuestas y SG fue similar en los pacientes  $< 70$  años y  $\geq 70$  años, sin diferencias significativas en las toxicidades grado 3-4 atribuibles al irinotecán (diarrea, neutropenia, neutropenia febril, infección y náuseas/vómitos) entre los dos grupos de edad (37,8 vs. 45,8%,  $p = 0,218$ ).

En conclusión, la eficacia de los esquemas de irinotecán combinado con 5-FU no difiere según la edad ni parece existir un aumento significativo de las toxicidades grado 3-4.

#### *Quimioterapia basada en raltitrexed*

El raltitrexed (Tomudex®) es un inhibidor directo de la enzima timidilato sintetasa, análogo del cofactor folato. Presenta un 50% de excreción renal sin metabolizarse, su perfil de toxicidad no parece estar directamente relacionada con la edad (42) y, a diferencia de las fluoropirimidinas, carece de cardiotoxicidad. Romiti y cols. (43) publicaron un estudio retrospectivo sobre la tolerancia de Tomudex (3 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas) incluyendo a 90 pacientes, de los que 50 eran  $> 70$  años. Se observaron menos de un 10% de efectos adversos grado 3-4 sin existir diferencias entre pacientes menores y mayores de 70 años salvo en la astenia (superior en los pacientes mayores).

En cuanto a la eficacia en pacientes ancianos, Feliu y cols. (44) trataron 92 pacientes  $\geq 70$  años con raltitrexed (3 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días) (Tabla III). Veinte (22%) alcanzaron respuesta parcial con una duración máxima de la respuesta de 24 semanas, un intervalo libre de progresión de 15 semanas y una SG de 41 semanas. Las principales toxicidades fueron gastrointestinales y hematológicas, de grado 3-4 en 12 pacientes (13%) y con 3 muertes tóxicas (3%).

Por tanto, el raltitrexed puede considerarse como una alternativa para pacientes ancianos con comorbilidad cardíaca basal o secundaria al tratamiento con fluoropirimidinas (45,46), siempre con especial cuidado en el ajuste de la dosis según la función renal.

#### *ANTICUERPOS MONOCLONALES*

##### *Bevacizumab*

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1 que se une al VEGF evitando su interacción con el VEGFR 1 y 2 en la superficie de las células endoteliales. Su eficacia en CCRm ha sido demostrada en múltiples estudios y se ha estudiado también en ancianos (Tabla IV).

TABLA IV

COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS MÁS DESTACADOS DE BEVACIZUMAB + QUIMIOTERAPIA POR GRUPOS DE EDAD EN CCRM

Estudio	n	Edad	SLP (meses)		SG (meses)		Comentarios
			QT + BEV (n = 1.498)	QT + placebo (n = 1.509)	QT + BEV	QT + placebo	
Análisis combinado de 4 estudios (47)	3.007	< 65 años	9,5	6,7	19,9	16,5	BEV: más proteinuria y eventos tromboembólicos en ≥ 65 años
		> 65 años	9,3	6,9	17,9	15,0	
		> 70 años	9,2	6,4	17,4	14,1	
			p < 0,0001		p < 0,015		
BEAT (49)	1.914	< 65 años	QT + BEV		QT + BEV		Más proteinuria y eventos tromboembólicos en ancianos
		65-74 años	10,8		23,5		
		75-79 años	11,2		22,8		
		> 75 años	10,0		16,6		
BRITE (50)	1.953	< 65 años	QT + BEV		QT + BEV		Más eventos tromboembólicos en ≥ 75 años
		65-74 años	9,8		26,0		
		75-79 años	9,6		21,1		
		≥ 80 años	10,0		20,3		
			8,6		16,2		
CSPT51	1.394	< 65 años	QT + BEV				Incidencia de efectos adversos por BEV: similar en los dos grupos de edad
		> 65 años	11,4		29,3		
			12,8		29,5		

CCRM: cáncer colorrectal metastásico. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. QT: quimioterapia. BEV: bevacizumab. a: años.

La eficacia clínica y el perfil de seguridad de bevacizumab asociado a quimioterapia se determinó en un análisis combinado de 4 estudios aleatorizados fase II y III, en primera línea (tres estudios) y segunda línea (un estudio), que incluyó en total 3.007 pacientes (con bevacizumab, n = 1.498 y con placebo, n = 1.509) (47). Los pacientes se estratificaron por grupos de edad (< 65 años, ≥ 65 años y ≥ 70 años). La mediana de edad era 61 años, con un rango de 18-90. Los tratamientos de quimioterapia fueron FOLFOX4 o XELOX ± bevacizumab (estudio NO16966), IFL ± bevacizumab (AVF2107), 5-FU/LV ± bevacizumab (AVF2192g) y FOLFOX4 ± bevacizumab (E3200, 2ª línea). La eficacia del bevacizumab en términos de SLP y SG fue similar en los pacientes ancianos y en los más jóvenes. Se observó un beneficio significativo en todos los grupos de edad al asociar el bevacizumab, aunque el efecto en la SG de los ancianos no fue tan pronunciado. En cuanto a la tolerancia, los pacientes ≥ 65 años tuvieron mayor incidencia de proteinuria y eventos tromboembólicos. Los resultados de eficacia y seguridad fueron similares en pacientes mayores de ≥ 65 años y de ≥ 70 años.

En el estudio BEAT (Bevacizumab Expanded Access Trial) (48) se incluyeron 1.914 pacientes que fueron tratados con quimioterapia convencional y bevacizumab en primera línea. Los resultados de eficacia y seguridad en ancianos se presentaron en ECCO-ESMO 2009 (49). La mediana de edad era de 59 años, siendo la distribución por edad la siguiente: < 65 años, n = 1.286 (67%); 65-74 años, n = 499 (26%); y ≥ 75 años, n = 129

(7%). Es decir, el porcentaje de pacientes que recibieron el tratamiento combinado disminuyó al aumentar la edad y también disminuyó la mediana de duración del tratamiento (7,3, 7,1 y 4,8 meses, respectivamente). La SLP fue similar en todos los grupos de edad (10,8, 11,2 y 10,0 meses) y la SG fue más corta en los pacientes ≥ 75 años (23,5, 22,8 y 16,6 meses para cada uno de los grupos de edad). En cuanto al perfil de seguridad, se observó un ligero aumento de la incidencia de proteinuria y eventos tromboembólicos en los pacientes más mayores, lo que coincide con lo observado en de otros estudios.

Otro gran estudio es el BRITE. Este estudio de cohortes observacional incluyó 1.953 pacientes con CCRM en primera línea, de los que 1.057 (55%) tenían < 65 años, 533 (27%) entre 65-74 años, 202 (10%) entre 75-79 años y 161 (8%) ≥ 80 años (50). Los beneficios en SLP fueron similares en todos los grupos de edad aunque, como es lógico, la SG fue más corta a medida que los pacientes eran más mayores. La incidencia de efectos adversos asociados a bevacizumab fue similar en todos los grupos de edad, excepto una mayor proporción de eventos tromboembólicos arteriales en la subpoblación de pacientes ≥ 75 años (1,4% en < 75 años vs. 4,8% en ≥ 75 años) y el sangrado/alteración de la cicatrización postquirúrgica (4,7%, 4%, 8,5% y 6,7%, para cada grupo de edad, respectivamente).

Un tercer estudio de este tipo es el Registro Observacional Checo (CSTP) (51) que incluyó 1.658 pacientes tratados con quimioterapia convencional y bevacizu-

mab. En los tratados en primera línea, no se encontraron diferencias en la SLP y la SG por subgrupos de edad: < 65 años (n = 965) y ≥ 65 años (n = 335). La incidencia de efectos adversos asociados a bevacizumab fue similar en ambos grupos de edad: 9,2% en los pacientes < 65 años y 10,3% en los ≥ 65 años.

Por último, Di Bartolomeo y cols. publicaron en 2010 que los pacientes jóvenes y ancianos con CCR metastático parecen tener un beneficio similar con el tratamiento con bevacizumab (52). Se debe resaltar que los pacientes incluidos en los estudios que se comentan en su artículo cumplían los criterios de inclusión y que podrían no ser representativos de la población general de ancianos. Finalmente, los autores concluyen que se requieren una selección cuidadosa de los pacientes y una monitorización de los efectos del tratamiento para optimizar la utilización del bevacizumab en pacientes ancianos.

También se han realizado estudios fase II específicos para pacientes ≥ 70 años con capecitabina + bevacizumab y con XELOX + bevacizumab (Tabla V). Feliu y cols. (53) trataron 59 pacientes, no candidatos a tratamiento de primera línea con esquemas basados en oxaliplatino e irinotecán, con capecitabina [1.250 mg/m<sup>2</sup>/12 h (950 mg/m<sup>2</sup>/12 h si CrC 30-50 ml/min)] durante 14 días y bevacizumab (7,5 mg/kg) el día 1, cada 3 semanas. La tasa de respuestas globales fue del 34%, con un control de enfermedad del 71%, una SLP mediana de 10,8 meses y una SG mediana de 18 meses. Un 54% de pacientes presentaron efectos adversos grado 3-4, siendo el síndrome mano-pie (19%), la diarrea (9%) y la trombosis venosa profunda (7%) los más destacados. Cuatro pacientes fallecieron por eventos adversos relacionados con el tratamiento. Se encontró una relación entre el aclaramiento de creatinina ≤ 50 ml/min y el desarrollo de eventos adversos grado 3-4 no relacionadas con el bevacizumab. La incidencia de reacciones

adversas relacionadas con bevacizumab fue similar a la referida por otros grupos en pacientes ancianos. Otros estudios fase II también han investigado esta combinación en pacientes ≥ 70 años (54,55) (Tabla V).

La combinación de XELOX + bevacizumab se exploró en 48 pacientes ancianos (56), con una dosis de oxaliplatino de 100 mg/m<sup>2</sup> y una dosis de capecitabina fija (1.000 mg/12 h) durante 14 días, cada 21 días. El bevacizumab se administraba a dosis de 7,5 mg/kg el día 1 de cada ciclo. La tasa de respuesta fue 48% con un beneficio clínico del 77%. No se reportaron toxicidades grado 4 ni reacciones adversas asociadas al bevacizumab.

En resumen, los pacientes ancianos incluidos en estos estudios obtienen un beneficio con el bevacizumab similar a los más jóvenes, aunque algunos autores reportan más incidencia de proteinuria y de eventos tromboembólicos en ancianos. Se recomienda una selección cuidadosa de los pacientes y una monitorización de los efectos secundarios del tratamiento.

#### *Cetuximab y panitumumab*

Cetuximab es un anticuerpo recombinante tipo IgG1 de origen murino que se une de forma específica al dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) e inhibe de forma competitiva la unión de sus ligandos naturales. Panitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG2 humano producido en líneas celulares de mamíferos, que se une al dominio extracelular del EGFR e inhibe la autofosforilación del receptor mediada por los ligandos del EGFR.

La actividad del cetuximab en cáncer colorrectal ha sido ampliamente estudiada. En primera línea, el estudio fase III CRYSTAL (57) demostró que la SLP era

TABLA V  
ESTUDIOS FASE II DE BEVACIZUMAB + QUIMIOTERAPIA EN ANCIANOS CON CCRM

Autor	n	Esquema	Edad	Eficacia			Comentarios	
				RR	SLP(m)	SG (m)		
Feliu (53)	59	BEV + Cape	> 70 años	34%	71%	10,8	18	Trombosis venosa profunda 7% 4 muertes relacionadas con el tratamiento
Vrdoljak (54)	41	BEV + Cape	> 70 años	65%	78%	11,5	21,2	Trombosis venosa profunda G3-4 12%. HTA G3-4 7%. Proteinuria G3-4 5% 2 muertes durante el tratamiento: 1 por causa desconocida y 1 por edema pulmonar
Puthillath (55)	16	BEV + Cape	> 70 años	25%	84%	9,5	21,2	3 casos de eventos trombóticos arteriales. No muertes tóxicas
Carrera (56)	48	BEV+XELOX	> 65 años	48%	77%	-	-	No toxicidad G4 ni reacciones adversas asociadas a BEV

CCRM: cáncer colorrectal metastático. RR: tasa de respuestas. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. m: meses. Cape: capecitabina. BEV: bevacizumab. HTA: hipertensión arterial. G: grado.

mejor en los pacientes tratados con cetuximab + FOLFIRI que en los tratados solo con FOLFIRI, tanto en la población global (8,9 vs. 8 meses,  $p = 0,04$ ) como el de subgrupo de pacientes con tumores KRAS nativo (9,9 vs. 8,7 meses). En el estudio fase II alemán OPUS (58), que evaluó la eficacia de añadir cetuximab a FOLFOX frente a FOLFOX, se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor de los pacientes con tumores K-RAS nativo tratados con cetuximab siendo las tasas de respuestas de 61 vs. 37% ( $p = 0,001$ ).

Folprecht y cols. (59) analizaron los datos individuales de los pacientes con tumores KRAS nativo tratados en los estudios CRYSTAL y OPUS para explorar el efecto de la edad en la eficacia y seguridad del cetuximab + quimioterapia (Tabla VI). La SLP en los pacientes < 70 años tratados con cetuximab y sin cetuximab fue 10,0 vs. 7,7 meses, respectivamente, y la SG fue 23,6 vs. 20,2 meses. Se observaron diferencias similares en los pacientes  $\geq 70$  años tratados con o sin cetuximab: SLP 8,9 vs. 7,2 meses y SG 23,3 vs. 15,1 meses. En cuanto a la tolerancia, no hubo diferencias en la tasa de mortalidad a 60 días entre ambos grupos de edad de los pacientes tratados o no con cetuximab. La toxicidad grado 3-4 se incrementó en las dos ramas de tratamiento en los pacientes mayores, sobre todo la diarrea. Un análisis adicional de eficacia y seguridad está en marcha.

En CCRm refractario a irinotecán, se evaluó de forma retrospectiva la evolución clínica de 52 pacientes  $\geq 70$  años tratados con irinotecán y cetuximab según el estado mutacional de KRAS y BRAF (60). La edad mediana fue 73 años (rango 70-82). Las principales toxicidades grado 3-4 fueron rash cutáneo (15%), diarrea (19%) y neutropenia (13%) siendo necesaria la reducción de la dosis de irinotecán en el 39% de los casos. Como era de esperar, los pacientes con tumores KRAS nativo ( $n = 29$ ) tuvieron mejor respuesta (31 vs. 4%;  $p = 0,030$ ) y SLP [4,21 vs. 3,95 meses;  $p = 0,034$ ; HR 0,50 (IC95% 0,27-0,95)] que los pacientes con tumores KRAS mutado. La tasa de respuestas (41 vs. 3%;  $p = 0,001$ ) y la SLP [4,57 vs. 3,78 meses,  $p = 0,001$ ; HR 0,35, IC95% 0,19-0,66] fueron significativamente más altas en los 22 pacientes con tumores KRAS y

BRAF nativos en comparación con los 30 pacientes con mutaciones de KRAS o BRAF. Los autores concluyen que el cetuximab con irinotecán tiene un perfil de toxicidad favorable en pacientes ancianos, aunque recomiendan reducir la dosis de irinotecán.

Un aspecto importante en los ancianos es la comorbilidad asociada. Asmis y cols. (61) analizaron la interrelación de comorbilidad, edad y estado general (PS) como predictores de la evolución de los pacientes tratados con cetuximab. La comorbilidad se evaluó utilizando el Índice de Comorbilidad Charlson, un método validado para medir la comorbilidad basado en la presencia de enfermedades y su efecto en la mortalidad. Se incluyeron 572 pacientes, de los que el 41% tenían  $\geq 65$  años y el 25% tenían comorbilidades en el momento de la randomización. En el análisis multivariante solo la edad  $\geq 65$  años se asoció con mayor comorbilidad ( $p = 0,008$ ) y el PS bueno se asoció con mejor SG (HR 1,92 para PS = 2 vs. PS = 0;  $p < 0,0001$ ). Sin embargo, la edad no se asoció con la SG ( $p = 0,13$ ). Los pacientes ancianos tuvieron de forma significativa menos vómitos  $\geq$  grado 3 ( $p = 0,034$ ) pero más disnea ( $p = 0,005$ ) y los pacientes con mayor comorbilidad tuvieron menos vómitos  $\geq$  grado 3 ( $p = 0,002$ ) pero más fiebre no neutropénica ( $p = 0,005$ ). Los autores concluyen que en los pacientes con buen estado general, aunque tengan comorbilidad importante, la restricción del uso del cetuximab no parece estar justificada.

El Grupo TTD ha realizado tres estudios consecutivos fase II en pacientes  $\geq 70$  años con esquemas con cetuximab en primera línea de CCRm diseñados antes de que se conociera el valor predictivo negativo de la mutación de KRAS (Tabla VII). En el primero de ellos, Sastre y cols. (62) trataron con cetuximab en monoterapia a 41 pacientes obteniendo un 15% de respuestas y un 36,6% de estabilizaciones, con la toxicidad cutánea como la más relevante aunque similar a la descrita para otros grupos de edad en otros estudios. El TTP fue de 2,9 meses y la SG de 11,1 meses a pesar de que dos tercios de los pacientes recibieron quimioterapia a la progresión. También se analizó el número de copias del gen EGFR por FISH que fue positivo en 11 de los 36

TABLA VI

COMPARACIÓN DE RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS MÁS DESTACADOS DE CETUXIMAB + QUIMIOTERAPIA POR GRUPOS DE EDAD EN CCRM

Estudio	Edad	SLP (meses)		SG (meses)		Comentarios
		QT + CETUX	QT	QT + CETUX	QT	
Análisis combinado de CRYSTAL y OPUS (pts con KRAS nativo) (59)						Pts < 70 años: QT + Cetux, n = 320; QT sola, n = 380 Pts $\geq 70$ años: QT + Cetux, n = 78; QT sola, n = 67
	< 70 años	10,0	7,7	23,6	20,2	Toxicidad G3-4: Pts < 70 vs. $\geq 70$ años: diarrea 13 vs. 23%, neutropenia 31 vs. 33%; toxicidad cutánea 25 vs. 23%. Muerte a 60 días: 2,2 vs. 1,3%
	$\geq 70$ años	8,9	7,2	23,3	15,1	

CCRM: cáncer colorrectal metastásico; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; QT: quimioterapia (FOLFIRI o FOLFOX). CETUX: cetuximab; Pts: pacientes; G: grado.



pacientes en los que se determinó. El 45% de los pacientes con FISH+ estaban libres de progresión a 12 semanas en comparación con 3 (12%) de los 25 pacientes con FISH negativo ( $p = 0,04$ ). El estado mutacional de KRAS se analizó de forma retrospectiva en los 23 tumores que tenían calidad suficiente de DNA para la secuenciación. Cuatro de los 5 pacientes con KRAS mutado progresaron a la semana 12 mientras que 7 de 18 con tumores KRAS nativo estaban libres de progresión en ese momento.

En la misma línea de investigación en ancianos del TTD; Grávalos y cols. (63) evaluaron la eficacia y seguridad de la asociación de capecitabina y cetuximab en 66 pacientes con CCRm. La dosis inicial de capecitabina era 1.250 mg/m<sup>2</sup>/12 h x 14 días (950 si CrC 30-50 ml/min) y de cetuximab 400 mg/m<sup>2</sup> como dosis de carga seguida de 250 mg/m<sup>2</sup>/semanal (grupo A). Tras los primeros 22 pacientes la dosis de capecitabina se redujo a 1.000 mg/m<sup>2</sup>/12 h (750 si CrC 30-50 ml/min) (grupo B) por toxicidad ungueal severa. En total, 60 pacientes fueron evaluables para eficacia obteniendo 32/73% y 35/93% de respuestas globales y estabilización de enfermedad para los grupos A y B respectivamente, por lo que los autores concluyen que, por un lado, la dosis de capecitabina de 1.250 mg/m<sup>2</sup>/12 h no es bien tolerada y, por otro, se sugiere una mayor actividad de la asociación de capecitabina y cetuximab que con cetuximab en monoterapia.

El tercer estudio evaluó la combinación de XELOX + cetuximab (4 ciclos) seguido de cetuximab y capecitabina de mantenimiento en pacientes  $\geq 70$  años con buen estado general (64). El estudio se cerró prematuramente al no alcanzar el número total de respuestas objetivas previstas y, además, la toxicidad fue más elevada de lo esperado ya que el 74% de los pacientes presentaron toxicidades grado 3 ó 4, siendo las más frecuentes la diarrea (33%) y la cutánea incluyendo el síndrome mano-pie (30%).

En cuanto a panitumumab, van Cutsem y cols. (65) realizaron un ensayo clínico fase III de panitumumab vs. el mejor tratamiento de soporte (BSC). Se randomizaron 463 pacientes a recibir panitumumab (6 mg/kg cada 2 semanas) + BSC ( $n = 231$ ) frente a BSC ( $n = 232$ ). El panitumumab prolongó de forma significativa la SLP (13,8 vs. 8,5 semanas,  $p < 0,0001$ ). Con un seguimiento mediano de 12 meses, la tasa de respuestas fue 10% para panitumumab vs. 0% para BSC,  $p < 0,0001$ , sin observarse diferencias en la SG. En 2010 se publicaron los resultados de dos ensayos fase III, uno en primera línea y otro en segunda. Por un lado, el estudio PRIME en el que Douillard y cols. (66) compararon en 1.183 pacientes la eficacia y seguridad de panitumumab + FOLFOX frente a FOLFOX sólo considerando para ello el estado mutacional de K-RAS. En el grupo de pacientes con K-RAS no mutado, panitumumab + FOLFOX obtuvo una SLP significativamente superior a la rama control (9,6 vs. 8 meses, HR 0,80, IC95% 0,66-0,97;  $p = 0,02$ ), sin observarse diferencias en la SG lo que puede deberse al sobrecruzamiento de los pacientes de la rama de BSC a panitumumab. El panitumumab fue bien tolerado en general, siendo la toxicidad cutánea la más frecuente. En segunda línea, Peeters y col. (67)

compararon panitumumab + FOLFIRI frente a FOLFIRI sólo en 1.186 pacientes también considerando el estado mutacional de K-RAS. El grupo con panitumumab obtuvo una SLP significativamente superior que el control (HR 0,73, IC95% 0,59-0,90;  $p = 0,004$ ) sin observarse diferencias en la SG.

En estos momentos, el Grupo TTD está llevando a cabo el ensayo fase II FRAIL con panitumumab en paciente ancianos frágiles con CCRm K-RAS nativo no candidatos a recibir quimioterapia. Este estudio definirá la eficacia y tolerancia del panitumumab en este subgrupo especial de pacientes ancianos.

## CONCLUSIONES

Los pacientes ancianos suponen el 10-20% de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos que además, en muchas ocasiones, establecen límites superiores de edad. Los pacientes mayores incluidos en los ensayos clínicos pueden no representar a la población general de ancianos y se debe tener precaución para no extrapolar los resultados de los beneficios de supervivencia y de la tolerancia a toda la población anciana, y en particular a los octogenarios.

En cáncer de colon estadio III, la quimioterapia adyuvante con fluoropirimidinas ofrece la misma eficacia en pacientes jóvenes y mayores, siendo la tolerancia muy similar en ambos grupos. Sin embargo, el beneficio de asociar oxaliplatino a las fluoropirimidinas en los pacientes  $\geq 70$  años es un tema más debatido. La decisión sobre el tratamiento adyuvante debe individualizarse dependiendo de las características del paciente, sus comorbilidades, riesgo de recidiva, etc. Por lo tanto, en estadio III habrá pacientes que no sean candidatos por sus comorbilidades a recibir tratamiento de quimioterapia, otros que serán tratados solo con fluoropirimidinas y un tercer grupo en el que se indicará una combinación de oxaliplatino y una fluoropirimidina.

En cáncer colorrectal metastático, la actividad de las fluoropirimidinas en ancianos es comparable a la de los pacientes más jóvenes, aunque la tolerancia puede ser discretamente peor sobre todo en octogenarios. Los resultados de los ensayos clínicos indican que los pacientes ancianos obtienen el mismo beneficio de la quimioterapia basada en oxaliplatino que los más jóvenes, aunque la toxicidad hematológica y neurológica puede ser mayor, y que la eficacia de los esquemas de irinotecán con fluoropirimidinas no difiere según la edad ni existe un aumento significativo de las toxicidades grado 3-4. En cuanto al raltitrexed puede ser una alternativa en pacientes ancianos con comorbilidad cardíaca basal o secundaria al tratamiento con fluoropirimidinas.

En cuanto a los anticuerpos monoclonales, los pacientes ancianos incluidos en los ensayos clínicos obtienen un beneficio similar con bevacizumab que los pacientes más jóvenes, aunque algunos autores reportan una mayor incidencia de proteinuria y eventos tromboembólicos.

De forma similar a los más jóvenes, los pacientes mayores con tumores KRAS nativo también se benefician del tratamiento con cetuximab o panitumumab, siendo recomendable utilizar el 5-FU en infusión si se decide asociar el anticuerpo monoclonal anti-EGFR a la quimioterapia. En los estudios donde el cetuximab se combinó con 5-FU en infusión continua (FOLFIRI o FOLFOX4), se observó un beneficio similar en SLP y SG en los pacientes jóvenes y mayores, aunque las toxicidades grado 3-4 se incrementaron en los pacientes mayores, sobre todo la diarrea. Sin embargo, las combinaciones de cetuximab con capecitabina o con XELOX se asociaron a mayor toxicidad cutánea y diarrea.

Por último, se debe recordar que los pacientes mayores incluidos en los ensayos clínicos podrían no ser representativos de la población general de ancianos y se recomienda una selección cuidadosa de los pacientes y una monitorización de los efectos secundarios del tratamiento.

**CORRESPONDENCIA:**

Cristina Grávalos  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Avda. de Andalucía, s/n, km 4,500  
28041 Madrid  
e-mail: cgravalos@telefonica.net

**BIBLIOGRAFÍA**

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108.
- Kohne CH, Folprecht G, Goldberg RM, et al. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *Oncologist* 2008;13(4):390-402.
- Pallis AG, Papamichael D, Audisio R, et al. EORTC Elderly Task Force experts' opinion for the treatment of colon cancer in older patients. *Cancer Treatment Reviews* 2010;36:83-90.
- Copur MS. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant chemotherapy regimens in colon cancer, a subgroup analysis of a meta-analysis: Practice changing? Certainly not; Hypothesis generating? Perhaps. *Clin Colorectal Cancer* 2009;8(4):190-1.
- Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5(3):224-37.
- Bottomley A, Vanvoorden V, Flechtner H, et al. The challenges and achievements involved in implementing quality of life research in cancer clinical trials. *Eur J Cancer* 2003;39(3):275-85.
- Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Eng J Med* 1990;322:352-8.
- Sargent DJ, Golberg RM, Jacobson DS, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Eng J Med* 2001;345(15):1091-7.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Eng J Med* 2005; 352(26):2696-7204.
- Díaz-Rubio E, Burris H, Douillard JY, et al. Safety of capecitabine (X) compared to fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) for the adjuvant treatment of elderly colon cancer patients. *J Clin Oncol* 2004;23:304. Abstr 3737.
- Sundarajan V, Mitra N, Jacobson JS, et al. Survival associated with fluorouracil-based adjuvant chemotherapy among elderly patients with node-positive colon cancer. *Ann Intern Med* 2002;135(5):349-57.
- Jessup JM, Stewart A, Greene FL, et al. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: implications of race/ethnicity, age, and differentiation. *JAMA* 2005;94(21):2703-11.
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350(23):2343-51.
- Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2198-204.
- Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(11):1465-71.
- Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009;27:3109-16.
- Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, et al. Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007;25(16):2205-11.
- Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: A planned safety analysis in 1.864 patients. *J Clin Oncol* 2007;25(1):102-9.
- McCleary NJ, Meyerhardt J, Green E, et al. Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol* 2009;27(15s):abstr 4010.
- Ananda S, Field KM, Kosmider S, et al. Patient age and comorbidity are major determinants of adjuvant chemotherapy use for stage III colon cancer in routine clinical practice. Correspondence. *J Clin Oncol* 2008;4516-7.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Initial safety report of NSABP C-08: a randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3385-90.
- Alberts SR, Sargent DJ, Smyrk TC, et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab (Cmab) in KRAS wild-type (WT) patients (pts) with resected stage III colon cancer (CC): Results from NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2010; 28:18s. Abstr CRA350.
- Goldberg RM, Sargent DJ, Thibodeau SN, et al. Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab (Cmab) in patients (pts) with KRAS mutant (m) resected stage III colon cancer (CC): NCCTG Intergroup Phase III Trial N0147. *J Clin Oncol* 2010;28:15s. Abstr 3508.
- Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ, et al. A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* 2009;27:18s. Abstr LBA4.
- De Gramont A, Van Cutsem E, Tabernero J, et al. AVANT: Results from a randomized, three-arm multinational phase III study to investigate bevacizumab with either XELOX or FOLFOX4 versus FOLFOX4 alone as adjuvant treatment for colon cancer. *Gastrointestinal Cancer Symposium* 2011;139. Abstr 362.
- Chiara S, Nobile MT, Vincenti M, et al. Advanced colorectal cancer in the elderly: results of consecutive trials with 5-fluorouracil-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 1998;42(4):336-40.
- Popescu RA, Norman A, Ross PJ, et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or

- older. *J Clin Oncol* 1999;17(8):2412-8.
28. Folprecht G, Cunningham D, Ross P, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. *Ann Oncol* 2004;15(9):1330-8.
  29. Díaz-Rubio E, Sastre J, Abad A, et al. UFT plus or minus calcium folinate for metastatic colorectal cancer in older patients. *Oncology* 1999;13(7Supl.3):35-40.
  30. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002;13(4):566-75.
  31. Feliu J, Escudero P, Llosa F, et al. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: an Oncopool Cooperative Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(13):3104-11.
  32. Goldberg RM, Tabah-Fisch I, Bleiberg H, et al. Pooled analysis of safety and efficacy of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin administered bimonthly in elderly patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(25):4085-91.
  33. Figuer A, Perez-Staub N, Carola E, et al. FOLFOX in patients aged between 76 and 80 years with metastatic colorectal cancer: an exploratory cohort of the OPTIMOX1 study. *Cancer* 2007;110(12):2666-71.
  34. Pericay C, Valladares M, Benavides M, et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FU) in a 48-hour continuous infusion (CI) as first-line chemotherapy for elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). TTD phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26:(May 20 suppl). Abstr 4057.
  35. Feliu J, Salud A, Escudero P, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment for elderly patients over 70 years of age with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2006;94(7):969-75.
  36. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.
  37. Mitry E, Douillard JY, Van Cutsem E, et al. Predictive factors of survival in patients with advanced colorectal cancer: an individual data analysis of 602 patients included in irinotecan phase III trials. *Ann Oncol* 2004;15(7):1013-7.
  38. Folprecht G, Seymour MT, Saltz L, et al. Irinotecan/fluorouracil combination in first-line therapy of older and younger patients with metastatic colorectal cancer: combined analysis of 2691 patients in randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26(9):1443-51.
  39. Sastre J, Marcuello E, Masutti B, et al. Irinotecan in combination with fluorouracil in a 48-hour continuous infusion as first-line chemotherapy for elderly patients with metastatic colorectal cancer: A Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Study. *J Clin Oncol* 2005;23:3545-51.
  40. Rothenberg ML, Cox JV, DeVore RF, et al. A multicenter phase II trial of weekly irinotecan (CPT-11) in patients with previously treated colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;85:786-95.
  41. Chau I, Norman AR, Cunningham D, et al. Elderly patients with fluoropyrimidine and thymidylate synthase inhibitor-resistant advanced colorectal cancer derive similar benefit without excessive toxicity when treated with irinotecan monotherapy. *Br J Cancer* 2004;91(8):1453-8.
  42. Franchi F, Pastore C, Caporale O, et al. Favorable toxicity profile of raltitrexed in elderly patients treated for colorectal cancer: a case series. *Gerontology* 2003;49(5):324-7.
  43. Romiti A, Tonini G, Santini D, et al. Tolerability of raltitrexed (tomudex) in elderly patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2002;22(5):3071-6.
  44. Feliu J, Mel JR, Camps C, et al. Raltitrexed in the treatment of patients with advanced colorectal cancer: an active and low toxicity regimen. *Eur J Cancer* 2002;38(9):1204-11.
  45. Labianca R, Beretta G, Clerici M, et al. Cardiac toxicity of 5-fluorouracil: a study on 1083 patients. *Tumori* 1982;68:505-10.
  46. Zalberg J, Kerr D, Seymour L, et al. Tomudex International Study Group. Haematological and non-haematological toxicity after 5-fluorouracil and leucovorin in patients with advanced colorectal cancer is significantly associated with gender, increasing age and cycle number. *Eur J Cancer* 1998;34:1871-5.
  47. Cassidy J, Saltz LB, Gianantonio BJ, et al. Effect of bevacizumab in older patients with metastatic colorectal cancer: pooled analysis of four randomized studies. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(5):737-43.
  48. Van Cutsem, Rivera F, Berry S, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009;20(11):1842-7.
  49. Van Cutsem E, Rivera F, Kretzschmar A, et al. Safety and efficacy of bevacizumab (BEV) and chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): results from the BEAT observational cohort study. *Eur J Cancer* 2009;7(2):349. Abstr 6.088.
  50. Kozloff MF, Berlin J, Flynn PJ, et al. Clinical outcomes in elderly patients with metastatic colorectal cancer receiving bevacizumab and chemotherapy: Results from the BRiTE Observational Cohort Study. *Oncology* 2010;78:329-39.
  51. Kubala E, Bartos J, Petruzelka LB, et al. Safety and effectiveness of bevacizumab (bev) in combination with chemotherapy (CT) in elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from a large Czech observational registry. *Gastrointestinal Cancer Symposium 2010*. Abstr 467.
  52. Di Bartolomeo M, Pietrantonio F, Martinetti A, et al. Role of the antiangiogenic agent bevacizumab in the treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Drugs Aging* 2011;28(2):83-91.
  53. Feliu J, Safont MJ, Salud A, et al. Capecitabine and bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2010;102(10):1468-73.
  54. Vrdoljak E, Omrčen T, Boban M, et al. Phase II study of bevacizumab in combination with capecitabine as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Anticancer Drugs* 2011;22(2):191-7.
  55. Puthillath AA, Mashtare T, Wilding G, et al. A phase II study of first-line biweekly capecitabine and bevacizumab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71(3):242-8.
  56. Carrera IU, Bellomo F, Burgio SL, et al. Capecitabine (XEL) and oxaliplatin (OX) in combination with bevacizumab (BEV) in the management of elderly patients with advanced colorectal cancer: Preliminary outcomes on safety and efficacy. *Gastrointestinal Cancer Symposium 2010*. Abstr 411.
  57. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2009;360:1408-17.
  58. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with or without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
  59. Folprecht G, Kohne C, Bokemeyer C, et al. Cetuximab and 1st line chemotherapy in elderly and younger patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). A pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS studies. *Ann Oncol* 2010;21(supl 8). Abstr 597P.
  60. Fornaro L, Baldi GG, Masi G, et al. Cetuximab plus irinotecan after irinotecan failure in elderly metastatic colorectal cancer patients: Clinical outcome according to KRAS and BRAF mutational status. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011;78(3):243-51.
  61. Asmis TR, Powell E, Karapetis CS, et al. Comorbidity, age and overall survival in cetuximab-treated patients with advanced colorectal cancer (ACRC) -results from NCIC CTG CO.17: a phase III trial of cetuximab versus best supportive care. *Ann Oncol* 2011;22(1):118-26.
  62. Sastre J, Aranda E, Grávalos C, et al. First-line single-agent cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. A phase II clinical and molecular study of the Spanish Group for Digestive Tumor Therapy (TTD). *Crit Rev Oncol*

- Hematol 2011;77(1):78-84.
63. Grávalos C, Rivera F, Massuti B, et al. Cetuximab and capecitabine as first-line treatment for elderly patients with metastasis colorectal cancer (mCRC): Preliminary results of TTD trial. *J Clin Oncol* 2008;26 (Supl. 20). Abstr 15027.
  64. Sastre J, Grávalos C, Pericay C, et al. Ensayo clínico fase II para evaluar la seguridad y eficacia de la combinación de cetuximab con oxaliplatino y capecitabina seguido de tratamiento de mantenimiento con cetuximab más capecitabina en pacientes ancianos con CCRM. Resultados de toxicidad. XII Congreso Nacional de Oncología Médica, Barcelona 2009. Abstr P-14.
  65. Van Cutsem E, Siena S, Humblet Y, et al. Open label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(13):1658-64.
  66. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastasis colorectal cancer. The PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28(31):4697-705.
  67. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil and irinotecan (FOLFIRI) Compared with FOLFIRI alone as second line treatment in patients with metastasis colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28(31):4706-13.



**PRÓXIMO NÚMERO**

# **CÁNCER COLORRECTAL (III)**

---

**VOL. 25, NÚM. 3, 2011**

**Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal primario**

V. Borrego-Estella, A. Serrablo, J. M. Artigas

**¿Cómo debemos tratar los estadios II del cáncer colorrectal?**

P. García Alfonso, C. Grávalos, M. C. Riesco, A. Muñoz Martín, M. Blanco Codecido, S. Álvarez Suarez

**Tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal**

J. C. Rodríguez Sanjuán

**Quimioterapia para el cáncer colorrectal metastásico**

C. Guillén Ponce, M. J. Molina Garrido, R. Ferreiro Monteagudo, A. Carrato

**Líneas de investigación y nuevos fármacos en cáncer colorrectal**

J. García Foncillas

**Células tumorales circulantes en cáncer colorrectal**

B. García-Paredes, M. Maestro, M. Vidaurreta, J. Sastre, E. Díaz-Rubio

XIII CONGRESO NACIONAL

aseica 

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN SOBRE EL CÁNCER

*salamanca*

[www.aseica2011.grupoaran.com](http://www.aseica2011.grupoaran.com)



aseica 

**2011** 21-23  
septiembre

Secretaría Científica

CENTRO DE INVESTIGACIÓN DEL CÁNCER  
Campus Miguel de Unamuno • 37007 Salamanca  
Tel.: +34 923 29 48 03 • [cicancer@usal.es](mailto:cicancer@usal.es)

Secretaría Técnica  grupo **ARÁN** de comunicación

GRUPO ARÁN DE COMUNICACIÓN  
Castelló 128, 1º • 28006 Madrid  
Tel.: +34 91 782 00 30 • Fax: +34 91 561 57 87  
[congreso@grupoaran.com](mailto:congreso@grupoaran.com) • [www.grupoaran.com](http://www.grupoaran.com)

**Tabla 1 - Reacciones adversas notificadas en los estudios de GIST con SUTENT**

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Anemia	86 (19,5%)	24 (5,5%)	3 (0,7%)	
	Muy frecuente	Neutropenia	81 (18,4%)	39 (8,9%)	5 (1,1%)	
	Muy frecuente	Trombocitopenia	67 (15,2%)	19 (4,3%)	6 (1,4%)	
	Frecuente	Leucopenia	26 (5,9%)	9 (2,0%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Linfopenia	10 (2,3%)	3 (0,7%)	1 (0,2%)	
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	59 (13,4%)	5 (1,1%)	1 (0,2%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Disminución del apetito*	117 (26,6%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)	
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Insomnio	14 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Alteración del gusto <sup>b</sup>	105 (23,9%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Cefalea	76 (17,3%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Parestesia	27 (6,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Mareo	18 (4,1%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Neuropatía periférica	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Hipostesia	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Hiperreflexión	10 (2,3%)	4 (0,9%)	0 (0,0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Epistaxis	28 (6,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Disnea	16 (3,6%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Cromaturia	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Diarrea	187 (42,5%)	24 (5,5%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	161 (36,6%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	98 (22,2%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Estomatitis	90 (20,5%)	7 (1,6%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	80 (18,2%)	4 (0,9%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal <sup>a</sup> /distensión	77 (17,5%)	15 (3,4%)	2 (0,5%)	
	Muy frecuente	Flatulencia	46 (10,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Muy frecuente	Dolor bucal	44 (10,0%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Estreñimiento	37 (8,4%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Glosodinia	37 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Sequedad de boca	31 (7,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastro-esofágico	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Ulceración bucal	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Molestias orales	11 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Piel amarilla/Decoloración de la piel	146 (33,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodresia palmo-plantar	106 (24,1%)	27 (6,1%)	0 (0,0%)
		Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	67 (15,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		Muy frecuente	Erupción	64 (14,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Sequedad de piel	41 (9,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Alopecia	33 (7,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Dermatitis	29 (6,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Frecuente		Edema periorbital	20 (4,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Reacción cutánea	20 (4,5%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Eritema	18 (4,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Ecema	16 (3,6%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Purito	16 (3,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Hiperpigmentación de la piel	15 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Exfoliación de la piel	12 (2,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Ampollas	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Frecuente		Lesiones de la piel	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Muy frecuente	Dolor en las extremidades	54 (12,3%)	5 (1,1%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Artralgia	39 (8,9%)	3 (0,7%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Mialgia	29 (6,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Espasmos musculares	21 (4,8%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Dolor de espalda	11 (2,5%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)
		Frecuente	Debilidad muscular	10 (2,3%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/astenia	287 (65,2%)	64 (14,5%)	5 (1,1%)	
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	70 (15,9%)	6 (1,4%)	1 (0,2%)	
	Muy frecuente	Edema <sup>c</sup>	58 (13,4%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Pirexia	26 (5,9%)	2 (0,5%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Aumento de la lipasa	35 (8,0%)	12 (2,7%)	7 (1,6%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de glóbulos blancos <sup>d</sup>	33 (7,5%)	15 (3,4%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Disminución de la fracción de eyección	27 (6,1%)	5 (1,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	27 (6,1%)	6 (1,4%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Recuento disminuido de plaquetas	25 (5,7%)	4 (0,9%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Disminución del peso	23 (5,2%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Creatinina fosfoquinasa sanguínea elevada	22 (5,0%)	1 (0,2%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Aumento de la amilasa	21 (4,8%)	8 (1,8%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Aumento de la aspartato aminotransferasa	18 (4,1%)	2 (0,5%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Aumento de la alanina aminotransferasa	12 (2,7%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	414 (94,1%)	204 (46,4%)	53 (12,0%)	

Se han combinado los siguientes términos: \*Anorexia y disminución del apetito <sup>b</sup>Disgeusia, agueusia y alteración del gusto <sup>c</sup>Dolor abdominal y dolor abdominal alto <sup>d</sup>Edema, edema periférico y edema de cara <sup>e</sup>Disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos

malato de sunitinib y el 6% de los pacientes que recibieron IFN- $\alpha$  experimentaron hipertensión relacionada con el tratamiento. Ésta fue grave en el 12% de los pacientes sin tratamiento previo que recibieron sunitinib y en el 6% de los pacientes con IFN- $\alpha$ . Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en el 23% de los pacientes que recibieron sunitinib en un ensayo fase 3 en pNET, en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. Se observó hipertensión severa en el 10% de los pacientes con pNET en el brazo sunitinib y en el 3% de los pacientes en placebo. Se debe someter a los pacientes a un seguimiento y control adecuado de la tensión arterial. Se recomienda la suspensión temporal del tratamiento en pacientes que presenten hipertensión grave no controlada mediante intervención médica. Se puede reanudar el tratamiento una vez que la hipertensión esté adecuadamente controlada. **Trastornos hematológicos.** Se notificaron recuentos absolutos disminuidos de neutrófilos, de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 10% y en el 1,7% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 16% y en el 1,6% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 13% y 2,4% de pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Se comunicaron recuentos disminuidos de plaquetas de intensidad de grado 3 y 4 respectivamente, en el 3,7% y en el 0,4% de los pacientes del estudio fase 3 en GIST, en el 8,2% y en el 1,1% de los pacientes del estudio fase 3 en CCRM y en el 3,7% y 1,2% de los pacientes en el ensayo fase 3 de pNET. Los acontecimientos mencionados no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento. Ninguno de estos acontecimientos de los estudios fase 3 fue mortal, aunque a lo largo de la experiencia post-comercialización se han notificado raramente acontecimientos hematológicos mortales, incluyendo hemorragia asociada a trombocitopenia e infecciones neutropénicas. Se deben realizar recuentos sanguíneos completos al principio de cada ciclo de tratamiento en los pacientes que reciben tratamiento con sunitinib. **Trastornos cardíacos.** Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos cardiovasculares, incluyendo fallo cardíaco, cardiomiopatía y trastornos miocárdicos, algunos de ellos fatales, como disminución. Estos datos sugieren que sunitinib incrementa el riesgo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (LVEF) e insuficiencia cardiaca cardiomiopática. En los pacientes tratados no se han identificado factores de riesgo adicionales específicos para cardiomiopatías inducidas por sunitinib aparte del efecto específico del medicamento. En los ensayos clínicos, se produjeron disminuciones en el LVEF de  $\geq$  20% y por debajo del límite inferior normal en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST tratados con SUTENT, en el 4% de los pacientes con CCRM resistente a citoquinas y en el 2% de los pacientes con GIST tratados con placebo. No parece que estas disminuciones en la

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** SUTENT 12,5mg; 25 mg ó 50 mg cápsulas duras. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.**

Cada cápsula contiene malato de sunitinib, equivalente a 12,5 mg; 25 mg ó 50 mg de sunitinib respectivamente. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula dura. SUTENT 12,5 mg: cápsulas de gelatina con tapa naranja y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 12,5 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 25 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo naranja, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 25 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. SUTENT 50 mg: Cápsulas de gelatina con tapa color caramelo y cuerpo color caramelo, con "Pfizer" impreso en tinta blanca en la tapa y "STN 50 mg" en el cuerpo, y que contienen gránulos de color amarillo a naranja. **DATOS CLÍNICOS. Indicaciones terapéuticas. Tumores del estroma gastrointestinal (GIST).** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) en adultos después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia.

**Carcinoma de células renales metastásico (CCRM).** SUTENT está indicado para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico (CCRM) en adultos. **Tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET)\*.** SUTENT está indicado para el tratamiento de tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad en adultos. La experiencia con SUTENT como tratamiento en primera línea es limitada. **Posología y forma de administración.** El tratamiento con sunitinib debe ser iniciado por un médico con experiencia en la administración de agentes anticancerosos. En el caso de GIST y CCRM, la dosis recomendada de SUTENT es de 50 mg por vía oral una vez al día, durante un período de 4 semanas consecutivas, seguido por un período de 2 semanas de descanso (régimen 4/2) para completar un ciclo de 6 semanas. En el caso de pNET, la dosis recomendada de SUTENT es de 37,5 mg por vía oral una vez al día, sin período de descanso programado. Ajuste de dosis. **Seguridad y tolerabilidad.** En el caso de GIST y CCRM, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis diaria no debe exceder de 75 mg ni estar por debajo de 25 mg. En el caso de pNET, se pueden aplicar modificaciones de la dosis con variaciones de 12,5 mg en base a la seguridad y la tolerabilidad individual. La dosis máxima administrada en el estudio Fase 3 de pNET fue de 50 mg al día. Puede ser necesario interrumpir la administración según la seguridad y la tolerabilidad individual. **Inhibidores/inductores del CYP3A4.** La administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 como rifampicina, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar las dosis de SUTENT en tramos de 12,5mg (hasta 87,5mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET) basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. La administración concomitante de SUTENT con inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, debe evitarse (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir las dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad. Se debe considerar la elección de un medicamento alternativo para administración concomitante que no tenga o con un potencial mínimo para inducir o inhibir el CYP3A4. **Poblaciones especiales: Población pediátrica:** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de SUTENT en pacientes por debajo de 18 años de edad. No hay más datos disponibles. No hay un uso relevante de SUTENT en niños desde el nacimiento hasta una edad inferior a 6 años en la indicación de tumores malignos no resecables y/o metastásicos del estroma gastrointestinal (GIST) después del fracaso al tratamiento con mesilato de imatinib debido a resistencia o intolerancia. No hay un uso relevante de SUTENT en población pediátrica en las indicaciones para el tratamiento del carcinoma de células renales avanzado/metastásico y para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados, no resecables o metastásicos, con progresión de la enfermedad. No se recomienda el uso de SUTENT en la población pediátrica. **Pacientes de edad avanzada (mayores de 65 años):** Aproximadamente un tercio de los pacientes en los estudios clínicos que recibieron sunitinib tenían 65 o más años de edad. No se observaron diferencias significativas ni en seguridad ni en eficacia entre los pacientes más jóvenes y los más mayores. **Insuficiencia hepática:** No es necesario realizar un ajuste de dosis inicial cuando se administra sunitinib a pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Child-Pugh Clases A y B). Sunitinib no ha sido estudiado en sujetos con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Clase C). **Insuficiencia renal:** No es necesario realizar ajuste de la dosis inicial cuando se administra SUTENT a pacientes con insuficiencia renal (leve-grave) o con enfermedad renal terminal en hemodiálisis. Los ajustes de dosis posteriores se deben realizar en función de la seguridad y tolerabilidad individual. **Forma de administración.** SUTENT se administra por vía oral. Puede tomarse con o sin alimentos. Si el paciente olvida tomar una dosis no se le debe administrar una dosis adicional. El paciente debe tomar la dosis prescrita habitual al día siguiente. **Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

**Advertencias y precauciones especiales de empleo.** La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede reducir la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La administración concomitante con inhibidores potentes del CYP3A4 debe evitarse ya que puede aumentar la concentración plasmática de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Alteraciones de la piel y tejidos.** La decoloración de la piel, posiblemente debido al color del principio activo (amarillo) es una reacción adversa frecuente que ocurre en aproximadamente el 30% de los pacientes. Se debe advertir a los pacientes que la despigmentación del pelo o la piel también puede ocurrir durante el tratamiento con sunitinib. Otros efectos dermatológicos posibles pueden incluir sequedad, engrosamiento o agrietamiento de la piel, ampollas o erupción ocasional en las palmas de las manos y las plantas de los pies. Se notificó dolor/irritación bucal en aproximadamente el 14% de los pacientes. Los acontecimientos mencionados anteriormente no fueron acumulativos, fueron normalmente reversibles y en general, no motivaron la suspensión del tratamiento.

**Hemorragia y hemorragia tumoral.** Durante el período post-comercialización se han notificado acontecimientos hemorrágicos, algunos de ellos fatales, como hemorragia gastrointestinal, respiratoria, tumoral, del tracto urinario y cerebral. En ensayos clínicos, la hemorragia tumoral relacionada con el tratamiento ocurrió en aproximadamente el 2% de los pacientes con GIST. Estos acontecimientos pueden ocurrir de forma repentina, y en el caso de los tumores pulmonares, pueden presentarse como hemoptisis grave y amenazante para la vida o como hemorragia pulmonar. En 2 pacientes (-1,8%) que recibían SUTENT en un ensayo clínico fase 2 en pacientes con cáncer no microcítico de pulmón (NSCLC) metastásico se produjo hemorragia pulmonar fatal. Ambos pacientes tenían histología celular escamosa. SUTENT no está aprobado para el uso en pacientes con NSCLC. En un ensayo de GIST en fase 3 se notificaron acontecimientos hemorrágicos en el 18% de los pacientes tratados con SUTENT, en comparación con el 17% de los pacientes que recibieron placebo. De los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y que recibían SUTENT, el 39% tuvo acontecimientos hemorrágicos en comparación con el 11% de los pacientes que recibieron interferón alfa. Once pacientes (3,1%) en tratamiento con sunitinib *versus* 1 (0,3%) paciente que recibió interferón alfa presentaron hemorragias de grado 3 o superiores relacionadas con el tratamiento. El 26% de los pacientes en tratamiento con sunitinib para el CCRM resistente a citoquinas, presentaron hemorragias.

Se observaron acontecimientos hemorrágicos, excluyendo epistaxis, en el 19% de los pacientes que recibieron sunitinib en el estudio fase 3 de pNET en comparación con el 4% de los pacientes que recibieron placebo. La valoración rutinaria de este acontecimiento debe incluir recuentos sanguíneos completos y un reconocimiento físico. La epistaxis fue la reacción adversa hemorrágica más frecuente, habiendo sido notificada en aproximadamente la mitad de los pacientes con tumores sólidos que experimentaron acontecimientos hemorrágicos. Alguno de estos acontecimientos de epistaxis fue grave, si bien muy raramente fatales. **Trastornos gastrointestinales.** Las reacciones adversas gastrointestinales que se notificaron más frecuentemente fueron náuseas, diarrea, estomatitis, dispepsia y vómitos (ver sección Reacciones Adversas). El tratamiento de soporte de las reacciones adversas gastrointestinales que requieren tratamiento puede incluir medicación con propiedades antieméticas o antiidiarreicas. Raramente se han producido complicaciones gastrointestinales graves, algunas veces fatales, incluyendo perforación intestinal, en paciente con tumores intra-abdominales tratados con sunitinib. En el ensayo en fase 3 de GIST, el 0,5% de los pacientes que recibieron placebo presentaron hemorragia gastrointestinal fatal relacionada con el tratamiento. **Hipertensión.** Se notificó hipertensión relacionada con el tratamiento en aproximadamente el 16% de los pacientes con tumores sólidos. La dosis de sunitinib fue reducida o su administración se suspendió temporalmente en aproximadamente el 2,7% de los pacientes que experimentaron hipertensión. No se interrumpió el tratamiento con sunitinib de forma permanente en ninguno de estos pacientes. En el 4,7% de los pacientes con tumores sólidos se produjo hipertensión severa (>200 mmHg sistólico ó 110 mmHg diastólico). En el estudio de CCRM en pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 30% de los pacientes que recibieron



**Tabla 2 - Reacciones adversas notificadas en los estudios de CCRM resistente a citoquinas y sin tratamiento previo para la enfermedad avanzada con SUTENT**

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados n (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	89 (16,4%)	46 (8,5%)	5 (0,9%)	
	Muy frecuente	Trombocitopenia	86 (15,8%)	37 (6,8%)	5 (0,9%)	
	Muy frecuente	Anemia	68 (12,5%)	21 (3,9%)	4 (0,7%)	
	Muy frecuente	Leucopenia	55 (8,3%)	20 (3,7%)	0 (0%)	
	Frecuente	Linfopenia	21 (3,9%)	12 (2,2%)	1 (0,2%)	
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	69 (12,7%)	7 (1,3%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Apéndice disminuido*	205 (37,7%)	9 (1,7%)	0 (0%)	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuente	Deshidratación	33 (6,1%)	7 (1,3%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Insomnio	22 (4,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Depresión	15 (2,8%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Alteración del gusto <sup>2</sup>	251 (46,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	82 (15,1%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Mareos	38 (7,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Neuropatía periférica	35 (6,4%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Parestesia	35 (6,4%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Hipostenesia	20 (3,7%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Hiperestesia	17 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Aumento del lagrimeo	39 (7,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Edema del párpado	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos oculares	Muy frecuente	Hipertensión	149 (27,4%)	56 (10,3%)	0 (0%)	
	Frecuente	Rubefacción	17 (3,1%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos vasculares	Frecuente	Solitos	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Epistaxis	87 (16,0%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuente	Disnea	45 (8,3%)	6 (1,1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor faringolaríngeo	26 (4,8%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Tos	23 (4,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Distonia	16 (2,9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Sequedad nasal	14 (2,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Derrame pleural	12 (2,2%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Conestión nasal	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disnea de esfuerzo	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Diarrea	326 (59,9%)	39 (7,2)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Náuseas	290 (53,3%)	19 (3,5%)	0 (0%)	
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Estomatitis/estomatitis aftosa	192 (35,3%)	14 (2,6%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dispepsia	189 (34,7%)	8 (1,5%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Vómitos	180 (33,1%)	17 (3,1%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dolor abdominal/Distensión	99 (18,2%)	9 (1,7%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Estrañamiento	83 (15,3%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Glosodinia	63 (11,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Dolor bucal	62 (11,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Flatulencia	60 (11,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Sequedad de boca	56 (10,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Enfermedad de reflujo gastroesofágico	50 (9,2%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Distasia	20 (3,7%)	2 (0,4%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Queratitis	19 (3,5%)	1 (0,2%)	0 (0,0%)	
	Frecuente	Sangrado gingival	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Hemorroides	18 (3,3%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Proctalgia	17 (3,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Úlceración de la boca	16 (2,9%)	0 (0%)	1 (0,2%)	
	Frecuente	Hemorragia rectal	13 (2,4%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Molestias en el estomago	12 (2,2%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Eructos	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Piel amarilla/De coloración de la piel	153 (28,1%)	1 (0,2%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Síndrome de eritrodismatosis palmo-plantar	139 (25,6%)	44 (8,1%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Erupción	122 (22,4%)	3 (0,6%)	1 (0,2%)
		Muy frecuente	Sequedad de piel	108 (19,9%)	1 (0,2%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	103 (18,9%)	0 (0%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Alopecia	64 (11,8%)	0 (0%)	0 (0%)
		Muy frecuente	Eritema	58 (10,7%)	2 (0,4%)	0 (0%)
		Frecuente	Exfoliación de la piel	47 (8,6%)	4 (0,7%)	0 (0%)
Frecuente		Reacción cutánea/trastorno de la piel	42 (7,7%)	6 (1,1%)	0 (0%)	
Frecuente		Prurito	40 (7,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Frecuente		Edema periorbital	31 (5,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Frecuente		Lesión de la piel	27 (5,0%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Frecuente		Dermatitis	26 (4,8%)	4 (0,7%)	0 (0%)	
Frecuente		Trastornos en las uñas/cambio de color	25 (4,6%)	0 (0%)	0 (0%)	
Frecuente		Ampollas	23 (4,2%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Frecuente		Hiperqueratosis	22 (4,0%)	4 (0,7%)	0 (0%)	
Frecuente		Acné	19 (3,5%)	0 (0%)	0 (0%)	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuente	Dolor en las extremidades	96 (17,6%)	6 (1,1%)	0 (0%)	
	Frecuente	Artralgia	51 (9,4%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
	Frecuente	Mialgia	49 (9,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Espasmos musculares	26 (4,8%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor de espalda	17 (3,1%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
Trastornos renales y urinarios	Frecuente	Dolor musculoesquelético	11 (2,0%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Cromaturia	17 (3,1%)	0 (0,0%)	0 (0%)	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuente	Fatiga/astenia	373 (68,6%)	93 (17,1%)	1 (0,2%)	
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	134 (24,6%)	8 (1,5%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Edema <sup>3</sup>	83 (15,3%)	4 (0,7%)	0 (0%)	
	Frecuente	Pirexia	37 (6,8%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Escalofríos	34 (6,3%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor	21 (3,9%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Frecuente	Dolor de pecho	13 (2,4%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Enfermedad de tipo gripal	11 (2,0%)	0 (0%)	0 (0%)	
	Muy frecuente	Fracción de eyeción disminuida/anormal	86 (15,8%)	16 (2,9%)	0 (0%)	
	Frecuente	Disminución del peso	58 (10,7%)	1 (0,2%)	0 (0%)	
Exploraciones complementarias	Frecuente	Disminución del recuento de plaquetas	41 (7,5%)	15 (2,8%)	2 (0,4%)	
	Frecuente	Disminución del recuento de glóbulos blancos <sup>4</sup>	37 (6,8%)	16 (2,9%)	0 (0%)	
	Frecuente	Lipasa elevada	36 (6,6%)	19 (3,5%)	11 (2%)	
	Frecuente	Disminución de la hemoglobina	25 (4,6%)	8 (1,5%)	0 (0%)	
	Frecuente	Amilasa elevada en sangre	19 (3,5%)	11 (2,0%)	2 (0,4%)	
	Frecuente	Creatina fosfoquinasa sanguínea elevada	19 (3,5%)	7 (1,3%)	2 (0,4%)	
	Frecuente	Aumento de la aspartato aminotransferasa	18 (3,3%)	7 (1,3%)	2 (0%)	
	Frecuente	Aumento de la creatinina en sangre	17 (3,1%)	3 (0,6%)	0 (0%)	
	Frecuente	Aumento de la presión sanguínea	15 (2,8%)	2 (0,4%)	0 (0%)	
	Frecuente	Aumento de la alamina aminotransferasa	14 (2,6%)	7 (1,3%)	2 (0,4%)	
		Cualquier acontecimiento adverso	524 (96,3%)	297 (54,6%)	59 (10,8%)	

Se han combinado los siguientes términos: \*Anorexia y disminución del apetito. <sup>2</sup>Dispepsia, agustia y alteración del gusto. <sup>3</sup>Dolor abdominal y dolor abdominal alto. <sup>4</sup>Edema, edema periférico y edema de cara. <sup>5</sup>Disminución del recuento de glóbulos blancos, disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de leucocitos.

LVEF hayan sido progresivas y en muchas ocasiones mejoraron durante la continuación del tratamiento. En el ensayo en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada, el 27% de los pacientes tratados con SUTENT y el 15% de los tratados con IFN- $\alpha$  tuvieron unos valores de LVEF por debajo del límite inferior del valor normal. A dos pacientes (<1%) que recibieron sunitinib se les diagnosticó insuficiencia cardiaca congestiva (ICC). En pacientes con GIST, en el 0,7% de los pacientes tratados con SUTENT y en el 1% de los pacientes tratados con placebo se notificaron "insuficiencia cardiaca", "insuficiencia cardiaca congestiva" o "insuficiencia ventricular izquierda" relacionadas con el tratamiento. En el ensayo pivotal fase 3 de GIST (n=312), hubo un 1% de reacciones cardiacas fatales relacionadas con el tratamiento en cada uno de los brazos del ensayo (es decir, tanto en el brazo de sunitinib como en el brazo placebo). En un ensayo en fase 2 en pacientes con CCRM resistente a citoquinas, el 0,9% de pacientes experimentaron infarto de miocardio fatal relacionado con el tratamiento, y en el ensayo en fase 3 en pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada presentaron acontecimientos cardiacos fatales el 0,6% de los pacientes en el brazo de IFN- $\alpha$  y 0% de pacientes en el brazo de sunitinib. En el ensayo fase 3 de pNET, un paciente (1%) que recibió sunitinib experimentó una insuficiencia cardiaca fatal relacionada con el tratamiento. La relación, si la hay, entre la inhibición del receptor de tirosina quinasa (RTK) y la función cardiaca no está clara. Fueron excluidos de los ensayos clínicos con sunitinib los pacientes que presentaron acontecimientos cardiacos dentro de los 12 meses previos a la administración de SUTENT, tales como infarto de miocardio (incluyendo angina grave/inestable), bypass arterial coronario/periférico, insuficiencia cardiaca congestiva sintomática (ICC), accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio, o embolismo pulmonar. Se desconoce si los pacientes con estas patologías concomitantes pueden encontrarse en un riesgo más alto de desarrollar disfunción del ventrículo izquierdo relacionada con el medicamento. Se ha de realizar una estrecha monitorización en busca de signos y síntomas de ICC, especialmente en pacientes con factores de riesgo cardiacos y/o antecedentes de enfermedad coronaria. Se aconseja a los médicos que valoren este riesgo frente a los beneficios potenciales del medicamento. Estos pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados en relación con los signos clínicos y síntomas de ICC mientras reciben sunitinib. Deben considerarse evaluaciones basales y periódicas de la LVEF mientras el paciente esté recibiendo sunitinib. En pacientes sin factores de riesgo cardiacos, debe considerarse una evaluación basal de la fracción de eyeción. En presencia de manifestaciones clínicas de ICC, se recomienda la suspensión de SUTENT. La administración de SUTENT debe interrumpirse y/o reducirse la dosis en pacientes sin evidencia clínica de ICC pero con una fracción de eyeción <50% y >20% por debajo del nivel basal. *Prolongación del intervalo QT.* Los datos de ensayos pre-clínicos (*in vivo* e *in vitro*), a una dosis equivalente más alta que la recomendada en humanos, indican que sunitinib puede inhibir el proceso de repolarización cardiaca (induciendo o prolongando el intervalo QT). Se han observado incrementos en el intervalo QTc por encima de 500 mseg en un 0,5% y cambios desde los niveles basales por encima de 60 mseg en un 1,1% de los 450 pacientes con tumores sólidos; ambos parámetros se consideran cambios potencialmente significativos. Se ha observado que aproximadamente dos veces las concentraciones terapéuticas, sunitinib prolonga el intervalo QTc (Corrección de Frederica). Se estudió la prolongación del intervalo QTc en un ensayo en 24 pacientes, de edad comprendida entre 20-87 años, con tumores avanzados. Los resultados de este estudio demostraron que sunitinib tenía un efecto en el intervalo QTc (definido como el cambio medio ajustado a placebo de > 10 mseg con un límite superior > 15 mseg y un IC del 90%) a una concentración terapéutica (día 3) utilizando el método de la corrección del primer día, y una concentración superior a la terapéutica (día 9) utilizando ambos métodos de corrección del nivel basal. Ningún paciente tuvo un valor de QTc > 500 mseg. Aunque en el día 3 se observó un efecto en el intervalo QTc 24 horas después de la administración de la dosis (es decir, a la concentración plasmática esperada tras la administración de la dosis de inicio recomendada de 50 mg) aplicando el método de corrección del primer día, la importancia clínica de este hallazgo no está clara. Utilizando una serie completa de evaluaciones del ECG a tiempos mayores o iguales de exposición terapéutica, se observó que ninguno de los pacientes en el grupo ITT desarrolló prolongaciones del intervalo QTc considerados como "graves" (es decir, de grado 3 o superior según el CTCAE versión 3.0). A concentraciones plasmáticas terapéuticas, el cambio máximo del intervalo QTc (Corrección de Frederica) respecto al nivel basal fue de 9,6 mseg (IC 90% 15,1 mseg). Aproximadamente el doble de la concentración terapéutica, el cambio máximo sobre el nivel basal del intervalo QTc fue de 15,4 mseg (IC 90% 22,4 mseg). Utilizando como control positivo moxifloxacino (400 mg), se observó una media máxima del cambio en el intervalo QTc de 5,6 mseg con respecto al nivel basal. Ningún individuo experimentó un incremento en el intervalo QTc mayor de grado 2 (CTCAE versión 3.0). La prolongación del intervalo QT puede provocar un aumento del riesgo de arritmias ventriculares, incluyendo *Torsade de pointes*. Se han observado *Torsade de pointes* en <0,1% de los pacientes expuestos a sunitinib. Sunitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con historial conocido de prolongación del intervalo QT, en pacientes que están en tratamiento con antiarrítmicos, o en pacientes con enfermedad cardiaca relevante preexistente, bradicardia o alteraciones electrofisiológicas. La administración concomitante de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 debe estar limitada por el posible incremento de las concentraciones plasmáticas de sunitinib (ver Posología y forma de administración e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). *Acontecimientos tromboembólicos venosos.* Se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en aproximadamente el 1,0% de los pacientes con tumores sólidos que recibieron SUTENT dentro de los ensayos clínicos, incluyendo GIST y CCRM. Siete pacientes (3%) en el brazo de SUTENT y ninguno en el brazo placebo en el ensayo en fase 3 de GIST experimentaron acontecimientos tromboembólicos venosos; cinco de los siete sufrieron trombosis venosa profunda (TVP) de grado 3, y dos de grado 1 ó 2. Cuatro de estos siete pacientes de GIST interrumpieron el tratamiento tras la primera observación de TVP. Trece pacientes (3%) en tratamiento con SUTENT en el estudio en fase 3 para CCRM no tratado previamente y cuatro pacientes (2%) en los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento. Nueve de estos pacientes sufrieron embolismos pulmonares, uno de grado 2 y ocho de grado 4. Ocho de estos pacientes tuvieron TVP, uno de grado 1, dos de grado 2, cuatro de grado 3 y uno de grado 4. En los pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada y en tratamiento con IFN- $\alpha$ , hubo seis (2%) acontecimientos tromboembólicos venosos; un paciente (<1%) experimentó un TVP de grado 3 y cinco pacientes (1%) sufrieron embolismos pulmonares, todos de grado 4. En el ensayo fase 3 de pNET no se notificaron acontecimientos tromboembólicos venosos relacionados con el tratamiento en los pacientes que recibieron sunitinib, pero se notificó una TVP Grado 2 en un paciente que recibió placebo. No se notificó ningún caso con un desenlace mortal en los estudios para registro en GIST, CCRM y pNET. Se han observado casos con desenlace mortal en la fase de post comercialización (ver acontecimientos respiratorios y sección Reacciones adversas). *Acontecimientos tromboembólicos arteriales.* Se han notificado casos de acontecimientos tromboembólicos arteriales (ATA), en ocasiones fatales, en pacientes tratados con sunitinib. Los acontecimientos más frecuentes fueron accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio e infarto cerebral. Los factores de riesgo asociados con los ATA, aparte de la enfermedad maligna subyacente y la edad > 65 años, incluyen hipertensión, diabetes mellitus y enfermedad tromboembólica previa. *Acontecimientos respiratorios.* Los pacientes que presentaron embolismo pulmonar en los 12 meses previos, fueron excluidos de los ensayos clínicos de SUTENT. En los pacientes que recibieron SUTENT en los estudios de registro Fase 3, se notificaron acontecimientos pulmonares relacionados con el tratamiento (es decir, disnea, derrame pleural, embolismo pulmonar o edema pulmonar) en aproximadamente el 5% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 14% de los pacientes con CCRM y en el 7,2% de los pacientes con pNET. Aproximadamente el 8% de pacientes con tumores sólidos, incluyendo GIST y CCRM, que recibieron SUTENT en los ensayos clínicos, experimentaron acontecimientos pulmonares relacionados con el tratamiento. Se observaron casos de embolismo pulmonar en aproximadamente el 1,3% de los pacientes con GIST y en aproximadamente el 0,8% de los pacientes con CCRM, que recibieron SUTENT en los estudios en fase 3 (ver Acontecimientos tromboembólicos venosos). No se notificó ningún embolismo pulmonar relacionado con el tratamiento en pacientes con pNET que recibieron sunitinib en el ensayo fase 3. Se han observado casos raros con desenlace fatal en la fase de post-comercialización (ver Reacciones adversas). *Alteraciones tiroideas.* Se recomienda realizar la analítica basal de la función tiroidea y tratar a aquellos pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo conforme a la práctica médica habitual antes de iniciar el tratamiento con sunitinib. Todos los pacientes en tratamiento con sunitinib deben ser monitorizados estrechamente para detectar signos y síntomas de alteraciones tiroideas. En los pacientes con signos y/o síntomas que sugieran alteraciones tiroideas se debe monitorizar la función tiroidea y se les debe tratar conforme a la práctica médica habitual. Se ha observado que el hipotiroidismo se produce tanto de forma temprana como tardía durante el tratamiento con sunitinib. Se notificó hipotiroidismo como acontecimiento adverso en 7 pacientes (4%) que recibieron SUTENT a lo largo de los dos ensayos de CCRM resistente a citoquinas; y en nueve pacientes (2%) en el brazo de SUTENT y en un paciente (<1%) en el brazo de IFN- $\alpha$  en el estudio de pacientes con CCRM que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad avanzada. Adicionalmente, se notificaron elevaciones de la TSH en 4 pacientes (2%) de CCRM resistente a citoquinas. En total, en el 7% de la población con CCRM hubo evidencia clínica o analítica de aparición de hipotiroidismo a consecuencia del tratamiento. El hipotiroidismo adquirido con el tratamiento se observó en 8 pacientes de GIST (4%) en el brazo de SUTENT *versus* 1 (1%) en el brazo placebo. En el ensayo fase 3 de pNET, se notificó hipotiroidismo relacionado con el tratamiento en 5 pacientes (6%) que recibieron sunitinib y en un paciente (1%) con placebo. En ensayos clínicos y durante la experiencia post comercialización, se han notificado casos raros de hipertiroidismo, algunos de los cuales fueron seguidos de hipotiroidismo. *Pancreatitis.* Se observaron aumentos en la actividad de la lipasa y la amilasa séricas en los pacientes con varios tumores sólidos que recibieron sunitinib. Los aumentos en la actividad de la lipasa fueron transitorios y en general, no se acompañaron de signos ni síntomas de pancreatitis en los sujetos con varios tumores sólidos. De forma poco frecuente (<1%) se han observado casos de pancreatitis en pacientes que recibían SUTENT para GIST o CCRM. Se han notificado casos de acontecimientos pancreáticos graves, algunos de ellos con desenlace fatal. Si se presentan síntomas de pancreatitis, los pacientes deben suspender el tratamiento con sunitinib y se les debe proporcionar soporte médico adecuado. No se han notificado pancreatitis relacionadas con el tratamiento en el estudio fase de pNET. *Hepatotoxicidad.* Se ha observado hepatotoxicidad en pacientes tratados con sunitinib. Se observaron casos de insuficiencia hepática, algunos de ellos con resultado fatal, en <1% de los pacientes con tumores sólidos tratados con sunitinib. Se deben monitorizar las pruebas de función hepática (niveles de alanina transaminasa [ALT], aspartato transaminasa [AST], bilirrubina) antes del inicio del tratamiento, durante cada ciclo de tratamiento y cuando esté clínicamente indicado. Si aparecen



**Tabla 3 - Reacciones adversas notificadas en el estudio fase 3 en pNET con SUTENT**

Clasificación de órganos	Frecuencia	Reacciones adversas	Todos los Grados (%)	Grado 3 n (%)	Grado 4 n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuente	Neutropenia	24 (28,9%)	6 (7,2%)	4 (4,8%)
	Muy frecuente	Tombocitopenia	14 (16,9%)	2 (2,4%)	1 (1,2%)
Sistema linfático	Frecuente	Leucopenia	8 (9,6%)	4 (4,8%)	1 (1,2%)
	Frecuente	Hipofibrinólisis	3 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos endocrinos	Muy frecuente	Hipotiroidismo	17 (20,5%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Apetito disminuido y de la nutrición	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuente	Anorexia	17 (20,5%)	2 (2,4%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Apetito disminuido	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuente	Insomnio	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disgeusia	16 (19,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea	10 (12,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Mareos	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos oculares	Frecuente	Edema del párpado	5 (6,0%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Hipertensión	19 (22,9%)	8 (9,6%)	0 (0,0%)
Trastornos vasculares	Muy frecuente	Epistaxis	16 (19,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Disnea	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Diarrea	44 (53,0%)	4 (4,8%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Náuseas	32 (38,6%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuente	Vómitos	21 (25,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Estomatitis	18 (21,7%)	3 (3,6%)	0 (0,0%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuente	Dolor abdominal	12 (14,5%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Dispepsia	12 (14,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuente	Estreñimiento	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Sequedad de boca	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuente	Dolor abdominal superior	6 (7,2%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Estomatitis aftosa	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Flatulencia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Hemorragia gingival	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Cambio de coloración del pelo	24 (28,9%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	19 (22,9%)	5 (6,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Erupción	13 (15,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Muy frecuente	Sequedad de piel	11 (13,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Trastornos en las uñas	8 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Eritema	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Piel amarillenta	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Alopécia	5 (6,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Frecuente	Dolor en las extremidades	7 (8,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Arralgia	6 (7,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Fatiga/Astenia	46 (55,4%)	5 (6,0%)	1 (1,2%)
	Muy frecuente	Inflamación de las mucosas	13 (15,7%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
Exploraciones complementarias	Muy frecuente	Disminución del peso	11 (13,3%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)
	Frecuente	Cualquier acontecimiento adverso	81 (97,6%)	29 (34,9%)	7 (8,4%)

**Tabla 4 - Reacciones adversas notificadas durante la experiencia post-comercialización**

Los siguientes tipos de reacciones han sido notificadas a partir de la experiencia post-comercialización de SUTENT. Incluyen notificaciones de casos espontáneos así como reacciones adversas graves notificadas a partir de los estudios en marcha, los programas de acceso expandido, estudios de farmacología clínica y estudios exploratorios en indicaciones no aprobadas.

<b>Infecciones e infestaciones<sup>a</sup></b>	
Frecuencia no conocida	Infecciones (con o sin neutropenia)
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático<sup>b</sup></b>	
Frecuencia no conocida	Micronangiopatía trombótica
<b>Trastornos del sistema inmunológico<sup>c</sup></b>	
Frecuencia no conocida	AnGIOEDEMA, reacción de hipersensibilidad
<b>Trastornos endocrinos<sup>d</sup></b>	
Frecuencia no conocida	Hipertiroidismo
<b>Trastornos cardíacos</b>	
Poco frecuentes:	Insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia ventricular izquierda
Raras:	Prolongación del intervalo QT, torsade de pointes
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Poco frecuentes:	Pancreatitis
Raras:	Perforación gastrointestinal
Frecuencia no conocida	Cardiomiopatía, derrame pericárdico
<b>Trastornos hepatobiliares<sup>e</sup></b>	
Poco frecuentes:	Insuficiencia hepática
Frecuencia no conocida	Hepatitis
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo<sup>f</sup></b>	
Frecuencia no conocida	Miopatía y/o rabdomiolisis
Frecuencia no conocida	Formación de fistulas
Frecuencia no conocida	Alteración de la cicatrización de heridas
Frecuencia no conocida	Osteonecrosis del maxilar
<b>Trastornos renales y urinarios<sup>g</sup></b>	
Frecuencia no conocida	Fallo renal, insuficiencia renal aguda, proteinuria, síndrome nefrótico
<b>Trastornos pulmonares<sup>h</sup></b>	
Frecuencia no conocida	Derrame pleural
Frecuencia no conocida	Embolismo pulmonar e insuficiencia respiratoria
<b>Exploraciones complementarias:</b>	
Frecuencias:	Tirotropina (TSH) elevada

<sup>a</sup>Infecciones e infestaciones: Se han notificado casos de infección grave (con o sin neutropenia), incluyendo neumonía. Hubo pocos casos con desenlace mortal.  
<sup>b</sup>Trastornos de la sangre y del sistema linfático: Se han notificado casos raros de microangiopatía trombótica. Se recomienda la interrupción temporal de SUTENT, y una vez resuelto, queda a juicio del médico reiniciar el tratamiento.  
<sup>c</sup>Trastornos del sistema inmunológico: Se han notificado reacciones de hipersensibilidad incluyendo angioedema.  
<sup>d</sup>Trastornos endocrinos: En ensayos clínicos y durante la experiencia post comercialización, se han notificado casos raros de hipertiroidismo, algunos de los cuales fueron seguidos de hipotiroidismo (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).  
<sup>e</sup>Trastornos hepatobiliares: Se ha notificado distensión hepática que puede incluir anomalías en las pruebas de función hepática, hepatitis o insuficiencia hepática (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).  
<sup>f</sup>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Se han notificado casos raros de miopatía y/o rabdomiolisis, algunos con insuficiencia renal aguda. El tratamiento de pacientes con signos o síntomas de toxicidad muscular debe hacerse de acuerdo a la práctica médica habitual. Se han notificado casos de formación de fistulas algunas veces asociados con necrosis y regresión del tumor, en algunos casos con desenlace fatal. Se han notificado casos de alteración de la cicatrización de heridas durante el tratamiento con SUTENT. Se han notificado casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes tratados con SUTENT. La mayor parte de los cuales ocurrieron en pacientes que tenían factores de riesgo identificados para la ONM, en particular la exposición a bifosfonatos por vía intravenosa y/o antecedentes de enfermedad dental con necesidad de procedimientos dentales invasivos (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).  
<sup>g</sup>Trastornos renales y urinarios: Se han notificado casos de alteración renal, fallo renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace fatal. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con SUTENT. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT (ver también Advertencias y precauciones especiales de empleo).  
<sup>h</sup>Trastornos pulmonares: Se han notificados casos de embolismo pulmonar en algunos casos con desenlace fatal.

cápsulas: 5.312,42 €. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Diagnóstico hospitalario. Aportación reducida. Consulte la Ficha Técnica completa antes de prescribir. Para información adicional, por favor, contacte con el Centro de Información Médico-Farmacéutica de Pfizer en [www.pfizer.es](http://www.pfizer.es) o llamando al 900 354 321.

**\* La indicación en pNET, aprobada por la Comisión Europea en noviembre 2010, se encuentra actualmente en la fase de negociación nacional de su precio y reembolso, por lo que los precios indicados anteriormente sólo aplican a las indicaciones de GIST y CCRM.**

REFERENCIAS: 1. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). J Clin Oncol 2008;26 (No 15S):abstr 5024. 2. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alpha as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). Presented at ASCO 2008:Oral 5024. 3. SUTENT. Ficha técnica. 2008. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutent/H-687-PI-es.pdf>. Último acceso: octubre 2008. 4. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115-24.

signos o síntomas de insuficiencia hepática, se interrumpirá el tratamiento con SUTENT y se instaurarán las medidas de soporte adecuadas. **Función renal.** Se han notificado casos de alteración renal, insuficiencia renal y/o insuficiencia renal aguda, en algunos casos con desenlace fatal. Los factores de riesgo asociados a la alteración/insuficiencia renal en pacientes que reciben sunitinib incluyen, además del carcinoma de células renales subyacente, edad avanzada, diabetes mellitus, insuficiencia renal subyacente, fallo cardíaco, hipertensión, sepsis, deshidratación/hipovolemia y rabdomiolisis. En pacientes con proteinuria de moderada a severa, no se ha evaluado de manera sistemática la seguridad del tratamiento continuado con SUTENT. Se han notificado casos de proteinuria y casos raros de síndrome nefrótico. Se recomienda realizar análisis de orina al inicio del tratamiento, realizando un seguimiento a los pacientes con el fin de detectar el desarrollo o empeoramiento de proteinuria. En pacientes con síndrome nefrótico, se debe discontinuar el tratamiento con SUTENT. **Fístula.** En caso de que se forme una fístula, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib. Se dispone de información limitada del uso continuado de sunitinib en pacientes con fístula. **Alteración de la cicatrización de heridas.** Durante el tratamiento con sunitinib se han notificado casos de alteración en la cicatrización de heridas. No se han realizado ensayos clínicos formales del efecto de sunitinib sobre la cicatrización de heridas. Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento con sunitinib como medida de precaución en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos mayores. La experiencia clínica relativa al tiempo para el reinicio del tratamiento tras un procedimiento quirúrgico mayor es limitada. Por lo tanto, la decisión para reanudar el tratamiento con sunitinib después de un procedimiento quirúrgico mayor debe basarse en una evaluación clínica de la recuperación tras la cirugía. **Osteonecrosis del maxilar (ONM).** Se han notificado casos de ONM en pacientes tratados con SUTENT. La mayoría de los casos ocurrieron en pacientes que habían recibido un tratamiento anterior o concomitante con bifosfonatos por vía intravenosa, para los cuales la ONM es un riesgo identificado. Por tanto, se debe tener precaución cuando se utilicen SUTENT y bifosfonatos por vía intravenosa tanto de forma simultánea como secuencial. Los procedimientos dentales invasivos también se han identificado como un factor de riesgo. Antes del tratamiento con SUTENT, se debe considerar realizar un examen dental y los adecuados cuidados dentales preventivos. En pacientes que hayan recibido previamente o estén recibiendo bifosfonatos por vía intravenosa, se deben evitar, si es posible, los procedimientos dentales invasivos (ver Reacciones adversas). **Hipersensibilidad/angioedema.** Si aparece angioedema debido a hipersensibilidad, se deberá interrumpir el tratamiento con sunitinib y se instaurarán las medidas de soporte estándar.

**Trastornos del sistema nervioso. Alteración del sentido del gusto.** Se notificó disgeusia en aproximadamente el 28% de los pacientes que recibieron SUTENT en los ensayos clínicos. **Convulsiones.** En los estudios clínicos con SUTENT y en la experiencia post comercialización, se han observado convulsiones en pacientes con o sin evidencia radiológica de metástasis en el cerebro. Además, ha habido pocas notificaciones (<1%) de sujetos que presentaban convulsiones y evidencia radiológica de síndrome de leucoencefalopatía reversible posterior (SLRP). Los pacientes con convulsiones y signos/síntomas relacionados con SLRP, tales como hipertensión, dolor de cabeza, disminución de la alerta, función mental alterada, y pérdida visual, incluyendo ceguera cortical, deben ser controlados mediante atención médica, que incluya el control de la hipertensión. Se recomienda la suspensión temporal de SUTENT; tras la resolución, el tratamiento puede ser reiniciado a criterio del facultativo. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Los estudios de interacción sólo se han realizado en adultos. **Medicamentos que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sunitinib.** En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el potente inhibidor de CYP3A4, ketoconazol, ocasionó un aumento del 49% y del 51% en los valores de C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> del combinado [sunitinib-metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, ritonavir, itraconazol, eritromicina, claritromicina, zumo de pomelo) puede aumentar las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inhibidores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial para inhibir el CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario reducir la dosis de SUTENT hasta un mínimo de 37,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 25 mg al día para pNET, basándose en la cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver Posología y forma de administración). **Medicamentos que pueden reducir las concentraciones plasmáticas de sunitinib.** En voluntarios sanos, la administración concomitante de una única dosis de sunitinib con el inductor del CYP3A4, rifampicina, ocasionó una disminución del 23% y del 46% en los valores de C<sub>max</sub> y AUC<sub>0-∞</sub> del combinado [sunitinib + metabolito principal], respectivamente. La administración de sunitinib con inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, dexametasona, fenitoína, carbamazepina, rifampicina, fenobarbital o plantas medicinales conteniendo Hierba de San Juan/*Hypericum perforatum*) puede reducir las concentraciones de sunitinib. Por tanto, se debe evitar la combinación con inductores del CYP3A4 o considerar la elección de una medicación concomitante alternativa que tenga nulo o mínimo potencial inductor del CYP3A4. Si esto no es posible, puede que sea necesario aumentar la dosis de SUTENT con incrementos de 12,5 mg (hasta 87,5 mg al día en el caso de GIST y CCRM o de 62,5 mg al día para pNET), basándose en una cuidadosa monitorización de la tolerabilidad (ver Posología y forma de administración). **Anticoagulantes.** Raramente se ha observado hemorragia en pacientes tratados con sunitinib (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Reacciones adversas). Los pacientes que reciben tratamiento concomitante con anticoagulantes (por ejemplo warfarina; acenocumarol) pueden ser monitorizados periódicamente mediante el recuento sanguíneo completo (plaquetas), los factores de coagulación (PT/INR) y un examen físico. **Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No hay estudios en mujeres embarazadas tratadas con SUTENT. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluyendo malformaciones fetales. SUTENT no debe utilizarse durante el embarazo ni en ninguna mujer que no esté utilizando métodos anticonceptivos eficaces, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto. Si se utiliza SUTENT durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está en tratamiento con SUTENT, debe ser informada del daño potencial para el feto. Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz y que eviten quedarse embarazadas mientras estén en tratamiento con SUTENT. **Lactancia.** Sunitinib y/o sus metabolitos se excretan en la leche en ratas. Se desconoce si sunitinib o su principal metabolito activo se excreta en la leche materna. Puesto que las sustancias activas se excretan con frecuencia en la leche materna y debido al potencial para producir reacciones adversas graves en los niños lactantes, las mujeres no deben dar el pecho mientras tomen SUTENT. **Fertilidad.** Conforme a los hallazgos no clínicos, la fertilidad de varones y mujeres podría estar comprometida por el tratamiento con SUTENT. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes de que pueden experimentar mareos durante el tratamiento con sunitinib. **Reacciones adversas.** Las reacciones adversas graves más importantes relacionadas con SUTENT en pacientes con tumores sólidos fueron embolismo pulmonar (1%), trombocitopenia (1%), hemorragia tumoral (0,9%), neutropenia febril (0,4%) e hipertensión (0,4%). Las reacciones adversas más frecuentes (experimentadas por al menos el 20% de los pacientes) de cualquier grado incluyeron: fatiga; trastornos gastrointestinales, como diarrea, náuseas, estomatitis, dispepsia y vómitos; decoloración de la piel; disgeusia y anorexia. Fatiga, hipertensión y neutropenia fueron las reacciones adversas de Grado 3 más frecuentes, y el aumento de lipasa fue la reacción adversa de Grado 4 más frecuente en pacientes con tumores sólidos. Se produjo hepatitis y fallo hepático en <1% de los pacientes y prolongación del intervalo QT en <0,1% (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Otros acontecimientos fatales distintos de los relacionados en Advertencias y precauciones especiales de empleo o en Reacciones adversas que se consideraron como posiblemente relacionados con sunitinib incluyeron fallo multiorgánico, coagulación intravascular diseminada, hemorragia peritoneal, rabdomiolisis, accidente cerebrovascular, deshidratación, insuficiencia adrenal, insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, derrame pleural, neumotórax, shock y muerte súbita. Las reacciones adversas que se notificaron en >2% de los pacientes con GIST y CCRM y en >5% de los pacientes con pNET en el estudio fase 3, se listan a continuación, según la clasificación por órganos y sistemas, frecuencia y gravedad (NCI-CTCAE). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

**Sobredosis.** No existe un antídoto específico para la sobredosis con sunitinib y el tratamiento de la misma debe consistir en las medidas generales de soporte. En caso necesario, la eliminación de la sustancia activa no absorbida se puede conseguir mediante emesis o lavado gástrico. Se han notificado unos pocos casos de sobredosis; estos casos fueron asociados con reacciones adversas concordantes con el perfil de seguridad conocido de sunitinib, o bien sin reacciones adversas. **DATOS FARMACÉUTICOS. Lista de excipientes.** Contenido de la cápsula: manitol (E421), croscarmelosa de sodio, povidona (K-25), estearato de magnesio. Cubierta de la cápsula: gelatina, óxido de hierro rojo (E172), dióxido de titanio (E171). Tinta de impresión: shellac, propilenglicol, hidróxido de sodio, povidona, dióxido de titanio (E171). **Incompatibilidades.** No procede. **Periodo de validez.** 3 años. **Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere ninguna precaución especial de conservación. **Naturaleza y contenido del envase.** Frascos de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de polipropileno, que contienen 30 cápsulas. **Precauciones especiales de eliminación.** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Pfizer Ltd, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Reino Unido. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EU/1/06/347/001-003. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN /RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 19 de julio de 2006. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Diciembre 2010. **PRESENTACIONES Y PVP (IVA):** SUTENT 12,5mg, 30cápsulas: 1.382,08€; SUTENT 25mg, 30cápsulas: 2.700,19€; SUTENT 50 mg, 30





**SUTENT®:**  
estándar de tratamiento en 1ª línea  
del carcinoma renal metastático<sup>1</sup>

**SUTENT® combina eficacia y buena tolerabilidad con la comodidad de una cápsula al día.<sup>1-4</sup>**

- SUTENT® duplica la mediana de supervivencia libre de progresión frente a IFN- $\alpha$  (**11 frente a 5 meses**; HR=0,42; IC al 95% 0,32-0,54;  $p<0,001$ ).<sup>1,4</sup>
- Las tasas de respuesta objetiva por criterio de revisión independiente fueron de 39% con SUTENT® frente al 8% con IFN- $\alpha$  y las tasas de respuesta objetiva evaluadas por el investigador fueron del 47% frente al 12%, respectivamente.<sup>1,2</sup>
- SUTENT® proporcionó una supervivencia global de más de 2 años.<sup>2</sup>

**Pfizer** Oncología

**SUTENT**<sup>cápsulas</sup>  
malato de sunitinib 