

Expertos Invitados

● QUIMIOTERAPIA DEL CANCER COLORRECTAL



Columnista Experto de SIIC
Dr. Weijing Sun

Assistant Professor of Medicine, Attending Physician Specialization field: Medical Oncology., Filadelfia, EE.UU.

Introducción

El cáncer colorrectal (CRC) es una de las neoplasias del tracto gastrointestinal más frecuentes en todo el mundo, especialmente en Norteamérica y Europa. Se proyecta que para el 2004, en los EE.UU., el CRC contribuya con 146 949 nuevos casos y 56 730 muertes, el segundo lugar en cuanto a las muertes relacionadas al cáncer en dicho país.¹ En las últimas dos décadas, el avance en el conocimiento de la enfermedad evolucionó hasta el punto en que la atención del paciente cambió radicalmente. Debido a las mejoras y al uso generalizado de los métodos de detección, el pronóstico es excelente si la enfermedad es descubierta tempranamente y se utiliza la cirugía curativa. Sin embargo, aproximadamente dos tercios de los pacientes con cáncer del intestino grueso recientemente diagnosticado presentan compromiso linfático y metástasis a distancia.^{2,3} En el marco de una enfermedad avanzada, local o metastásica, las terapias sistémicas desempeñan un papel crucial para aumentar las tasas de curación y prolongar la supervivencia. Los avances recientes obtenidos con el desarrollo de drogas citotóxicas y de blanco molecular no sólo han cambiado las estadísticas de supervivencia y perspectivas de la enfermedad, sino también la calidad de vida de aquellos pacientes con CRC. La mediana global de supervivencia (MOS) de los pacientes con CRC metastásico ha traspasado los 2 años⁴ y la supervivencia libre de enfermedad (DFS) a los 3 años, en aquellos con patología local avanzada, ha llegado a ser tan alta como 78.2%.⁵

Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico avanzado

Quimioterapia

Luego de las más de 3 décadas de uso del 5-FU como la única medicación efectiva para el CRC, su combinación en infusión intravenosa con el oxaliplatino o el irinotecán se ha transformado en los nuevos regímenes quimioterápicos citotóxicos estándar: FOLFOX y FOLFIRI (tabla 1).⁶⁻⁹ El irinotecán (Camptosar®, CPT-11), un derivado de la camptotecina que inhibe la topoisomerasa I, posee actividad antitumoral amplia. Dos de los regímenes más utilizados administran un bolo de 5-FU asociado con leucovorina (LV) (IFL) (tabla 1) o 5-FU/LV en infusión (FOLFIRI) sustentados en los datos de dos grandes estudios de fase III que encauzaron la aprobación del irinotecán en el tratamiento del CRC, y con el que se obtuvo una supervivencia global mejorada (OS) de 2 a 3 meses y una supervivencia libre de progresión (PFS) de casi 2 meses, comparada con los regímenes tradicionales de 5-FU/LV.⁶⁻⁷ Sin embargo, el consenso general basado en resultados más recientes establece que el IFL no debería considerarse más el régimen "estándar" debido a su toxicidad y su relativa menor eficacia. Se han señalado más eventos adversos con el IFL a partir de los datos mostrados por varios estudios recientes (ensayos CALBG 89803 y N9741), especialmente en pacientes como los ancianos, aquellos con estado clínico ECOG2 o mayor y en los sujetos con funciones orgánicas limitadas.¹⁰ Se ha sugerido que la diarrea asociada al IFL puede deberse a la conversión del irinotecán en un metabolito activo por la microflora intestinal y recientemente se ha comunicado que la prevención de este cuadro puede llevarse a cabo con la utilización oral de neomicina y bacitracina (1 000 mg dos veces por día durante 4 días).¹¹ El régimen que debería utilizarse cuando se considere la asociación de irinotecán y 5-FU es el FOLFIRI, en virtud de su menor toxicidad y mejor eficacia.

Tabla 1

El oxaliplatino (Eloxatin®, L-OHP, *cis*-[(1R, 2R)]-1,2 ciclohexanediamino-*N-N'*oxalato-(2)-*O,O'*), un diaminociclohexano con platino, inhibe la replicación del ADN y la transcripción a través de la formación de aductos de ADN intracatenarios e intercatenarios. A diferencia del cisplatino y el carboplatino, el oxaliplatino posee actividad significativa sobre las líneas celulares colónicas.¹² Esta droga, además, tiene un perfil de seguridad diferente, y entre sus efectos colaterales los pacientes pueden presentar neuropatías periféricas transitorias dependientes de la dosis, las cuales se manifiestan con parestesias de los dedos, manos, pulgares y labios y con disestesias precoces en las extremidades, boca y cuello, desencadenadas o exacerbadas por la exposición al frío.¹³ Se ha demostrado *in vitro* e *in vivo* la actividad antitumoral sinérgica del oxaliplatino administrado en asociación con el 5-FU/LV.^{14,15}

La combinación de oxaliplatino y la infusión intravenosa de 5-FU ha sido uno de los estándares de tratamiento del CRC durante muchos años en Europa. Dos ensayos europeos de fase III (EFC 2961 y EFC 2962) compararon la asociación con el 5-FU/LV en infusión (LV5FU2) y demostraron estadísticamente un beneficio significativo de la combinación con oxaliplatino en la tasa de respuesta objetiva (53% vs. 16% y 50.7% vs. 22.3%) y en la PFS (8.7 vs.

6.1 meses, $p = 0.048$ en el EFC 2961 y 9.0 vs. 6.2 meses, $p = 0.0003$ en el EFC 2962).^{16,17} Sin embargo, no fue hasta agosto de 2002 cuando esta combinación fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense para el tratamiento de aquellos pacientes con CRC en los que había fracasado la administración de irinotecán y 5-FU/LV, según lo observado en un análisis interino de los resultados de un gran ensayo multicéntrico aleatorizado.⁸ Sobre la base de los resultados de un gran estudio multicéntrico de fase III (N9741), la asociación de oxaliplatino y 5-FU en infusión fue aprobada para el tratamiento de los pacientes que no habían recibido quimioterapia para el CRC.⁹ Este estudio comparó la eficacia y toxicidad del oxaliplatino con el 5-FU/LV en infusión (FOLFOX4), irinotecán y el 5-FU/LV en bolo (IFL) y la combinación del irinotecán y oxaliplatino (IROX) como terapia de primera línea en 795 pacientes seleccionados con CRC. El régimen FOLFOX4 fue superior al IFL y al IROX en cuanto al tiempo a la progresión (TTP) (8.7 vs. 6.9 meses [$p = 0.0014$] vs. 6.5 meses [$p = 0.001$]), la tasa de respuesta (RR) (45 vs. 31 < I vs. 35%) y la supervivencia global (OS) (19.5 vs. 15.0 meses [$p = 0.001$] vs. 17.4 meses [$p = 0.04$]). El estudio mostró además que el FOLFOX4 arrojaba tasas significativamente más bajas de náuseas de grado 3-4, vómitos, diarrea, deshidratación y neutropenia febril. Debido a las limitaciones de este ensayo, hubo debates en cuanto a la influencia de la administración del 5-FU

(en infusión vs. en bolo) y las diferencias en el tratamiento posterior al estudio para cada grupo que fueron secundarias a la disponibilidad de las drogas. No obstante, la asociación de oxaliplatino con el 5-FU/LV en infusión ha sido aceptada como uno de los regímenes de primera elección en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Los datos mostraron que la asociación con el 5-FU/LV es importante para maximizar la eficacia del oxaliplatino en el tratamiento del CRC. Existen dos aspectos interesantes de la combinación del 5-FU y oxaliplatino en infusión que se plantean en la práctica: qué grado de diferencia existe entre los tres regímenes más frecuentemente utilizados (FOLFOX4, FOLFOX6 y FOLFOX7) (tabla 1) y cuánto se evita o demora la neurotoxicidad sensorial acumulada. En un estudio de fase III (OPTIMOX) diseñado para aclarar estos dos interrogantes, 526 pacientes con CRC que no habían recibido quimioterapia fueron aleatorizados al régimen FOLFOX4 o a la estrategia "stop and go", la cual consiste en el FOLFOX7 por 6 ciclos seguido de otros 12 ciclos con sLV5FU2 para luego retornar al FOLFOX7.¹⁸ Los resultados mostraron que no hubo diferencias en cuanto a la eficacia entre los dos grupos de tratamiento (PSF: 9.2 vs. 9.0 meses [$p = 0.47$], MOS: 20.7 vs. 21.4 meses [$p = 0.61$]) con menor neutropenia de grado 3/4 y neuropatía en el grupo al que se le administró el régimen FOLFOX7/sLV5FU2.

Los estudios demostraron que tanto el irinotecán como el oxaliplatino en combinación con el 5-FU/LV son tratamientos efectivos para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico. El aspecto práctico fundamental es asegurar que los pacientes con CRC que tienen un razonable buen estado general reciban estos tres medicamentos más que debatir si el FOLFOX o el FOLFIRI deban ser administrados en primer lugar. El estudio de fase III GERCOR se llevó a cabo para analizar la mejor secuencia terapéutica del régimen FOLFIRI/FOLFOX comparado al FOLFOX/FOLFIRI.¹⁹ En ese estudio, 226 pacientes que no habían sido tratados fueron aleatorizados en una primera etapa al FOLFIRI o al FOLFOX6 y cruzados luego de la progresión. No hubo diferencias en la MOS (21.5 meses para el FOLFIRI/FOLFOX6 vs. 20.6 meses del FOLFOX6/FOLFIRI, $p = 0.99$), la PSF de la primera etapa (8.5 meses para los que comenzaron con FOLFIRI vs. 8 meses del comparador, $p = 0.26$) o la PSF de la segunda etapa (14.6 meses para

FOLFIRI/FOLFOX6 vs. 10.9 meses en el grupo FOLFOX6/FOLFIRI, $p = 0.64$).

El perfil de seguridad fue el esperado. Hubo más mucositis de grado 3-4, náuseas, vómitos y alopecia de grado 4 en los medicados con el FOLFIRI y más neutropenia de grados 3-4 y neurotoxicidad sensorial en los que recibieron el FOLFOX6.

Con el fin de brindarles a estos pacientes una alternativa a la administración intravenosa de 5-fluoruracilo y mejorar su calidad de vida, durante muchos años se desarrollaron fluoropirimidinas orales, incluidas la capecitabina, UFT (uracilo- tegafur) y el eniluracilo. Los resultados de dos grandes estudios aleatorizados multicéntricos de fase III mostraron que la combinación oral de eniluracilo y 5-FU fue inferior al bolo intravenoso de 5-FU/LV (régimen de la Clínica Mayo) en el tratamiento del CRC.^{20,21} El UFT (1:4 de tegafur en relación con el uracilo) se encuentra disponible en Europa y Asia pero no fue aprobado por la FDA a pesar de que dos grandes estudios de fase III con UFT/leucovorina (Orzel®) sugirió la no inferioridad comparada con el 5-FU/LV en bolo (régimen de la Clínica Mayo [tabla 1]) en el tratamiento del CRC.^{22,23} Solamente la capecitabina ha sido aprobada y está clínicamente disponible en los EE.UU.

La capecitabina, una fluoropirimidina oral derivada del carbamato, fue diseñada tanto para ser activada por el tumor como para ser selectiva para el tumor. La capecitabina intacta se absorbe rápidamente de la mucosa intestinal y es convertida a su forma activa, 5-FU dentro del tumor, a través de la acción de la timidina fosforilasa (TP).²⁴ Debido a que la expresión de la TP es más alta dentro del tumor que en los tejidos normales, esto resulta en la selectividad tumoral.^{25,26}

Dos grandes estudios aleatorizados de fase III llevados a cabo en Europa y EE.UU.

demonstraron que la capecitabina presenta una eficacia equivalente al régimen de la Clínica Mayo en el tratamiento del CRC, además de un perfil clínico más seguro y tolerable, aunque el síndrome mano y pie de grado 3 fue más frecuente en los pacientes tratados con este fármaco.

Dadas las ventajas de la capecitabina al poder ser administrada de forma oral sin la necesidad de la administración intravenosa, en comparación con el 5-FU en infusión, varios estudios investigaron distintas combinaciones sustituyendo la capecitabina por el 5-FU con el irinotecán (CapIri o XELIRI) o el oxaliplatino (Capox o XELOX).

Hasta el momento, los resultados con estas combinaciones fueron tomados de varios estudios de fase II disponibles.²⁹⁻³¹

Sobre la base de información limitada, parece que la asociación de capecitabina con irinotecán o con oxaliplatino es equivalente a los regímenes FOLFIRI y FOLFOX y que exhibe menor toxicidad general, excepto el síndrome mano-pie. En un estudio de fase II con XELOX llevado a cabo en 96 pacientes con CRC previamente no tratados, se obtuvieron tasas de respuesta del 55% más 31% de pacientes con enfermedad estable por más de 3 meses.²⁹ La mediana de supervivencia fue de 19.5 meses y el tiempo a la progresión (TTP) fue de 7.7 meses con sólo 7% de neutropenia. Un estudio de fase II con 52 pacientes que recibieron el régimen XELIRI mostró un perfil de seguridad y eficacia favorable con una tasa de respuesta del 61% y una tasa de control de la enfermedad (CR+PR+SD = respuesta completa + respuesta parcial + enfermedad estable) del 84%.³⁰ Al momento que estos datos fueron comunicados, la MTTP y la MOS fueron de 6.1 y 15.6 meses, respectivamente. Un estudio aleatorizado de fase II mostró cifras de supervivencia general casi idénticas (17.7 vs. 17.8 meses) con el uso secuencial de capecitabina más irinotecán y oxaliplatino como tratamiento de primera o segunda elección.³¹ Los resultados de los estudios de fase III del XELOX y XELIRI aún no han sido comunicados.

Tratamientos moleculares o biológicamente dirigidos

Después de muchos años de investigación y los avances en el descubrimiento de las características moleculares y biológicas del carcinoma se han desarrollado nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del CRC especialmente dirigidas hacia la angiogénesis y la traducción de señales, las cuales han demostrado un avance significativo cuando se utilizan en combinación con los agentes quimioterápicos citotóxicos.

La expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, un miembro de la familia de receptores Erb B) se ha asociado con mal pronóstico de muchas neoplasias, incluido el CRC.³² El EGFR regula fundamentalmente la división, reparación y supervivencia de la célula tumoral a través de la unión de ligandos específicos (EGF, TGF-alfa, etc.) que activan las cascadas de transducción de señales.³³ El EGFR también está relacionado con las metástasis del cáncer. El cetuximab (Erbix®), un anticuerpo IgG1 monoclonal quimérico humanizado, se une selectivamente con el EGFR, con lo cual se bloquea la unión del ligando con el receptor y se evita la activación de la tirosina quinasa. La eficacia del cetuximab en el tratamiento del CRC fue demostrada en un estudio de fase II llevado a cabo en 121 pacientes en los que había fracasado el tratamiento con 5-FU e irinotecán, cuyos tumores habían resultado positivos para el EGFR.³⁴ Como tratamiento de segunda elección la asociación mostró una RR del 17% y una SD del 31%. Con

estos datos se llevó a cabo en Europa un gran estudio multicéntrico en donde la asociación del cetuximab/irinotecán se comparó con el cetuximab en monoterapia (en una proporción 2:1) contra el CRC positivo para el EGFR y refractarios al tratamiento con irinotecán. El estudio demostró que el cetuximab presentaba una actividad significativa cuando se lo combinaba con el irinotecán o en monoterapia en los pacientes refractarios a éste, siendo más efectiva la asociación (RR 22.9 vs. 10.8%, $p = 0.0074$, TTP 4.1 vs. 1.5 meses, $p < 0.001$). Los pacientes toleraron adecuadamente el cetuximab observándose, según lo esperado, más diarreas y neutropenia en el grupo que recibió el tratamiento combinado. Los resultados sugirieron que el cetuximab puede eludir la resistencia al irinotecán por inhibición de la EGFR, con lo cual se anula el eflujo del fármaco, se restaura la apoptosis o se modifica la actividad de reparación del ADN. Sin embargo, no hubo relación entre la eficacia del cetuximab y los niveles de EGFR en el tumor. Un estudio reciente mostró que el cetuximab es efectivo en los pacientes con CRC en los que había fracasado el tratamiento con irinotecán u oxaliplatino.³⁶ De 350 pacientes tratados, el 12% obtuvo una PR con 34% de SD por al menos 6 semanas. Dos estudios de fase II mostraron que las combinaciones de cetuximab con FOLFIRI o FOLFOX como tratamiento de primera elección fueron seguras y efectivas.^{37,38} En la actualidad se están llevando a cabo muchos estudios de fase III de evaluación de asociaciones con cetuximab como tratamientos de primera o segunda elección.

El ABX-EGF es un anticuerpo monoclonal IgG2 totalmente humano dirigido contra el EGFR, lo cual puede resultar en menos efectos colaterales reactivos comparado con los anticuerpos monoclonales quiméricos humanizados. En un análisis interino de un estudio de fase II se sugirió que la monoterapia con ABX-EGF es bien tolerada y segura en pacientes con CRC en los que había fracasado la terapia previa con 5-FU, irinotecán u oxaliplatino.³⁹ La RR fue del 10.1% con una SD del 36.5% en 148 pacientes tratados.

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es una glucoproteína difusible producido por células normales y tumorales. El VEGF es un importante regulador de la angiogénesis tanto fisiológica como patológicamente.⁴⁰ El bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el VEGF. En un estudio aleatorizado de fase II realizado en pacientes que no habían recibido tratamiento quimioterápico previo o que habían recibido solamente terapia adyuvante se obtuvieron aumentos de la RR y el TTP cuando el bevacizumab fue administrado asociado al 5-FU/LV (el bevacizumab fue administrado en el grupo de dosis más baja a 5 mg/kg y en el de dosis más alta a 10 mg/kg cada 2 semanas y el 5-FU/LV a dosis de 500 mg/m² para cada droga).⁴¹ La media de supervivencia fue de 21.5 meses en el grupo de bevacizumab de baja dosis y de 13.8 meses en el grupo control. El beneficio de agregar bevacizumab al 5-FU/LV fue confirmado posteriormente en otro estudio aleatorizado en pacientes a los que no se los consideró aptos para el tratamiento con irinotecán como opción terapéutica de primera línea (mayores de 65 años, estatus general ECOG1 o ECOG2, albúmina sérica < 3.5 mg/dl o irradiación previa del abdomen o pelvis).⁴² Los resultados mostraron una PFS de 9.2 meses en el grupo medicado con bevacizumab/5-FU/LV comparada a los 5.5 meses obtenidos en el grupo placebo/5-FU/LV ($p = 0.0002$) sin aumento de la toxicidad. El estudio sugiere que la asociación de 5-FU y bevacizumab podría ser considerada como tratamiento de primera elección en pacientes que no son candidatos a ser tratados con irinotecán.

En un gran estudio de fase III se mostró que cuando el bevacizumab se asocia al IFL como tratamiento de primera elección se obtienen mejorías significativas de la OS y la PFS.⁴³ La mediana de supervivencia fue de 20.3 meses en el grupo medicado con IFL/bevacizumab y de 15.6 meses en los que recibieron IFL/placebo ($p < 0.001$), la mediana de la PFS fue de 10.6 meses en el primer grupo y de 6.2 meses en el segundo ($p < 0.001$) y las tasas de respuesta fueron de 44.8 vs. 34.8% ($p = 0.004$). La hipertensión de grado 3 fue más frecuente en el grupo tratado con bevacizumab/IFL (11%) comparado con el control (2.3%), pero fue fácilmente controlada con medicación oral. Hubo 1.5% (6/403) de perforación gastrointestinal en los que recibieron bevacizumab/IFL, cuyas causas no son muy claras. El análisis de seguimiento mostró datos alentadores en cuanto a la MOS obtenida por los 97 pacientes que fueron medicados con oxaliplatino luego del primer tratamiento con bevacizumab/IFL, la cual alcanzó los 25.1 meses comparados con los 19.6 meses obtenidos por 125 pacientes que no recibieron oxaliplatino.⁴⁴ La asociación de bevacizumab con oxaliplatino (FOLFOX) ha sido comparada con la del FOLFOX únicamente como la segunda línea de tratamiento en los pacientes con CRC que habían sido previamente tratados con irinotecán en un gran estudio de fase III.⁴⁵ Un análisis interino de toxicidad mostró que la asociación entre el FOLFOX y el bevacizumab es segura y los resultados de eficacia final serán comunicados en breve. Un ensayo del *Treatment Referral Center* (TRC-03) del *National Cancer Institute* (NCI) estudió la asociación del bevacizumab con el 5-FU/LV como terapia de tercera línea en aquellos pacientes con CRC cuya enfermedad progresó luego de haber sido medicados con los tratamientos de referencia de 5-FU/LV, irinotecán y oxaliplatino.⁴⁶ Al momento

de la comunicación de los resultados, la MTTP fue de 3.5 meses, la MOS fue considerada prematura como para ser comunicada y la tasa de respuesta fue del 1 %.

El análisis de varios estudios aleatorizados mostró que no hubo aumento en la incidencia de tromboembolismo del bevacizumab cuando se asoció a los regímenes quimioterápicos estándar para el tratamiento del CRC.⁴⁷ Sin embargo, un aumento modesto de los sucesos tromboembólicos puede ser observado cuando se agrega este fármaco, especialmente en aquellos pacientes con factores de riesgo (mayores de 65 años y con eventos tromboembólicos previos).

También se han investigado pequeñas moléculas, de administración oral, inhibidoras de la EGFR-tirosina quinasa, como el gefitinib (ZD 1839, Iressa®) la cual fue estudiada como monoterapia en los pacientes con CRC como tratamiento de segunda elección, cuyos resultados aún no han sido comunicados. Un estudio de fase II que asoció este fármaco con el FOLFOX (IFOX) exhibió una eficacia prometedora con una RR confirmada del 53% en pacientes que no habían recibido quimioterapia previa y del 16% en pacientes previamente tratados.⁴⁸ Sin embargo, la toxicidad de la asociación fue superior a la observada en el FOLFOX. El erlotinib (OSI-774, Tarceva®) también fue estudiado en los pacientes con CRC tanto en monoterapia como asociado con otros agentes citotóxicos.^{49,50}

También se investigaron muchos fármacos dirigidos contra varias secuencias de la vía del VEGF, como el HuMV8 33, 2C3 (dirigido contra el ligando VEGF), el VEGF- TRAP (dirigido contra receptores solubles), SU11248, PTK787/ZK222584, ZD6474 (pequeñas moléculas dirigidas contra los receptores VEGF), angiozima (ribozimas contra los receptores VEGF) y el IMC-1121b (una anticuerpo monoclonal dirigido contra los receptores VEGF).

Se llevaron a cabo dos grandes estudios de fase III para evaluar la actividad antitumoral en el CRC del PTK787/ZK222584 en combinación al FOLFOX, tanto como terapia de primera o de segunda líneas (CONFIRM-1 y 2).

Resección quirúrgica de la metástasis y terapia sistémica

Solo la resección quirúrgica completa de las metástasis puede resultar al largo plazo en una cura posible o una supervivencia libre de enfermedad en ciertos pacientes.^{51,52} La quimioterapia prequirúrgica ha sido recientemente introducida como terapia neoadyuvante de la resección quirúrgica de la metástasis debido al aumento de la eficacia de los nuevos agentes y regímenes quimioterápicos. En algunos pacientes se han comunicado mejoría de la estadificación y respuestas histológicas completas, sujetos que inicialmente habían presentado metástasis irresecables.⁵³

El beneficio de la terapia de infusión de la arteria hepática (HAI) posresección ha sido sugerido por un estudio intergrupar estadounidense.⁵⁴ Un estudio de fase I/II mostró que la asociación del irinotecán sistémico con el HIA FUDR (fluorodeoxiuridina) como terapia adyuvante de la metastasectomía hepática es un método viable con un 89% de supervivencia a los 2 años.⁵⁵ Otro estudio de fase II mostró 80% de tasa de respuesta de la lesión hepática y 20% a la metastasectomía con la combinación de HAI más oxaliplatino sistémico en 44 pacientes con metástasis hepáticas de un cáncer colorrectal inicialmente considerado irresecable.⁵⁶ Se necesitan evaluaciones ulteriores para determinar si la asociación puede mejorar el control local y eliminar las recurrencias extrahepáticas.

Terapia adyuvante para el cáncer colorrectal

Quimioterapia adyuvante del cáncer colónico con 5-FU/LV

El objetivo de la terapia adyuvante para los pacientes con cáncer de colon localizado es erradicar las micrometástasis, con lo cual se mejora la supervivencia general luego de la resección quirúrgica curativa. Sin embargo, el papel que le cabe a la terapia adyuvante en este tipo de cáncer no estuvo determinado hasta el final de la década del '80. Un metaanálisis que incluyó alrededor de 10 000 pacientes en 25 ensayos aleatorizados fue publicado en 1988 en el *Journal of the American Medical Association*.

En los pacientes que recibieron 5-FU adyuvante se observó un ligero aumento de la supervivencia, comparados con los pacientes que no recibieron tratamiento posquirúrgico, con *odds ratio* de 0.83 (IC95% 0.70-0.98).⁵⁷ Después de transcurridos muchos años de esfuerzos y habiéndose realizado estudios importantes, la terapia de 6 a 8 meses con 5-FU/LV fue finalmente aceptada como el tratamiento adyuvante de referencia para el cáncer de colon estadio III, tanto en Europa como en EE.UU., alrededor de 1996.

El ensayo C-01 del *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSA BP) fue el primer gran estudio aleatorizado en comunicar las ventajas para la supervivencia de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon.⁵⁸ El ensayo del *North Central Cancer Treatment Group* (NCCTG) sugirió el beneficio clínico de la asociación de 5-FU y levamisol (LEV), un inmunomodulador, como terapia adyuvante de los estadios II y III del cáncer de colon (de alto

riesgo), observándose una reducción de la tasa de recurrencia de aproximadamente el 40% ($p = 0.003$), y un aumento de la supervivencia en un subgrupo de pacientes con enfermedad con nódulos positivos ($p = 0.03$).⁵⁹

Los resultados de un gran estudio intergrupar (INT 0035) confirmaron el beneficio de la asociación antedicha en los pacientes en estadio III, con 41% de reducción en el riesgo de recurrencia ($p < 0.0001$) y 33% de disminución de la mortalidad ($p = 0.006$) comparados con los pacientes que únicamente fueron intervenidos quirúrgicamente.^{60,61}

El NSABP C-03 mostró las ventajas de la asociación entre el 5-FU y la leucovorina (LV), un folato reducido que incrementa la actividad antitumoral del 5-FU a través del aumento de la inhibición de la timidilato sintetasa, en comparación al régimen MOF (5-FU-semustina-vincristina) en 1 081 pacientes con estadios de Duke B y C (supervivencia libre de enfermedad o DFS a los 3 años del 73% vs. 64% y una OS a los 3 años del 84% vs. 77% ($p = 0.003$)).⁶² Sobre la base de los resultados de todos estos estudios se realizó el estudio intergrupar INT-0089 para dilucidar el papel de la LV y el LEV asociado al 5-FU y la duración óptima de la quimioterapia adyuvante en el cáncer del colon. Un total de 3 759 pacientes con estadios III y II de alto riesgo fueron aleatorizados para recibir 5-FU más LEV por 12 meses, 5-FU semanal con altas dosis de LV (régimen Roswell Park [tabla 1]) por 7 a 8 meses, 5-FU con bajas dosis de LV (régimen de la Clínica Mayo) por 6 meses o la combinación de 5-FU con LEV o LV por 6 meses.^{63,64} Los resultados mostraron la equivalencia del tratamiento por 7 a 8 meses con 5-FU/LV con 1 año de 5-FU/LEV, remarcando que el LEV no es un componente obligatorio de la quimioterapia adyuvante en el cáncer de colon localizado. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la eficacia entre los regímenes con dosis bajas o altas de LV cuando fueron combinados con 5-FU. Estos resultados han sido confirmados por varios ensayos europeos.⁶⁵⁻⁶⁸

Los regímenes más frecuentemente utilizados en los Estados Unidos son el Roswell Park y el de la Clínica Mayo. Si bien la posología del 5-FU parece no afectar su eficacia, esto no es así para las toxicidades. El régimen de la Clínica Mayo se asocia más con leucopenia y estomatitis y el Roswell Park con diarreas. Los médicos generalmente escogen el régimen que mejor cuadre a la tolerancia predicha para cada paciente en particular.

Los regímenes que utilizan el 5-FU/LV en infusión también han mostrados ser más seguros y tan efectivos como el 5-FU/LV administrado en bolo.^{69,70} Un estudio comparó al régimen de infusión LV5FU2 con el FULV en bolo (LV 200 mg/m² por 15 minutos seguido de 400 mg/m² de 5-FU por 5 días consecutivos cada 28 días), analizando la toxicidad y eficacia en pacientes con estadios II y III de cáncer colorrectal.⁶⁹ Con una mediana de seguimiento de 41 meses, no hubo diferencias significativas en la DFS o la OS entre los dos grupos de tratamiento. La toxicidad fue significativamente menor para el grupo que recibió la infusión ($p < 0.001$). Un estudio llevado a cabo en el Reino Unido comparó una infusión prolongada por 12 semanas de 5-FU (300 mg/m²/día) con el régimen de la Clínica Mayo y no mostró diferencias en la OS a los 3 años (87.95 vs. 83.2%, $p = 0.764$) con menor toxicidad ($p < 0.0001$) y mejor calidad de vida ($p < 0.001$) en el grupo medicado con la infusión prolongada.⁷⁰

Novedades en la quimioterapia adyuvante del cáncer de colon

Los recientes avances en el tratamiento del CRC han cambiado los modelos preestablecidos y, después de muchos años de investigación, las dudas referidas al beneficio de la quimioterapia adyuvante para el cáncer de colon en estadio II parecen aclararse.

Al demostrarse que la capecitabina es tan efectiva y menos tóxica que el 5-FU/LV administrado en bolo en el tratamiento del CRC, se diseñó el ensayo X-ACT para probar que la capecitabina es tan equivalente como el 5-FU/LV en cuanto a prolongar la DFS en el marco de la terapia adyuvante. Un total de 1 987 pacientes de 18 a 75 años fueron aleatorizados para recibir capecitabina en dosis de 2 500 mg/m²/día en forma oral a lo largo de 2 semanas seguido de 1 semana de descanso, o a 6 u 8 ciclos del régimen de la Clínica Mayo, observándose una ventaja en cuanto a la DFS para la capecitabina comparada al 5-FU/LV (HR 0.87 [IC95% 0.75-1.00], $p = 0.0528$) y una tendencia similar para la supervivencia global ($p = 0.0706$, HR 0.84 [IC5% 0.69-1.01]).^{71,72} La supervivencia libre de recaída (RFS) resultó también superior para la capecitabina comparada al 5-FU/LV ($p = 0.041$, HR 0.86 [IC95% 0.74-0.99]). Excepto el síndrome mano-pie, el perfil de seguridad fue generalmente favorable para la capecitabina ($p < 0.001$).

Los resultados indicaron que la capecitabina podría ser una alternativa al 5-FU/LV en la terapia adyuvante del cáncer colónico en estadio II. Es más, los resultados del NSABP C-06 mostraron que el UFT/LV fue equivalente al 5-FU/LV en bolo intravenoso para la DFS y OS a los 5 años en el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de colon en estadios II y III.⁷³ Sin embargo, el UFT no se encuentra disponible en los EE.UU.

Desde que se observó que la asociación del irinotecán o el oxaliplatino con el 5-FU mejoraban

significativamente los resultados del tratamiento del CRC se diseñaron estudios para definir cuál era la ventaja terapéutica adyuvante de estos regímenes al compararlos con los tratamientos con 5-FU/LV de referencia, tal el caso de C89803, V308, PETACC-3, NSABP C-07 y MOSAIC.

La mortalidad por todas las causas a los 60 días fue superior en los pacientes que recibieron IFL (16/635, 2.5%) comparada con aquellos que recibieron solamente 5-FU/LV (régimen Roswell Park) (5/628, 0.8%), según se desprende de los resultados de un análisis interino del estudio C89803, lo cual fue congruente con la toxicidad del IFL en el marco metastásico.^{74,75} Por el contrario, en el PETACC-3 (una combinación bimensual de irinotecán/5-FU/LV) no se observó aumento de las muertes exacerbadas por el tratamiento. Los resultados del C89803, el estudio de eficacia más reciente, no mostraron diferencias en cuanto a la supervivencia para el IFL en el estadio III, tanto si se analizaba la OS ($p = 0.92$) como la supervivencia libre de recaídas (*relapse free survival* (RFS) ($p = 0.84$)).⁷⁶ Sobre la base de estos resultados, el bolo semanal de IFL no debería utilizarse como terapia adyuvante en el cáncer colónico. Los resultados pendientes del PETACC-3 ayudarán a definir el papel del irinotecán en este tipo de tratamientos.

El MOSAIC es el primer estudio que demostró que la quimioterapia asociada es superior al régimen estándar con 5-FU/LV en la terapia adyuvante del cáncer de colon. El estudio comparó el FOLFOX4 con el LV5FU2 en 2 248 pacientes con estadios II y III.⁷⁷ El criterio de valoración primario del estudio fue la DFS a los 3 años. Se comunicaron neuropatías periféricas sensoriales de grado 3 en el 12.4% de los pacientes tratados con oxaliplatino, pero solamente el 1.1% de ellos presentó neuropatías residuales del mismo grado al año. El estudio demostró una DFS a los 3 años del 78.2% en el grupo que recibió FOLFOX y del 72.9% en los medicados con LV5FU2 ($p = 0.002$), lo que representó una reducción del riesgo del 23%.

Mientras estén pendientes los resultados definitivos del estudio MOSAIC, del NSABP C-07 (5-FU/LV en bolo más oxaliplatino), del PETACC-3 con irinotecán y del XELOX, se debe tener en cuenta la quimioterapia adyuvante con FOLFOX para los pacientes con cáncer de colon de riesgo elevado que fueron sometidos a cirugía curativa.

Quimioterapia adyuvante en el estadio II (Duke B) del cáncer de colon

Se ha discutido a lo largo de muchos años si la terapia adyuvante debe ser ofrecida rutinariamente a los pacientes con cáncer localizado y sin nódulos (estadio II o Duke B). El consenso general es que el beneficio de esta terapia en dicho estadio es real, especialmente para el pequeño número de pacientes con riesgo elevado para la recurrencia de la enfermedad.^{78,79} Sin embargo, la mayor parte de los estudios no han sido lo suficientemente grandes como para mostrar diferencias estadísticamente significativas.^{80,81}

Un gran estudio europeo, el QUASAR, aleatorizó 3 238 pacientes (91% con cáncer colorrectal estadio II o Duke B) a recibir 5-FU/LV u observarlos luego de la resección curativa. Los resultados confirmaron un pequeño (3% a 4%) pero definitivo beneficio en cuanto a la supervivencia con la quimioterapia adyuvante con 5-FU/LV, obteniéndose una OS a los 5 años del 80.3% vs. 77.4% ($p = 0.02$) y una tasa de recurrencia del 22.3% vs. el 26.2% ($p = 0.001$).⁸² Este beneficio también fue mostrado en el ensayo MOSAIC. Se ha sugerido que el tratamiento con FOLFOX puede mejorar la DFS a 3 años adicionales (86.6 vs. 83.9%, $p = 0.07$) comparada con el tratamiento 5-FU/LV, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.⁴⁷ El análisis por subpoblaciones mostró reducciones del riesgo relativo aun mayores, del orden del 28% (HR 0.72 [0.48-1.08]) en aquellos pacientes con estadio II de alto riesgo, quienes posean uno o más de los siguientes factores en el examen de las muestras quirúrgicas: lesión T4, obstrucción o perforación del intestino, pobre diferenciación o menos de 10 nódulos linfáticos.

Otros aspectos relacionados

El beneficio de la quimioterapia adyuvante no disminuye con el aumento de la edad, aunque las comorbilidades de la población de ancianos pueden disminuir la supervivencia absoluta.⁸⁴⁻⁸⁶

La quimioterapia adyuvante debe ser tenida en cuenta y ofrecida a los pacientes mayores en tanto tengan un buen estado general y una expectativa de vida razonable.

Aunque por muchos años se ha investigado la posibilidad de implementar la inmunoterapia como tratamiento adyuvante, hasta el momento no se han confirmado resultados benéficos.⁸⁷⁻⁸⁹

En la actualidad se están desarrollando o diseñando muchos ensayos intergrupales de fase III para evaluar si la asociación con los nuevos agentes dirigidos (bevacizumab, cetuximab) puede extenderse a los pacientes con cáncer de colon en estadios II o III.

El NSABP C-08 analizará el agregado del bevacizumab al FOLFOX y el ensayo *Intergroup*, de los EE.UU., el papel del cetuximab en asociación con FOLFOX o FOLFIRI y el tratamiento secuencial de FOLFOX y FOLFIRI.

En resumen, debido a los avances en el desarrollo de la nueva generación de fármacos citotóxicos,

agentes de blanco biológico y molecular, los resultados generales de la mayoría de los pacientes con cáncer de colon metastásico o avanzado han mejorado significativamente y la supervivencia se ha duplicado, comparada con la de muchos años atrás. Los fármacos administrados en forma oral poseen una eficacia equivalente al tratamiento adyuvante estándar con 5-FU/LV pero son más convenientes y seguros. La quimioterapia asociada entre el oxaliplatino y el 5-FU demostró ser superior al 5-FU/LV como adyuvante en el cáncer de colon estadio III y el papel que le cabe al irinotecán en este aspecto queda aún por ser dilucidado. Los ensayos clínicos del futuro deberán optimizar e individualizar las terapias teniendo en cuenta las características moleculares de los pacientes a fin de maximizar el beneficio clínico y minimizar la toxicidad.

El autor no manifiesta conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 54:8- 29, 2004.
2. Ries LA, Eisner MP, Kosary CL et al. (Eds) SEER Cancer statistic review, 1973- 1997. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 2000.
3. Macdonald JS Adjuvant therapy of colon cancer. *CA Cancer J Clin*, 49(4), 202- 219, 1999.
4. Hedrick EE, Hurwitz H, Sarkar S, et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 22 (14S):249s (A3517), 2004.
5. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2344-2351, 2004
6. Saltz LB, Cox JV, Blanke CB, et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Eng J Med*. 343:905-914, 2000.
7. 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 multicenter randomized trial. *Lancet*. 355:1041-1047, 2000.
8. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 21:2059-2069, 2003.
9. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:23-30, 2004.
10. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, Van Cutsem E, Wadler S Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary finding of an independent panel. *J Clin Oncol*, 19(18):3801-3807, 2001.
11. Andrea AAA, Satta F, Pavese I et al. Prevention of irinotecan (CPT-11) + 5- fluorouracil/leucovorin (FU/LV) diarrhea by oral administration of neomycin + bacitracin in first line treatment of advanced colo-rectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 22:278a (A1116), 2003.
12. Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin, and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and in the cell lines of the National Cancer Institute's Anticancer Drug Screen panel. *Biochem Pharmacol*, 52:855-1865, 1996.
13. Vikovic E, Bekradda M Oxaliplatin: a new therapeutic option in colorectal cancer. *Semin Oncol*, 26(6):647-662, 1999.
14. Raymond E, Chaney SG, Taamma A et al. Oxaliplatin: a review of preclinical and clinical studies. *Ann Oncol*. 9:1053-1071, 1998.
15. De Braud F, Munzone E, Nole F et al. Synergistic activity of oxaliplatin and 5- fluorouracil in patients with metastatic colorectal cancer with progressive disease while on or after 5-fluorouracil. *Am J Clin Oncol*. 21:279-283, 1998.
16. De Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 18:2938-2947, 2000.
17. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicenter randomized trials of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 18:136-147, 2000.
18. De Gramont A, A. Cervantes, T. Andre, et al. OPTIMOX study: FOLFOX 7/LV5FU2 compared to FOLFOX 4 in patients with advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22 (14S):251s (A3525), 2004
19. Tournigand C, Andre T, Achille E, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol*. 22(2):229-37, 2004.
20. Carmichael J, Popiela T, Radstone D, et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 20(17):3617-3627, 2002
21. Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 20(17):3605-3616, 2002.
22. Levin J, Schilsky R, Burris H, et al: North American phase III study of oral eniluracil (EU) plus oral 5-fluorouracil (5-FU) versus intravenous (IV) 5-FU plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced colorectal cancer (ACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:132a (A523), 2001.
23. Van Cutsen E, Sorensen J, Cassidy J, et al: International phase III study of oral eniluracil (EU) plus 5-fluorouracil (5-FU) versus intravenous (IV) 5-FU plus leucovorin (LV) in the treatment of advanced colorectal cancer (ACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 20:132a (A522), 2001.
24. Ishitsuka H, Miwa M, Ishikawa T et al. Capecitabine: an oral available fluoropyrimidine with tumor selective activity. *Proc Am Assoc Cancer Res*. 36:A407, 1995.
25. Miwa M, Utoh M, Sawada N et al. Design of a novel oral fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer*. 34:1274-1281, 1998.

26. Schuller J, Cassidy J, Dumont E et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 45:291-297, 2000.
27. Hoff PM, Ansari R, Bastist G et al. Comparison of oral capecitabine versus intravenous fluorouracil plus leucovorin as first-line treatment in 605 patients with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 19(8):2282-2292, 2001.
28. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol.* 19(21):4097-4106, 2001.
29. Cassidy J, Taberero J, Twelves C, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 22(11):2084-2091, 2004.
30. Patt YZ, Liebmann J, Diamandidis D, et al. Capecitabine (X) plus irinotecan (XELIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer(MCRC): Final safety finding fro a phase II trial. *J Clin Oncol* 22 (14S):270s (A3602), 2003.
31. Grothey A, Jordan K, Kellner O, et al. Capecitabine/irinotecan (CapIri) and capecitabine/oxaliplatin (CapOx) are active second-line protocols in patients with advnaced colorectal cancer (ACRC) agter failure of first-line combination therapyL /results of a randomized phase II /study. *J Clin Oncol* 22(14S):253s (A3534), 2004.
32. Goldstein NS, Armin M, Epidermal Growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV coln adenocarcinoma: implication of a standardized scoring system. *Cancer* 93:1331-1346, 2001.
33. Klapper LN, Kirschbaum MH, Sela M, et al. Biochemical and clinical implications of the ErbB/HER signaling network of growth factor receptors. *Adv Cancer Res.* 77:25-79, 2000.
34. Saltz L, Rubin M, Hochster H et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CP- 11) is active in CPT- 11 refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 20:3a (A7), 2001.
35. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal caner. *N Engl J Med* 35:337-345, 2004.
36. Lenz HJ, Mayer RJ, Gold PL, et al. Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin. *J Clin Oncol* 22(14S):247s (A3510), 2004.
37. Taberero JM, Van Cutsem E, Sastre J, et al: An international phase II study of cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (CRC) expressing epidermal Growth factor receptor (EGFR). Preliminary results. *J Clin Oncol* 22(14S):248s(A3512), 2004
38. Rougier P, Raoul J-L, Van Laethem J-L, et al. Cetuximab + FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *J Clin Oncol* 22(14S):248s(A3513), 2004
39. Hecht JR, Patnaik A, Malik I, et al. ABX-EGF monotherapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): An updated analysis. *J Clin Oncol* 22(14S):247s(A3511), 2004.
40. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 9:669-676, 2003.
41. Kabbinnavar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 21:60-65, 2003.
42. Kabbinnavar FF, Schulz J, McCleod M, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) to prolong progression-free survival in first-line colorectal cancer (CRC) in subjects who are not suitable candidates for first-line CPT-11. *J Clin Oncol* 22(14S):249s (A3516), 2004.
43. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342, 2004.
44. Hedrick EE, Hurwitz H, Griffing S, et al. Post-progression therapy (PPT) effect on survival in AVF2107, a phase III trial of bevacizumab in first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 22 (14S):249s (A3517), 2004.
45. Benson AB, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab (anti-VEGF) plus FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer (advCRC): An interim toxicity analysis of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200. *J Clin Oncol* 22:A975, 2003.
46. Chen HX, Mooney M, Boron M, et al. Bevacizumab (BV) plus 5-FU/Leucovorin (FU/LV) for advanced colorectal cancer (CRC) that progressed after standard chemotherapies: NCI Treatment Referral Center trial (TRC-0301). *J Clin Oncol* 22 (14S):248s(A3515), 2004.
47. Novotny WF, Holmgren E, Nelson B, et al. Bevacizumab (a monoclonal antibody to vascular endothelial growth factor) does not increase the incidence of venous thromboembolism when added to first-line chemotherapy to treat metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22(14S):252s(A3529), 2004.
48. Fisher GA, Kuo CD, Cho CD, et al. A phase II study of gefitinib in combination with FOLFOX-4 (IFOX) in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22(14S):247s(A3514), 2004
49. Oza AM, Townsley CA, Siu LL, et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22(14S):196s (A785), 2004.
50. Meyerhardt JA, Xhu A, Enzinger PC, et al. Phase II study of capecitabine, Oxaliplatin and erlotinib in previously treated patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). *J Clin Oncol* 22(14S):265s (A3580), 2004.
51. Goldberg RM, Fleming TR, Tangem CM et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrence and success rates after resection. *Ann Inter Med*, 129:27-35, 1998.
52. DeMatteo RM, Minnard EA, Kemeny N et al. Outcome after resection of both liver and lung metastases in patients with colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 18:249a(A958), 1999.
53. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G et al. Longterm survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-flurouracial, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol.* 10:663-669, 1999.
54. Kemeny MM, Adak S, Gray B et al. Combined modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy—an intergroup study. *J Clin Oncol.* 20:1499-1505, 2002.
55. Kemeny N, Jarnagin W, Gonen M, et al. Phase I/II study of hepatic arterial therapy with floxuridine and dexamethasone in combination with intravenous irinotecan as adjuvant treatment after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21 (17):3303-3309, 2003.
56. Leonard GD, Fong Y, Jarnagin W, et al. Liver resection after hepatic arterial infusion (HAI) plus systemic oxaliplatin (Oxal) combinations in pretreated patients with extensive unresectable colorectal liver metastases. *J Clin Oncol*

57. Buyse M, Zeleniuch-Jaquette A, Chalmers T, et al: Adjuvant therapy of colorectal cancer-why we still don't know. *JAMA* 259:3571-3578, 1988.
58. Wolmark N, Fisher B, Colangelo L, et al: Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst.* 80:30-36, 1988.
59. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, et al. Surgical adjuvant therapy of large- bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and 5-fluorouracil. The North Central Cancer Treatment Group and the Mayo Clinic. *J Clin Oncol* 7:1447-1456, 1989.
60. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al: Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 322:352-358, 1990.
61. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med.* 122:321-326, 1995.
62. 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* 11:1879-1887, 1993.
63. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al: Fluorouracil (FU), leucovorin (LV), and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: Preliminary results of INT- 0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 15:211, 1996.
64. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Fluorouracil, leucovorin, and levamisole adjuvant therapy for colon cancer: Five-year final report of INT-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 17:265a (A 982), 1998.
65. Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. *Br J Cancer* 85:1437- 1443, 2001.
66. Arkenau HT, Bermann A, Rettig K, et al: 5-Fluorouracil plus leucovorin is effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: long- term follow-up results of the adjCCA-01 trial. *Ann Oncol.* 14(3):395-9, 2003.
67. Staib L, Link KH, Beger HG. Toxicity and effects of adjuvant therapy in colon cancer: result of the German prospective, control randomized multicenter trial FOGT-1. *J Gastrointest Surg* 5:275-281, 2001.
68. QUASAR Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial. *Lancet* 355:1588-1596, 2000.
69. Andre T, Colin P, Louvet C et al: Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 21(15), 2896-2903, 2003.
70. Saini A, Norman AR, Cunningham D, et al: Twelve weeks of protracted venous infusion of fluorouracil (5-FU) is as effective as 6 months of bolus 5-FU and folinic acid as adjuvant treatment in colorectal cancer.*Br J Cancer.* 88:1859-65, 2003.
71. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al: Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 14:1735-1743, 2003.
72. J. Cassidy, W. Scheithauer, J. McKendrick, et al. Capecitabine (X) vs. bolus 5- FU/leucovorin (LV) as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): efficacy results of a phase III trial. *J Clin Oncol* 22(14S):247s(A3509), 2004
73. Wolmark N, Wieand S, Lembersky B, et al. A phase III trial comparing oral UFT to FLV in stage II and III carcinoma of the colon: Result of NSABP Protocol C-06. *J Clin Oncol* 22(14S):247s(A3508), 2004
74. Rothenberg ML, Meropol NJ, Poplin EA, et al: Mortality associated with irinotecan plus bolus fluorouracil/leucovorin: summary finding of an independent panel. *J Clin Oncol*, 19(18), 3801-3807, 2001.
75. Sargent D, Niedzwiecki D, O'Connell MJ et al: Recommendation for caution with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for colorectal cancer. *N Engl J Med*, 345, 144-146, 2001.
76. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *J Clin Oncol* 22(14S): 245s (A3500), 2004.
77. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2344-2351, 2004
78. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, et al. Comparative Efficacy of Adjuvant Chemotherapy in Patients With Dukes' B Versus Dukes' C Colon Cancer: Results From Four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adjuvant Studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 17: 1349-1355, 1999.
79. Piedbois P: Introduction, 4th International Conference on Colorectal Cancer in Paris. *Semin Oncol* 28 (suppl 1): 1-3, 2001.
80. Marsoni S for IMPACT investigators: Efficacy of adjuvant fluorouracil and leucovorin in Stage B2 and C colon cancer. *Semin Oncol* 28 (suppl 1):14-19, 2001.
81. Benson III AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 22:3408-3419, 2004
82. Gray RG, Hills BR, Hills R, et al. QUASAR: A randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs. observation including 3238 colorectal cancer patients. *J Clin Oncol* 22(14S):245s(A3501), 2004
83. Hikish T, Boni C, Navarro M et al. FOLFOX4 as adjuvant treatment for stage II colon cancer (CC): Subpopulation data from the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 22(14S):274s(A3619), 2004
84. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 345(15):1091-7, 2001
85. Iwashyna TJ and Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: A population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 20:3992-3998, 2002.
86. Schrag D, Gelfand S, Bach P, et al: Adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer: Insight from a SEER-medicare cohort. *Pro Am Soc Clin Oncol* 20:123a (A 488), 2001.
87. Punt CJ, Nagy A, Douillard, et al. Edrecolomab alone or in combination with fluorouracil and folinic acid in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: a randomised study. *Lancet.* 360(9334): 671-677, 2002.
88. Fields AL, Keller AM, Schwartzberg L et al. Edrecolomab (17-1A antibody) (EDR) in combination with 5-fluorouracil (FU) based chemotherapy in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: results of a randomized North American phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol*, 21:128a (A508), 2002.
89. Haller DG: Update of clinical trials with edrecolomab: A monoclonal antibody therapy for colorectal cancer. *Semin Oncol* 28 (suppl 1):25-30, 2001.

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE SEGUIDA DE GOSERELIN VERSUS CUALQUIER MODALIDAD SOLA PARA EL TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA DE LA PERIMENOPAUSIA CON GANGLIOS LINFATICOS NEGATIVOS: ENSAYO ALEATORIZADO



Columnista Experta de SIIC
Dra. Fabrina Elsa Bologna

Medical Reviewer. Specialization field Internal Medicine. Oncology. Breast Cancer., Berna, Suiza

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, se les diagnostica anualmente cáncer de mama a más de un millón de mujeres a escala mundial. Las tasas de incidencia de esta neoplasia continúan incrementándose, aunque a un ritmo más lento que en los años previos, en parte debido al incremento en el uso de la mamografía como método de pesquisa.¹ Hasta el 80% de las pacientes que tienen diagnóstico nuevo de cáncer de mama en aquellos países donde la mamografía es utilizada como parte de un programa de búsqueda, no se presentan con compromiso de los ganglios linfáticos axilares. A pesar de la cirugía radical, cerca del 40% de las pacientes con patología pero sin ganglios positivos tendrán recaídas durante el seguimiento,² probablemente debido a micrometástasis no detectadas en el momento del diagnóstico. El cáncer de mama en etapa metastásica todavía es una enfermedad incurable, por lo cual la prevención de la recurrencia es de gran importancia. El objetivo de la terapia adyuvante por vía sistémica es la erradicación de las posibles micrometástasis para evitar la recurrencia. Se vio que las mujeres que reciben este tipo de terapéutica tienen una mejoría clínicamente significativa tanto en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) como en la supervivencia general (SG).³⁻⁵ Las terapias adyuvantes sistémicas incluyen la quimioterapia citotóxica y las manipulaciones endocrinas o combinaciones de ambas. Durante los últimos años se han desarrollado nuevos agentes como anticuerpos (trastuzumab) que se hallan en investigación en ensayos clínicos.

Los primeros ensayos que estudiaron las terapias adyuvantes se iniciaron hace más de 50 años e investigaron manipulaciones endocrinas (ooforectomía). Los estudios que analizaron la quimioterapia comenzaron hace más de 40 años, como el *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* [NSABP].⁶ Los beneficios de ambas estrategias fueron demostrados por los resultados de diversos ensayos clínicos y por el *Oxford Overview*.

En este último, publicado inicialmente en 1998 y actualizado con posterioridad, con la ablación ovárica adyuvante se observó un beneficio significativo en pacientes menores de 50 años. Doce estudios que analizaron la ablación ovárica mediante irradiación o castración quirúrgica mostraron una mejoría significativa de 15 años en la supervivencia y en supervivencia libre de recurrencias en comparación con la cirugía como único tratamiento.⁷ El beneficio fue significativo para pacientes con diseminación axilar o sin ella al momento del diagnóstico; una limitación de muchos de los estudios que se incluyeron en el *Overview* fue la falta de determinación del contenido de receptores estrogénicos en los tumores primarios, y que el estado menopáusico de las mujeres solamente se definió según la edad (mayor o menor de 50 años).

En 1987, West y col. publicaron el primer informe que mostró que la administración crónica de análogos sintéticos de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) provocó, en mujeres premenopáusicas, un descenso en los valores de estradiol a niveles que se observan en la posmenopausia.⁸ En forma simultánea, un ensayo pequeño informó que los análogos GnRH produjeron una tasa de respuesta similar a la de la ooforectomía quirúrgica.⁹ Desde 1987, diversas observaciones demostraron claramente la eficacia de estos compuestos.^{10,11}

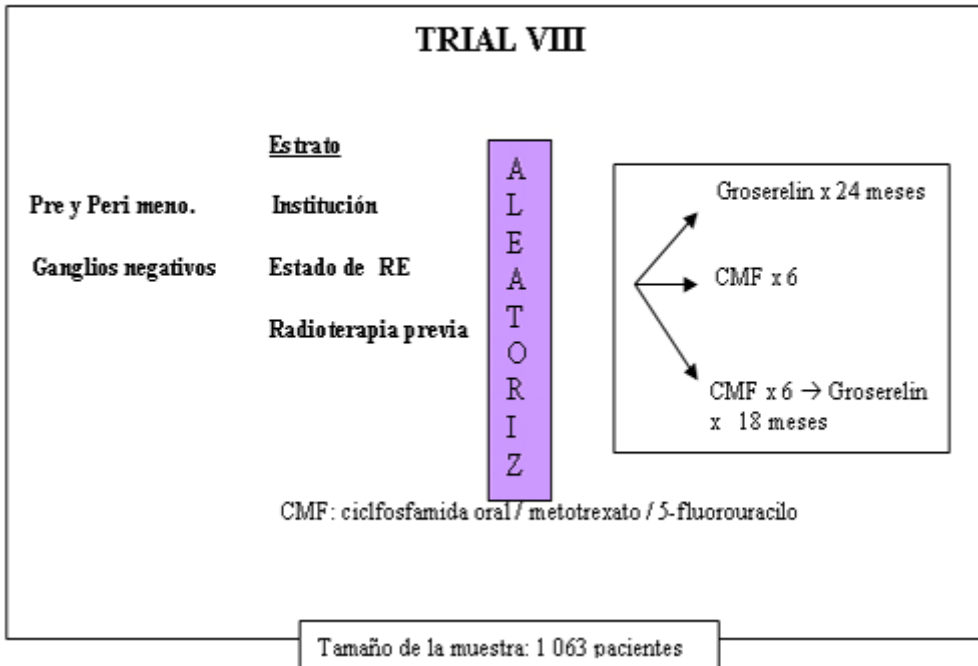
En 1989, el *Ludwig Breast Cancer Study Group* publicó tres estudios¹²⁻¹⁴ en los que se investigó la quimioterapia sistémica adyuvante en el cáncer de mama con ganglios negativos. Los tres ensayos mostraron un incremento en la SLE en los grupos de pacientes bajo terapia adyuvante.

Posiblemente, debido al corto período de seguimiento de estos trabajos, la supervivencia global no se incrementó en el grupo de pacientes tratadas. El *Oxford Overview*, posteriormente, confirmó la reducción de la recurrencia y del riesgo de mortalidad en pacientes con cáncer de mama con ganglios negativos tratadas con quimioterapia.⁵

El *Trial VIII* del IBCSG fue diseñado en el momento que el análisis del *Grupo de Colaboración del Early Breast Cancer Trialist (EBCTCG)* sugirió que la adición de tamoxifeno (TAM) a la quimioterapia estándar adyuvante para pacientes menores de 50 años fracasaba en mejorar la supervivencia libre de recaídas o la supervivencia global.¹⁵ En consecuencia, el Ensayo VIII no incluyó el tamoxifeno en las diferentes ramas del tratamiento.

Sobre la base de estos resultados, en 1990, el IBCSG inició un estudio clínico (Ensayo VIII) para pacientes premenopáusicas y perimenopáusicas con cáncer de mama y ganglios linfáticos negativos para evaluar el papel del tratamiento adyuvante empleando quimioterapia, supresión ovárica con goserelin o la combinación secuencial de ambas modalidades (Figura 1).

Figura 1. Diseño del Ensayo VIII



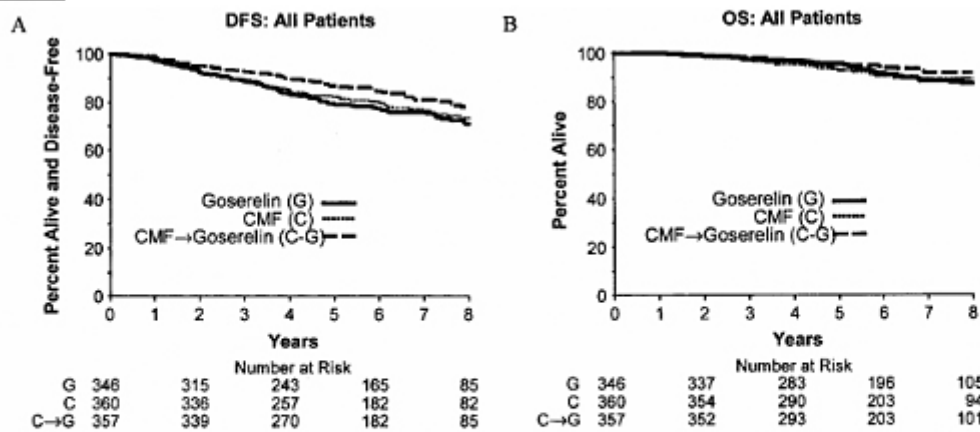
Pacientes y métodos

Desde marzo de 1990 y hasta octubre de 1999, 1 063 mujeres premenopáusicas fueron asignadas al azar para recibir tratamiento con goserelin durante 24 meses (n = 346), seis cursos de quimioterapia CMF "clásica" (ciclofosfamida oral, metotrexato y 5-fluorouracilo; n = 360), o seis cursos de CMF clásica seguidos por 18 meses de goserelin (CMF + goserelin; n = 357). Las pacientes se estratificaron de acuerdo con el estado de los receptores estrogénicos (RE) en el tumor primario, en negativo, positivo o desconocido, si estaba planeada o no la realización de radioterapia luego de la cirugía conservadora, y de acuerdo con la institución participante. La mayoría de las pacientes tuvieron tumores clasificados como RE-positivos (68%). El 20% de las mujeres tenían 39 años o menos. La mediana de seguimiento fue de 7 años y el resultado primario fue la SLE.

Resultados

No se observaron diferencias a nivel general entre los tres grupos de tratamiento en cuanto a SLE o supervivencia general (SG) (Figura 2).

Figura 2: Supervivencia libre de enfermedad (A) y supervivencia global (B), todas las pacientes

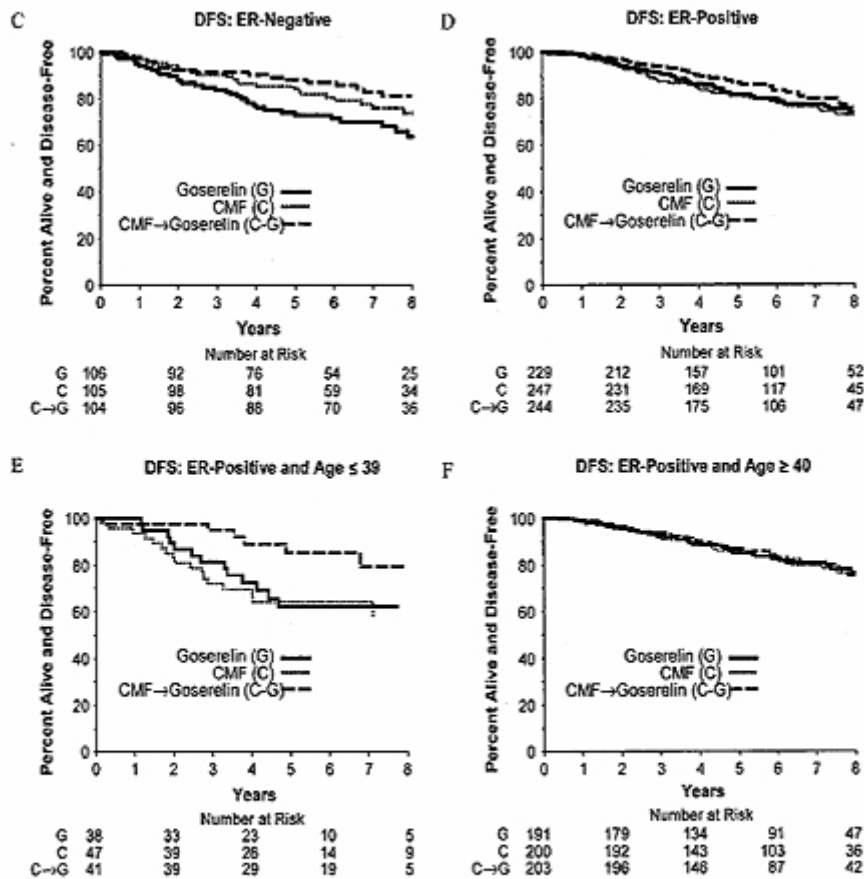


Gráficos de Kaplan Meier de la supervivencia libre de enfermedad (DFS) (panel A) y supervivencia global (OS) (panel B) para las 1 063 mujeres pre y perimenopáusicas con cáncer de mama sin ganglios linfáticos positivos incluidas en el Ensayo VIII del *International Breast Cancer Study Group* (IBCSG) de acuerdo al grupo de tratamiento con un promedio de seguimiento de 7 años.

La figura 2 fue tomada de *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 95 (24) 2003 pp. 1833-46, IBCSG Adjuvant Chemotherapy Followed by Goserelin..., y se reproduce con autorización de Oxford University Press.

Sin embargo, se observaron varias diferencias en el análisis por estratificación de poblaciones. Como era de esperar, las pacientes con tumores RE-negativos lograron mejor SLE con CMF (SLE a los 5 años para CMF = 84%; intervalo de confianza del 95% [IC] 77%-91%; SLE a los 5 años para CMF + goserelin = 88%; IC 82%- 94%), que si habían recibido goserelin solo (SLE a los 5 años = 73%; IC 64%- 81%). En contraste, para las pacientes con tumores RE-positivos, la quimioterapia sola y el goserelin solo aportaron resultados similares (SLE a los 5 años para ambos grupos de tratamiento = 81%; IC 76%-87%), en particular en las participantes de mayor edad (40 años o más). La secuencia CMF más goserelin (SLE a los 5 años = 86%, IC 82%-91%) proveyó una mejoría no significativa desde el punto de vista estadístico en comparación con cada una de las modalidades solas, en particular en la subpoblación de mujeres más jóvenes (39 años o menos) (Figura 3).

Figura 3: Supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al estado RE (C,D) y edad (E,F)



Gráficos de Kaplan-Meier para las 315 pacientes en la cohorte con receptores estrogénicos negativos (panel C), para 720 mujeres en el grupo RE positivo (panel D), para 126 pacientes con edad igual o menor a 39 años en la cohorte RE positivo (panel E), y para 594 pacientes con una edad igual o mayor a 40 años en la cohorte RE positivo (panel F).

La figura 3 fue tomada de *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 95 (24) 2003 pp. 1833-46, IBCSG Adjuvant Chemotherapy Followed by Goserelin..., y se reproduce con autorización de Oxford University Press.

Discusión

El Trial VIII de IBCSG para mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas con cáncer de mama y ganglios linfáticos negativos comenzó en 1990; durante el período de estudio se publicaron algunos otros ensayos y surgió más información acerca de la terapia hormonal, como se detalla en la Tabla 1.

Tabla 1

Los resultados del Ensayo VIII confirman y extienden el hallazgo de que la quimioterapia adyuvante es más efectiva que la terapia endocrina en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama con RE y ganglios linfáticos negativos. Para las pacientes con RE-positivos, la quimioterapia sola y el goserelin solo aportaron resultados similares, mientras que el tratamiento secuencial (CMF seguido de goserelin) proveyó una mejoría que no es estadísticamente significativa en comparación con cada una de las modalidades solas, en particular en el grupo de pacientes más jóvenes. Estos resultados muestran la importancia del análisis de los subgrupos en los ensayos clínicos: en promedio, las tres opciones terapéuticas arrojaron resultados similares en términos de la SLE. Sin embargo, el análisis diferenciado por factores estratificados, en particular por el contenido de receptores estrogénicos en el tumor primario, permitió definir poblaciones para las cuales la terapia endocrina sola podría ser una opción terapéutica válida. Además, el ensayo permitió realizar la observación que para la subpoblación más joven con RE-positivos la terapia endocrina es una parte muy importante del tratamiento adyuvante.²⁷

Dos ensayos aleatorizados (INT 0101, Arriagada y col.) no hallaron beneficio significativo en la SLE ni en la supervivencia general cuando se agregó LHRH a la quimioterapia adyuvante en pacientes que presentan casi exclusivamente ganglios linfáticos positivos.^{28,29} Por otro lado, un ensayo de

fase III (ECOG- E5188) mostró beneficio significativo en la SLE en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama y ganglios positivos cuando se comparó la combinación de quimioterapia más ablación ovárica y tamoxifeno con la quimioterapia sola o la combinación de quimioterapia y ablación ovárica.³⁰

Los resultados del estudio ZIPP, que analizó quimioterapia contra quimioterapia seguida de agonistas LHRH fueron presentados en el encuentro de la ASCO 2001 y no se pudieron observar diferencias significativas en la SLE ni en la general entre las dos opciones terapéuticas. Sin embargo, el ensayo ZIPP incluyó pacientes con ganglios linfáticos positivos y negativos, pero no informó análisis por subgrupos de acuerdo con los ganglios y a la edad.²³

El IBCSG llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado (Ensayo IBCSG 11-93) para comparar la eficacia de la ablación ovárica y tamoxifeno contra el mismo tratamiento más el agregado de quimioterapia en mujeres premenopáusicas con ganglios positivos, RE+ y/o receptores para progesterona positivos. Este ensayo se cerró prematuramente debido a la baja tasa de acumulación o incremento. Sin embargo, los resultados son muy interesantes y muestran que la SLE a los 4 años fue similar para ambos grupos. Este ensayo pequeño indica la importancia de efectuar pruebas sobre si la quimioterapia en asociación con el "bloqueo estrogénico completo" (supresión de la función ovárica más tamoxifeno) mejora los resultados en comparación con el "bloqueo estrogénico completo" solo para mujeres premenopáusicas con enfermedad con respuesta endocrina.³¹

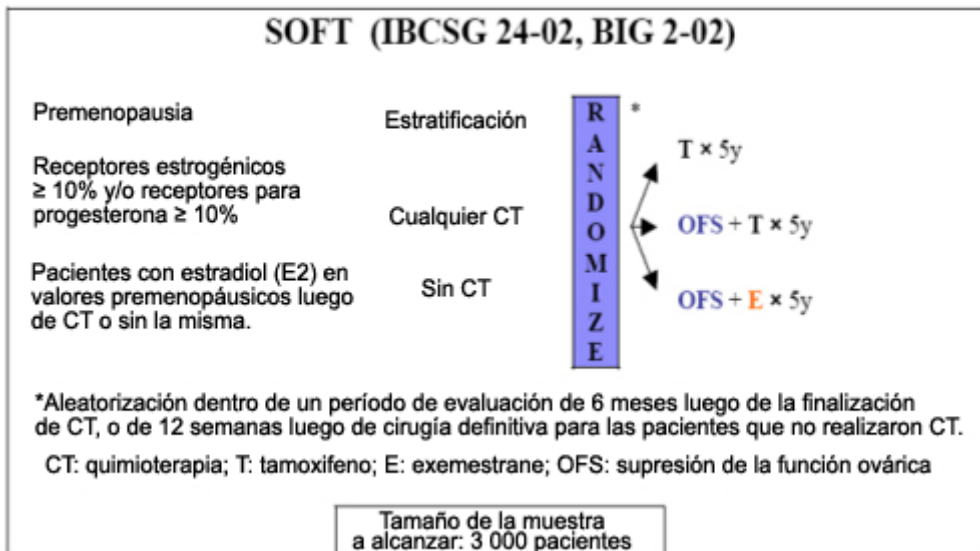
Entre diversos estudios^{19-21,32} que compararon la quimioterapia adyuvante contra las terapéuticas endocrinas que incluyeron 5 años de tamoxifeno y 2 o 3 años de agonistas de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), el más grande fue el Ensayo 5 del *Grupo de Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group (ABSCG)*,²¹ el cual arrojó mejores resultados con el tratamiento endocrino combinado que con la quimioterapia sola.

Recientemente han surgido datos sobre el empleo de inhibidores de la aromatasa (IA) en el ámbito adyuvante. El anastrozol como tratamiento endocrino adyuvante inicial mostró superioridad sobre el tamoxifeno en términos de SLE³³ y se vio una reducción en el riesgo de recurrencia en ensayos que analizaron el uso secuencial de un IA luego de tamoxifeno (letrozol luego de 5 años de tamoxifeno o exemestrano luego de 2 a 3 años de tamoxifeno).³⁴ El seguimiento de estos estudios todavía es corto y aún se conoce muy poco la toxicidad a largo plazo, pero los IA como tratamiento inicial o en secuencia con tamoxifeno están ganando rápidamente adeptos entre oncólogos y pacientes.

En la actualidad, tres estudios multicéntricos coordinados por el IBSCG,³⁵ en cooperación con el *Breast International Group* y el *North American Breast Cancer Intergroup* están tratando algunas cuestiones importantes acerca de la mejor terapia hormonal y el programa adyuvante óptimo para pacientes premenopáusicas con cáncer de mama con respuesta a las hormonas. Las cuestiones a aclarar son: el beneficio de la supresión de la función ovárica en asociación con antiestrógenos; el papel de los IA en esta población (obviamente, junto con ablación ovárica) (tanto para mujeres con ganglios positivos como negativos), y la necesidad de empleo de quimioterapia (para pacientes con ganglios negativos tratados de forma óptima con agentes endocrinos).

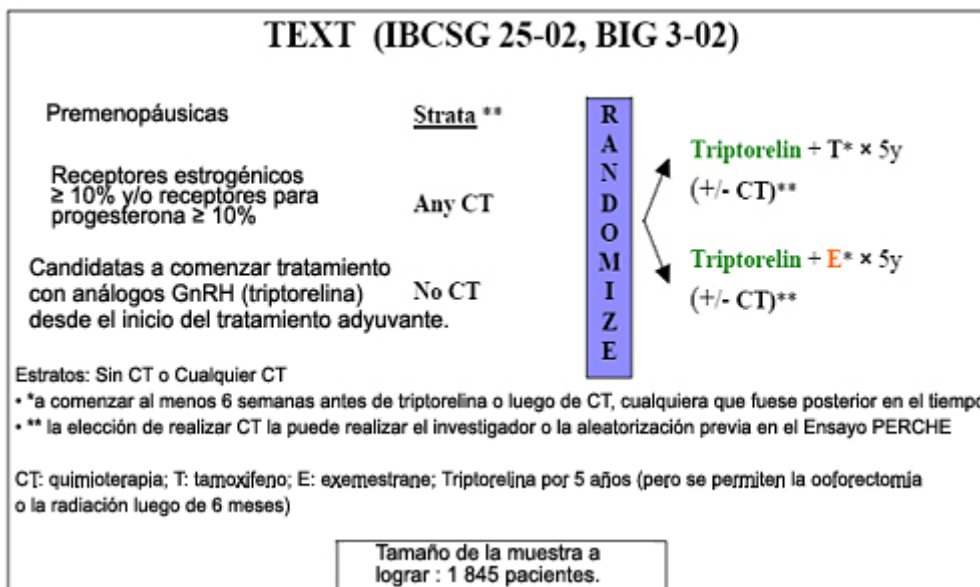
El diseño de estos estudios se muestra en las Figuras 4, 5 y 6.

Figura 4: Ensayo SOFT



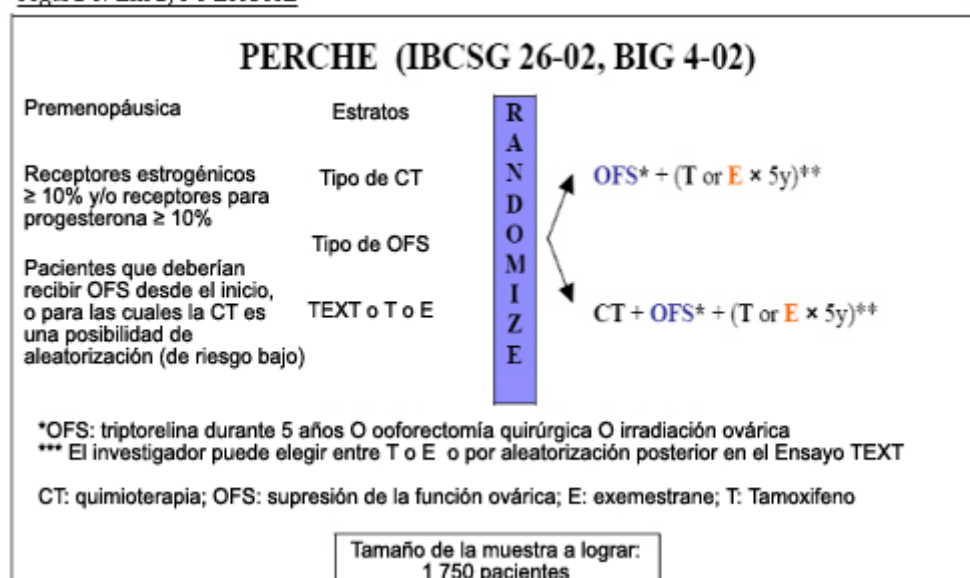
Ensayo SOFT (*Suppression of Ovarian Function Trial*): se diseñó para mujeres premenopáusicas que continúan premenopáusicas luego de la cirugía y la quimioterapia (si están indicadas), para comparar la supresión ovárica mediante el análogo GnRH triptorelina, ooforectomía bilateral o irradiación ovárica, más tamoxifeno o exemestano contra tamoxifeno solo.

Figura 5: Ensayo TEXT



Ensayo TEXT (*Complementary Tamoxifen and Exemestane Trial*): compara el análogo GnRH triptorelina más tamoxifeno contra triptorelina más exemestano para pacientes que reciben el análogo (con quimioterapia o sin ella) desde el comienzo de su programa de tratamiento adyuvante.

Figura 6: Ensayo PERCHE



Ensayo PERCHE (*Premenopausal Endocrine Responsive Chemotherapy*): se diseñó solamente para pacientes con enfermedad y ganglios negativos y compara la supresión de la función ovárica desde el inicio del programa adyuvante, con quimioterapia o sin ella (primera aleatorización), seguido por tamoxifeno o exemestano (segunda aleatorización).

Debido a que el diagnóstico de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas es menos frecuente que en mujeres de mayor edad y debido a la necesidad de mejorar rápidamente el resultado en esta población particular, la colaboración mundial será importante para la realización exitosa de ensayos clínicos como los que están en marcha (SOFT, TEXT y PERCHE), los cuales están tratando de responder preguntas relevantes para nuestras pacientes.

Las autoras no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Tiwari R, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
2. Colleoni M, Gelber S, Coates A, et al. for the IBCSG. Influence of endocrine-related factors on response to perioperative chemotherapy for patients with node-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:4141-9.
3. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation in early breast cancer: overview of the randomized trials. *Lancet* 1996;348:1189-96.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-42
6. <http://www.themediweb.net/Lecture/historyofmastectomy/htmlpages/page28.htm>.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Ovarian ablation for early breast cancer (Cochrane Review). Abstract, *From The Cochrane Library, Issue 2, 2004*.
8. West C, Bird D: Suppression of ovarian activity by Zoladex depot (ICI 118 630) a long acting luteinizing hormone releasing hormone agonist analogue. *Clin Endocrinol* 1987;26:213-220.
9. Robertson J, Nicholson R, Walker K, et al. Zoladex in advanced breast cancer. *Horm Res* 1989;32 Suppl 1:206-208.
10. Nicholson R, Walker K.: Gn-RH agonists in breast cancer and gynaecologic cancer treatment. Review. *J Steroid Biochem.* 1989;33(4B):801-4.
11. Sismondi P, Giai M, Defabiani E, et al:LHRH-analogues: clinical results in ovarian and breast cancer. *Minerva Ginecol.* 1990;42(6):227-37
12. The Ludwig Breast Cancer Study Group: Prolonged disease-free survival after one course of perioperative adjuvant chemotherapy for node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 1989;320 (8):491-496.
13. An intergroup study: Efficacy of adjuvant chemotherapy in high-risk node-negative breast cancer. *N Engl J Med.* 1989;320 (8):485-490.
14. Fisher B, Redmond C, Dimitrov N, et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in

the treatment of patients with node- negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors.

15. Hortobagyi G, Buzdar A: Current Status of Adjuvant Systemic Therapy for Primary Breast Cancer: Progress and Controversy. *CA Cancer J Clin* 1995; 45:199- 226.
16. Boccardo F, Rubagotti A, Perrotta A, et al. Ovarian ablation versus goserelin with or without tamoxifen in premenopausal patients with advanced breast cancer: results of a multicentric Italian study. *Ann Oncol* 1994;5:337-42.
17. Taylor C, Green S, Dalton W, et al. Multicenter randomized clinical trial of goserelin versus surgical ovariectomy in premenopausal patients with receptor- positive metastatic breast cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 1998;16:994-9.
18. Jonat W, Kaufman M, Sauerbrei R et al. Goserelin vs cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the zoladex early breast cancer research association study. *J Clin Oncol* 2002;20:4628-4635.
19. Roche H, Kerbrat P, Bonnetterre J et al. Complete hormonal blockade vs chemotherapy in premenopausal early-stage breast cancer patients with positive hormone-receptor and 1-3 node positive (N+) tumor: results of the FASG 06 trial. *Proc ASCO* 2000; 19:72a (abstr 279).
20. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D et al. Cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil vs TAM plus ovarian suppression as adjuvant treatment of oestrogen receptor-positive pre/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian breast cancer adjuvant study group 02 randomised trial. *J Clin oncol* 2000;18:2718-2727.
21. Jakesz R, Hausmaninger H, Kubista E et al. Randomised adjuvant trial of Tamoxifen and Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: evidence for the superiority of treatment with endocrine blockade in premenopausal patients with hormone responsive breast cancer- Austrian breast and colorectal cancer study group trial 5. *J Clin Oncol* 2002;20:4621-4627.
22. Klijn J, Blamey R, Boccardo F, et al. Combined Tamoxifen and Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Agonist Versus LHRH Agonist Alone in Premenopausal Advanced Breast Cancer: A Meta-Analysis of Four Randomized Trials. *Journal of Clinical Oncology* 2001;19 (2):343-353.
23. Baum M, Houghton J, Sawyer W et al. Management of premenopausal women with early breast cancer: is there a role for goserelin?. *Proc ASCO* 2001;21:38a (abstr 103)
24. Dowsett M, Doody D, Miall S, et al. Vorozole results in greater oestrogen suppression than formestane in postmenopausal women and when added to goserelin in premenopausal women with advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:25-34.
25. Celio L, Martinetti A, Ferrari L, et al. Premenopausal breast cancer patients treated with a gonadotropin-releasing hormone analog alone or in combination with an aromatase inhibitor: a comparative endocrine study. *Anticancer Res* 1999;16:2261-2268.
26. Forward D, Cheung K, Jackson J, et al. Combined use of goserelin and anastrozole (Arimidex) in premenopausal women with metastatic breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:A582.
27. Aebi S, Gelber S, Castiglione-Gertsch M, et al for the International Breast Cancer Study Group: Is chemotherapy alone adequate for young women with oestrogen-receptor-positive breast cancer? *Lancet* 2000;355:1869-1874.
28. Davidson N, O'Neill A, Vukov A et al. Effect of chemohormonal therapy in pre- menopausal, node (+), receptor (+) breast cancer: an eastern cooperative oncology group phase III Intergroup Trial (E5188,INT-0101). *Proc ASCO* 2003; (abstr 15).
29. Arriagada R, Le MG, Spielman M, et al. Randomized trial of adjuvant ovarian suppression in 926 premenopausal patients with early breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Proc ASCO* 2003; (abstr 14).
30. Davidson N, O'Neill A, Vukov A, et al. Chemohormonal therapy in premenopausal node-positive, receptor-positive breast cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group phase III intergroup trial (E5188,INT-0101). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22: page 5, (abstr 15).
31. Thurlimann B, Price K, Castiglione M, et al. Randomized controlled trial of ovarian function suppression plus tamoxifen versus the same endocrine therapy plus chemotherapy: is chemotherapy necessary for premenopausal women with node-positive, endocrine-responsive breast cancer: First results of International Breast Cancer Study Group Trial 11-93. *The Breast* 2001; 10(3):130-138.
32. Roche' H, Mihura J, de Lafontan B, et al. Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal, node and receptor positive breast cancer patients: a randomized trial with a 7 years median follow-up. *Proc ASCO* 1996; 15:117 (abstr 134).
33. Klijn J, for the ATAC Trialists' Group: The ATAC (anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial. an efficacy update, focusing on breast cancer (BC) events, based on a median follow-up of 47 months. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22: page 85, 2003 (abstr 338).
34. Clemons M, Coleman RE, Verma S. Aromatase inhibitors in the adjuvant setting: bringing the gold to a standard?. *Cancer Treat Rev.* 2004 Jun;30(4):325- 32.
35. www.ibcsg.org.