

EFICACIA Y TOLERANCIA DEL OXALIPLATINO EN EL CANCER COLORRECTAL AVANZADO

Tordera Baviera, M., *Doctora en Farmacia. Farmacéutica Adjunta;*
Ferriols Lisart, F., *Doctor en Farmacia. Farmacéutico Adjunto.*

Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Palabras clave:

Oxaliplatino. Ensayos clínicos aleatorizados. Ensayo clínico. Revisión. Cáncer colorrectal avanzado. Cáncer de ovario. 5-fluorouracilo. Ácido folínico.

Resumen:

El oxaliplatino (OHP) es un análogo del cisplatino que ha demostrado actividad en líneas celulares resistentes al cisplatino. Su perfil de seguridad es diferente al del cisplatino y carboplatino. El efecto limitante de la dosis es la neurotoxicidad periférica, dependiente de la dosis acumulada y casi siempre reversible. No es nefrotóxico y es poco ototóxico y mielotóxico. Su toxicidad gastrointestinal suele controlarse bien con antieméticos. Para evaluar la eficacia en cáncer colorrectal avanzado, se ha realizado una búsqueda desde enero 1993 hasta enero 2000 en la base de datos Medline, seleccionando los ensayos clínicos publicados con oxaliplatino. También se han localizado otros ensayos clínicos mediante revisión de las citas bibliográficas, fundamentalmente aquellos presentados a congresos y no publicados aún. En los ensayos clínicos en cáncer colorrectal avanzado el OHP ha demostrado su eficacia tanto en monoterapia como, fundamentalmente, en combinación con 5-fluorouracilo, con el cual presenta actividad sinérgica. En los estudios comparativos aleatorizados fase III la asociación del oxaliplatino con 5-fluorouracilo y ácido folínico (5FU/AF) ha demostrado un aumento estadísticamente significativo de la tasa de respuestas frente al 5FU/AF sólo. También se ha demostrado una mejora significativa de la supervivencia libre

de progresión. Por otro lado se ha visto que en algunos pacientes el tratamiento OHP/5FU/AF permite hacer resecciones con intención curativa de metástasis previamente inoperables. También se han realizado estudios preliminares en cáncer de ovario avanzado, cánceres digestivos distintos al de colon, linfoma no Hodgkin, cáncer de mama y pulmón no microcítico.

EFFICACY AND TOLERABILITY OF OXALIPLATIN IN ADVANCED COLORECTAL CANCER

Key words:

Oxaliplatin. Randomized clinical trials. Clinical trial. Review. Advanced colorectal cancer. Ovarian cancer. 5-fluorouracil. Folinic acid.

Summary:

Oxaliplatin is a cisplatin analog with proven activity in cisplatin-resistant cell lines. Its safety profile differs from that of cisplatin and carboplatin. The dose-limiting toxicity is characterized by peripheral neurotoxicity, which depends on the cumulative dose and is almost always reversible. Oxaliplatin is not nephrotoxic and produces little ototoxicity and myelotoxicity. Gastrointestinal toxicity can usually be well controlled with antiemetics. To evaluate the efficacy of oxaliplatin in advanced colorectal cancer, a Medline search from January 1993 to January 2000 was performed in which clinical trials of oxaliplatin were selected. Other clinical trials were found by reviewing bibliography, mainly of still unpublished studies presented at congresses. Clinical trials in advanced colorectal cancer have demonstrated the efficacy of oxaliplatin as monotherapy and in combination with 5-fluorouracil, with which it has synergic activity. In comparative, randomized, phase III trials, the combination of oxaliplatin with 5-fluorouracil and folinic acid showed a statistically significant increase in response rate compared with 5-fluorouracil and folinic acid alone. A significant impro-

Correspondencia: María Tordera. Servicio de Farmacia. Hospital Clínico Universitario. Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. E-mail: mtorderab@sefh.es.

Fecha de recepción: 22-6-00

vement in progression-free survival was also demonstrated. In addition, in certain patients, oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil and folinic acid enables resections to be performed in an attempt to cure previously inoperable metastasis. Preliminary studies in advanced ovarian cancer, digestive cancers other than colon cancer, non-Hodgkin's lymphoma, breast cancer and non-small cell lung cancer have been performed.

Farm Hosp 2000;24(5):277-287

INTRODUCCIÓN

Desde que en 1970 se introdujera el cisplatino como una nueva alternativa para el tratamiento de los diferentes tumores hasta la actualidad se ha seguido buscando nuevas sustancias con características análogas a éste que mejorasen tanto su perfil toxicológico como su espectro de actividad, pero únicamente una docena de compuestos han logrado pasar las primeras fases de investigación. Entre estos análogos se encuentran aquellos que contienen en su estructura el grupo 1,2-diaminociclohexano (DACH), como es el caso del oxaliplatino (OHP), el cual ha demostrado actividad en líneas celulares resistentes al cisplatino. Este hecho ha sido fundamental para proseguir con sucesivas fases de la investigación del producto, ya que el principal problema que presentan las líneas celulares sometidas a tratamiento con cisplatino es la presencia de resistencias (adquiridas o intrínseca) a derivados del platino (carboplatino y cisplatino) ya que éstas presentan resistencias cruzadas entre sí que, sin embargo, no se han observado con el OHP (1).

Otras ventajas observadas de los derivados del platino que poseen el grupo DACH es su carencia de nefrotoxicidad (característico del cisplatino), así como la producción de mielosupresión en un grado muy inferior al producido por el carboplatino. Estos dos hechos unidos a la amplitud en el espectro de actividad mostrado por estos derivados, así como su efectividad en tumores intrínsecamente resistentes al cisplatino, han puesto de manifiesto el elevado potencial que presentan estos compuestos en el futuro tratamiento de las diferentes variedades tumorales (2).

Entre estos compuestos destacan el malonato-platino o el tetraplatino, pero su índice terapéutico y sobre todo su perfil toxicológico y galénico les hacen inviables en un futuro próximo. Únicamente el oxaliplatino [SP-4-2-(IR-trans)]-(1,2 ciclohexanodiamino-N,N') [etanodioato (2-)-O,O'] platino ha sido desarrollado con éxito.

El complejo «platino-DACH» del oxaliplatino puede existir como tres conformaciones isoméricas diferentes: trans -L(R,R), trans -D(S,S) y CIS (R,S). Estudios posteriores sugieren que la conformación estereoquímica del grupo DACH podría afectar a su interacción con el ADN e influir sobre su eficacia citotóxica, siendo el

isómero L(R,R) el más activo tanto en líneas celulares sensibles al cisplatino como en las líneas resistentes al mismo (3).

PERFIL DE SEGURIDAD

La aparición de neuropatía periférica transitoria parece ser uno de los principales efectos adversos que aparecen tras la administración del OHP que se manifiesta como parestesia y disestesia en extremidades y área perioral. Estos síntomas aparecen desde el momento de su administración o durante los minutos posteriores a la misma, pero pueden retrasarse hasta varios días. Esta toxicidad aparece generalmente a dosis iguales o superiores a 90 mg/m², afectando a más del 75% de los pacientes cuando se alcanza dosis de 200 mg/m². La duración e intensidad de los síntomas aumentan con el número de ciclos administrados, afectando a todos los pacientes que han recibido al menos cuatro ciclos de OHP, definiéndose una dosis recomendada de 130 mg/m² cada veintidós días en perfusión de tres a seis horas (4, 5).

El perfil neurotóxico del OHP es característico, tanto en su reversibilidad como en su rápida implantación, localización e intensidad de las alteraciones sensoriales con ausencia de componente motor. En un estudio reciente (3) se ha observado que la incidencia de neuropatía fue superior en el grupo de oxaliplatino frente al de cisplatino; sin embargo, raramente ésta fue grave, disminuyendo o desapareciendo después de finalizar el tratamiento, a diferencia de la observada tras la administración del cisplatino, la cual tiende a aumentar tras el tratamiento sin mostrar signos de reversibilidad.

Brienza et al (6) determinaron como principal factor pronóstico en la aparición de neurotoxicidad la dosis acumulada. Así, dosis acumuladas de 780 mg/m², 1.170 mg/m² y 1.560 mg/m² se han relacionado con una incidencia de neurotoxicidad del 10, 50 y 75%, respectivamente. Otros dos estudios fase II consecutivos confirmaron que la severidad de la neurotoxicidad depende de la dosis acumulada y que es reversible en la mayoría de los casos (7).

La toxicidad hematológica observada tras la administración de oxaliplatino es moderada. La aparición de trombocitopenia está relacionada con la dosis, no presentándose a dosis iguales o inferiores a 90 mg/m², pero sí con un 13% de incidencia en pacientes con dosis de 135-150 mg/m² y con un 28% de incidencia con dosis de 175-200 mg/m², siendo siempre de grado igual o menor que 2 (4). La incidencia de mielosupresión es significativamente inferior a la observada tras la administración de carboplatino (5).

El oxaliplatino no es nefrotóxico, por lo que no se requiere para su administración pre y posthidratación. Este hecho fue observado en el primer ensayo clínico fase I llevado a cabo por Mathé et al (8) y corroborado en los todos los ensayos clínicos siguientes, tanto fase I como II y III. La aparición de náuseas y vómitos es característica tras la administración de este fármaco, pero parece

ser que la gravedad de la émesis no parece estar relacionada con la dosis, excepto tras la administración de dosis muy elevadas. El aumento en la duración de la perfusión no se traduce en una disminución de este tipo de síntomas; sin embargo, se ha observado que el pretratamiento sistémico reduce la aparición de náuseas y vómitos de grado 3-4 a un 11%, así como la aparición de diarreas en un 24% (4, 5). La administración de oxaliplatino se ha correlacionado con pérdida de audición con menor frecuencia que el cisplatino, pérdida que suele limitarse a las altas frecuencias (5).

Los datos de seguridad del oxaliplatino confirman la existencia de un perfil toxicológico diferenciado respecto al resto de componentes derivados del platino, caracterizándose por nula nefrotoxicidad, mínima ototoxicidad y mínima toxicidad hematológica, mientras que la sintomatología gastrointestinal producida tras su administración ha sido controlado efectivamente tras la administración de antieméticos y antidiarreicos. La neurotoxicidad es el efecto dosis limitante, pero disminuye tras la interrupción del tratamiento y suele ser completamente reversible (3, 5).

FARMACOCINÉTICA

Estudios recientes sobre la farmacocinética del oxaliplatino han puesto de manifiesto que la vía de administración, ya sea intravenosa o intraperitoneal, no influye sobre los procesos de distribución y aclaramiento, pero influyen de manera significativa, sobre el $T_{\text{máx}}$ y el $C_{\text{máx}}$ (5). Tras la administración de una perfusión corta de dos horas de oxaliplatino en pacientes con y sin fracaso renal se observa un elevado volumen de distribución, así como un modelo farmacocinético bicompartimental tanto para el platino total como para la porción ultrafiltrable, no observándose diferencias significativas en el $C_{\text{máx}}$ (en pacientes con o sin fracaso renal), aunque se observa un incremento del AUC (9,8 frente a 15,2 referido a platino ultrafiltrable) en los pacientes con fracaso renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min), sugiriéndose que en pacientes con moderado fracaso renal no haría falta ajustar la dosis (3, 5).

Su unión a proteínas plasmáticas es elevada, no variando tras la administración de cursos sucesivos. La eliminación de oxaliplatino es lenta, eliminado el 33% en cuarenta y ocho horas, pero se han detectado niveles residuales a los sesenta y tres días de finalizar el tratamiento (5) (tabla 1).

Recientemente se ha evaluado la cinética acumulativa del oxaliplatino para posteriormente inferir posibles toxicidades y determinar los posibles daños celulares. Así, Gamelin et al (9) no observaron acumulación significativa a nivel plasmático de oxaliplatino tras la administración de siete ciclos de quimioterapia; sin embargo, sí que se observó acumulación a nivel eritrocitario, siendo la $t_{1/2}$ de cuarenta y ocho $\pm$ diez días, pero parece ser que la fracción de oxaliplatino intraeritrocitaria no es intercambiable a nivel plasmático; consecuentemente

Tabla 1. Farmacocinética del oxaliplatino tras la administración de 130 mg/m² en perfusión de dos horas

	Plasma	Ultrafiltrable	Eritrocitos
$C_{\text{máx}}$	3,61 $\pm$ 0,43	1,21 $\pm$ 0,10	3,25 $\pm$ 0,49
AUC ($\mu\text{g/ml/hr}$)	207,0 $\pm$ 60,9	11,9 $\pm$ 4,6	1.326 $\pm$ 570
$t_{1/2\alpha}$ (h)	7,3 $\pm$ 4,9	0,28 $\pm$ 0,06	589,0 $\pm$ 89,9
$t_{1/2\beta}$ (h)	239,0 $\pm$ 54,4	16,3 $\pm$ 2,9	NA
$t_{1/2\gamma}$ (h)	NA	273,0 $\pm$ 19	NA
V_{ss} (l)	93,4 $\pm$ 16,8	582,0 $\pm$ 261	NA
Cl (l/h)	0,56 $\pm$ 0,10	10,10 $\pm$ 3,07	0,09 $\pm$ 0,03

NA: no aplicable.

parece ser que a corto plazo esta porción no interviene en el mantenimiento de los niveles plasmáticos de oxaliplatino. Estas observaciones pueden explicar parcialmente el rápido aclaramiento del oxaliplatino comparado con el cisplatino, la ausencia de nefrotoxicidad y la reversibilidad de su neurotoxicidad (3, 5).

BIOTRANSFORMACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

Diversos estudios realizados con el 1,2 DACH-platino malonato, compuesto con un comportamiento químico similar al oxaliplatino, muestran la capacidad de diferentes nucleófilos débiles, como son el bicarbonato sanguíneo o el dihidrógeno fosfato intracelular, para desplazar al grupo oxalato del complejo. Los intermedios resultantes son inestables y rápidamente se hidrolizan a la forma dihidratada del 1,2-DACH platino. Posteriormente si el medio donde se encuentra es rico en cloruros (la sangre), se transformará en una especie monohidratada, mientras si se encuentra a nivel celular donde el contenido de cloruros es escaso predominará la forma dihidratada (3).

Sin embargo, a diferencia del cisplatino y carboplatino, los cuales mantienen un intermediario cis-diamino común, el metabolito resultante de la biotransformación del oxaliplatino mantiene en su estructura el grupo DACH, el cual podría influir en los diferentes tipos de aductos formados con el ADN, así como en sus mecanismos de reacción o propiedades biológicas. Recientemente se ha observado que la presencia de este grupo afecta al rango de conversión de monoadductos a diadductos, así como a la posibilidad de las células para tolerar aductos de ADN-platino no reparados; esta mayor capacidad parece ser la principal responsable de la diferenciación en la actividad antitumoral del oxaliplatino frente al cisplatino y carboplatino (3).

EFICACIA

Método de revisión y selección de los artículos

Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante la base de datos Medline (Index Medicus, National Library

of Medicine, Bethesda, USA) en soporte óptico CD-ROM (Silverplatter Information, Norwood, Bethesda, USA) desde enero de 1993 hasta enero 2000 (ambas inclusive), seleccionando los ensayos clínicos con oxaliplatino. Para ello se buscaron los artículos que contuvieran la palabra clave: «oxaliplatino» (búsqueda libre) y se cruzaron con «randomized clinical trials» (MESH) y «clinical trial» (tipo de publicación). Las referencias encontradas en los artículos seleccionados fueron revisadas con objeto de seleccionar aquellos artículos no identificados mediante la búsqueda informática para aumentar la sensibilidad. Sólo se revisaron artículos publicados en inglés, español o francés.

Criterios de selección

Para la valoración de la eficacia en el cáncer colorrectal avanzado (CCA) se seleccionaron estudios que incluyeran pacientes adultos con este diagnóstico, con función renal y hepática dentro de los límites aceptables en ensayos clínicos y con grado de performance mayoritariamente 0-1, y siempre menor o igual a 3. Los estudios fase III en primera línea incluidos eran comparativos y aleatorizados. La mayoría de los estudios seleccionados contaban con un comité radiológico independiente que valoraba la respuesta, entre ellos, los dos estudios fase III aleatorizados con dos ramas comparativas de tratamiento: con y sin OHP.

Efectividad

La efectividad del tratamiento se valoró como respuesta objetiva (RO) como la suma de la respuesta completa (RC), desaparición del tumor, y respuesta parcial (RP), o disminución de al menos el 50% del tamaño tumoral medido como la suma de los productos de los mayores diámetros perpendiculares del tumor, sin evidencia de nuevas lesiones.

Los resultados se evaluaron según el esquema de los fármacos empleados, ya fuese en monoterapia o en poliquimioterapia. Después se obtuvieron según línea de tratamiento: primera línea de tratamiento o tratamiento de elección y segunda línea de tratamiento en pacientes tratados anteriormente con otros esquemas quimioterápicos cuya enfermedad progresó durante la administración de un esquema de primera línea o recidivaron durante la terapia adyuvante. Otro criterio de efectividad evaluado fue la mediana del tiempo para progresión de la enfermedad (TPE).

CÁNCER COLORRECTAL AVANZADO (CCA): MONOTERAPIA

Se seleccionaron cinco ensayos clínicos fase II en monoterapia para el tratamiento del CCA. Dos en primera línea, que incluyeron 63 pacientes, y tres en segunda línea, que incluyeron 139 pacientes con enfermedad metastásica, previamente tratados con 5FU (tabla 2).

Primera línea

Los dos estudios multicéntricos realizados por Díaz-Rubio (10) y Becouarn (11) en primera línea a la dosis de 130 mg/m² de OHP en dos horas confirmaron la eficacia y seguridad del medicamento en monoterapia, con una respuesta media de ambos estudios del 18% (IC95%: 9 a 30%) (12), comparable a la de otros agentes considerados activos en monoterapia. El efecto adverso más importante observado fue la neurotoxicidad. La respuesta fue validada por un comité externo de expertos radiólogos independiente del estudio.

Segunda línea

La eficacia y la seguridad de la monoterapia con oxaliplatino también se evaluó en pacientes con cáncer colorrectal avanzado previamente tratados con 5-fluorouracilo (5FU).

En un estudio multicéntrico llevado a cabo por Matchover et al (7) se incluyeron 58 pacientes que habían sido previamente tratados con 5FU. El 83% tenían metástasis hepáticas y el «status» de performance del ECOG era de 0-1 en el 86%. Se observó neurotoxicidad periférica en el 98% de pacientes. Se encontró una correlación entre la incidencia y gravedad de NP el incremento de la dosis acumulada de OHP.

Un segundo estudio multicéntrico dirigido por Díaz-Rubio et al incluyó 51 pacientes. Los resultados fueron publicados junto con los de Matchover et al (7). Los pacientes tenían características similares al estudio anterior.

En el estudio multicéntrico de Levi et al (13) se incluyeron 30 pacientes. El oxaliplatino se administró mediante infusión continua cronomodulada de veinticuatro horas (pico a las dieciséis horas) de 30 mg/m²/día durante cinco días (total: 150 mg/m²) repetidos cada tres semanas. En ausencia de toxicidad grado mayor o igual a 3 tras el primer ciclo se aumentó la dosis a 35 mg/m²/día en el segundo ciclo y tras el tercero a 40 mg/m²/día.

En total, en estos tres ensayos clínicos se incluyeron 139 pacientes con cáncer colorrectal avanzado tratados previamente con 5FU que recibieron oxaliplatino en monoterapia, obteniéndose una tasa de respuestas media del 10,4%, una estabilización de la enfermedad en el 34%, siendo la mediana de la supervivencia de 8,2 a 10 meses (12).

En conclusión en estos cinco estudios fase II se demostró que el OHP como agente único tiene efectos antitumorales en pacientes previamente tratados y refractarios a 5FU (aproximadamente 10% respuestas objetivas) y no tratados (aproximadamente 18% de respuestas objetivas) con una tolerabilidad aceptable (12).

Sin embargo, el oxaliplatino en monoterapia no es recomendable salvo en pacientes que presenten déficit de la dihidropiridina deshidrogenasa o en aquellos con cardiotoxicidad por 5FU, ya que la acción del 5FU + OHP es sinérgica, tal como mostraron los estudios farmacológicos experimentales y posteriormente los ensayos clínicos fase II/III en combinación (12).

Tabla 2. Estudios con oxaliplatino en monoterapia. Los datos están expresados como mediana, y entre paréntesis, el intervalo, salvo cuando se especifica que se trata del IC95%

	Primera línea			Segunda línea	
Autor	Becouarn (11)	Díaz-Rubio (10)	Matchover (7)	Díaz-Rubio (7)	Levi (13)
Diseño	Una sola rama de tratamiento	Una sola rama de tratamiento	Una sola rama de tratamiento	Una sola rama de tratamiento	Una sola rama de tratamiento
Pacientes					
Número total/evaluados	39/37	25/25	58/55	51/51	30/29
Edad (intervalo)	67 (45-74)	60 (38-70)	62 (39-75)	61 (39-75)	60 (33-75)
H/M	21/17	17/8	36/22	32/19	24/5
Performance status	WHO criteria	WHO criteria	ECOG criteria	WHO criteria	WHO criteria
	0:22	0:12	0-1:50	0:21	0-1:27
	1:15	1:13	2:7	1:24	2:2
	2:1		3:1	2:6	
Localización	Colon: 30	Colon: 14	Colon: 38	Colon: 28	Colon: 19
	Recto: 8	Recto: 11	Recto: 20	Recto: 23	Recto: 10
Número de metástasis	1:21	1:11	1:40	1:31	1:16
	2:12	2:6	2:17	2:17	2:10
	3 o más: 5	3 o más: 8	3 o más: 1	3 o más: 3	3 o más: 3
Tratamiento					
Pauta	130 mg/m ² en 2 horas cada 3 semanas	130 mg/m ² en 2 horas cada 3 semanas	130 mg/m ² en 2 horas cada 3 semanas	130 mg/m ² en 2 horas cada 3 semanas	30 mg/m ² /día × 5 días (cronoterapia)
Número ciclos/paciente	5,5 (1-9)	5 (1-9)	5 (1-16)	3 (2-8)	3 (2-9)
Dosis acumulada (mg/m ²)	670 (130-1.110)	650 (130-1.170)	650 (130-1.990)	390 (280-1.010)	500 (275-1.550)
Resultados: respuesta					
R. completas (número pacientes) ..	0	0	0	0	0
R. parciales (número pacientes) ...	9	3	6	5	3
Tasa de respuestas (%) (IC95%) ..	24,3 (11,8-41,2)	12	11 (3-19)	10 (1,7-18)	10
Enfermedad estable (número pacientes) (%)	15 (40,5%)	12 (34%)	23 (42%)	16 (31%)	7 (24%)
Progresión (número pacientes) (%)	13 (35,2%)	8 (23%)	26	30	19
Resultados: supervivencia					
Mediana de la duración de la respuesta (meses intervalo)	7 (3-15)	6 (4-9)	ND 95-13)	ND (4-9)	5
Supervivencia (meses/intervalo)...	13 (10-18)	14,5 (10-20)	8,2	ND (4-12)	10

R: respuestas. Tasa de respuestas (respuestas completas + respuestas parciales) × 100/número total de pacientes.

EFICACIA DE LA COMBINACIÓN DE OXALIPLATINO + SFU

Primera línea

Estudios no comparativos fase II

La eficacia del OHP fue estudiada en combinación con SFU y ácido folínico (AF) por Levi et al (14, 15). En dos ensayos clínicos fase II utilizando la cronoterapia como forma de administración, tanto del 5FU/AF como del OHP. Ambos estudios eran no comparativos, con una sola rama de tratamiento: el esquema de tratamiento era similar. La infusión cronomodulada se realizó mediante una bomba multicanal programable que

permite la infusión a velocidad no constante (para cada medicamento se inicia lentamente hasta alcanzar un máximo y disminuir luego progresivamente durante varias horas al día) y a lo largo de veinticuatro horas durante varios días de los tres fármacos (5FU, AF, OHP). Entre producto y producto, el lavado de las vías con glucosa al 5% evita incompatibilidades (15). La tabla 3 nos muestra los resultados de estos ensayos clínicos.

Estudios comparativos

La tabla 4 muestra los estudios comparativos realizados en pacientes con cáncer colorrectal avanzado no

Tabla 3. Ensayos clínicos fase II no comparativos en primera línea en cronoterapia

Autor	Levi (14)	Levi (15)
Diseño	Fase II	Fase II
	No comparativo	No comparativo
	Cronoterapia	Cronoterapia
N.º pacientes evaluados ..	46	90
Esquema de tratamiento ..	OHP 25 mg/m ² × 5 d c/3 sem	OHP 25 mg/m ² × 4 d c/2 sem
	5 FU 700 mg/m ² × 5 d c/3 sem	5FU 700-1.000 mg/m ² × 4 d c/2 sem
	AF 300 mg/m ² × 5 d c/3 sem	AF 300 mg/m ² × 4 d c/2 sem
Resultados: respuesta		
% respuestas objetivas	59	66
% respuestas completas ..	11	3
% enfermedad estable	30	—
Resultados: supervivencia		
Mediana de la supervivencia libre de progresión (meses)	11	8,4 (5,9-10,9)
Mediana de la supervivencia (meses)	15	18,5 (13,2-23,2)

tratados previamente con 5FU/AF. En dos de ellos se compara la infusión convencional frente a la cronomodulada (16, 17). De los otros dos (18, 19), en uno (18) se estudia el efecto de la adición de oxaliplatino (125 mg/m² en infusión convencional de seis horas a un régimen de 5FU/AF cronomodulado). En el otro (19) tanto el OHP como el 5FU/AF son infusión convencional. 5FU/AF se administran cada dos semanas durante los días 1 y 2, mientras que el OHP se utiliza sólo el día 1, 85 mg/m² cada dos semanas. Estos dos estudios fueron aleatorizados y contaron con revisión radiológica independiente para la determinación del porcentaje de respuestas objetivas. De los dos estudios podemos concluir que la asociación OHP + 5FU/AF presenta un efecto sinérgico. En ambos la tasa de respuesta fue significativamente superior en la rama que incluía OHP (tabla 4) y también mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión (18, 19). Sin embargo, la diferencia en la supervivencia global no fue significativa en el análisis por intención de tratar (18, 20).

Segunda línea

El OHP en combinación con 5FU/AF ha sido también evaluado en más de 1.000 pacientes previamente tratados que presentaban cáncer colorrectal metastático refractario.

Muchos de ellos fueron evaluados en ensayos clínicos fase II, el resto lo fueron en programas de uso compasivo cuyos resultados fueron posteriormente analizados de forma retrospectiva (21).

Los primeros estudios en combinación utilizando perfusiones a velocidad constante utilizaron dosis altas de OHP (130 mg/m² cada tres-cuatro semanas, 100 mg/m² cada tres semanas). Posteriormente, en un intento de reducir la toxicidad, se han utilizado dosis más bajas de OHP, con menor intervalo entre ciclos (dos semanas). Se denomina *folfox* a los regímenes que asocian oxaliplatino a diferentes pautas de 5FU/AF bimensual (tabla 5). También se han utilizado varias pautas de OHP/5FU/AF en cronoterapia. En la tabla 6 pueden verse los resultados de algunos de los estudios realizados con infusión constante (22-26) y en la tabla 7 los de los estudios realizados con cronoterapia (14, 27-29).

De Gramont et al (22) describen su experiencia en la utilización de tres regímenes de combinación OHP/5FU/AF (folfox-1, folfox-2, folfox-3) en un estudio fase II. Un total de 113 pacientes fueron tratados con alguno de los regímenes denominados como folfox-1, folfox-2 o folfox-3. El porcentaje de respuestas objetivas obtenidas (RC + RP) en los tres grupos es del 29,2% (valor medio).

Gerard (23) utiliza un régimen compuesto por OHP 130 mg/m² los días 1, 22 y 43, 5FU 2,6 g/m² en PC los días 1, 8, 22, 29, 43 y 50 y AF 500 mg/m² una hora antes de la PC de 5FU. En la tabla 6 pueden verse los resultados obtenidos tras las primeras ocho semanas de tratamiento. La mediana de la duración de la respuesta fue de diez meses y la mediana de la duración de la estabilización fue de seis meses.

André (24) utiliza en el régimen folfox-3 en 40 pacientes y el folfox-4 (una variante del folfox-3 que emplea la misma pauta para el OHP, y dosis algo menores de 5FU 400 mg/m² bolo días 1 y 2 + PC 600 mg/m² días 1 y 2 y AF 200 mg/m² en bolo dos horas días 1 y 2) en otros 57 pacientes. En ambos grupos obtiene respuestas similares. El estudio contó con revisión radiológica independiente.

Meyer (25) utiliza en 38 pacientes una pauta de OHP 130 mg/m² día 1 cada tres semanas, 1.300 mg/m² de SFU cada tres semanas y 400 mg/m² de AF cada tres semanas. Los resultados son los mostrados en la tabla 6.

En conjunto, de los resultados obtenidos por estos ensayos puede deducirse que los pacientes previamente tratados, incluso aquellos que lo han sido con altas dosis de 5FU/AF, pueden beneficiarse del sinérgico entre estos fármacos, ya que se alcanzan importantes tasas de respuesta (entre un 20-30%) y de estabilización de la enfermedad (20-30%) a pesar de ser un tratamiento de segunda línea, y es de esperar supervivencia, aunque para demostrar este beneficio sería necesario un EC aleatorizado (21).

También debemos hablar de los programas de uso compasivo que han permitido incluir, tratar y evaluar retrospectivamente varios centenares de pacientes. Por ejemplo, en una revisión de los datos de 206 pacientes (30) que previamente habían recibido SFU ± AF y se habían mostrado resistentes a este tratamiento se obtuvo una respuesta objetiva del 25% (IC95%: 17-35) en 98 pacientes evaluables, claramente refractarios al régimen con 5FU. La supervivencia libre de enfermedad fue de 4,1 meses (IC95%: 3,3-5) y la mediana de la supervivencia fue de 9,6 meses (IC95%: 8,2-10,9). La

Tabla 4. Ensayos clínicos fase III comparativos y aleatorizados en pacientes no tratados previamente con 5FU-AF

Autor	Levi (16)		Levi (17)		Giachetti (18)		De Gramont (19)	
Diseño	Fase III CM/PC		Fase III CM/PC		Fase III Aleatorizado 5FU-AF en CM Dos ramas: Con/Sin OHP PC		Fase III Aleatorizado PC Dos ramas: Con/Sin OHP	
Número de pacientes	Rama PC: 47 Rama CM: 45		Rama PC: 93 Rama CM: 93		Rama Con: 100 Rama Sin: 100		Rama Con: 210 Rama Sin: 210	
Edad	PC: 60 (34-73) CM: 60 (31-73)		PC: 61 (29-75) CM: 61 (22-75)				Con: 63 (20-76) Sin: 62 (22-76)	
Sexo (V/H)	PC: 27/20 CM: 20/25		PC: 60/33 CM: 52/41				Con: 60%/40% Sin: 58%/42%	
	PC	CM	PC	CM	Sin	Con	Sin	Con
Performance status	0:14 1:27 2:6	0:19 1:23 2:3	0:50 1:34 2-3:9	0:49 1:30 2-3:14	0:66 1:27 2:7	0:69 1:20 2:11	0:48% 1:42% 2:10%	0:43% 1:46% 2:10%
Localización								
Tumor primario (colon/recto) ..	30/17	34/11	66/27	63/30	77/23	66/34	151/59	148/62
Número de metástasis								
1	27	22	55	56	46	50	40%	43%
2 o más	20	23	30	29	54	50	60%	57%
Metástasis hígado	85%	88%	83%	82%				
Esquema de tratamiento	Cada 3 sem. PC o CM* OHP 25 mg/m ² × 5 d 5FU 700 mg/m ² × 5 d AF 300 mg/m ² × 5 d		Cada 3 sem. PC o CM* OHP 25 mg/m ² × 5 d 5FU 700 mg/m ² × 5 d AF 300 mg/m ² × 5 d		Cada 3 semanas: OHP 125 mg/m ² día 1, PC 6 h 5FU 700 mg/m ² × 5 d (CM) AF 300 mg/m ² × 5 d (CM)		Cada 2 semanas: OHP 85 mg/m ² día 1 Días 1, 2 5FU 400 mg/m ² bolus 5FU 600 mg/m ² PC AF 200 mg/m ²	
Respuesta								
% respuestas objetivas (IC 95%).	32	53	29	51	16 (9-24)	53 (42-63)	26	57
% respuestas completas	4	7	3	5			(p < 0,005)	(p < 0,001)
% enfermedad estable	45	36	—	—				
% respuestas completas tras cirugía	—	—	12	17				
Supervivencia								
Mediana de la supervivencia libre de progresión (m)	8 (NS)	11	7,9	9,8 (NS)	6,1 (p < 0,05)	8,7	6,4 (p < 0,05)	9,2
Mediana de la supervivencia (m) .	14,9	19 (NS)	16,9	15,9 (NS)	19,9	19,4 (NS)	14,3	16,1 (NS)

* Se inicia con 20 mg de OHP y 600 de 5FU en el primer ciclo, que se aumentan a las dosis indicadas si la toxicidad no es de grado menor o igual a 1. CM: crono-modulación. PC: perfusión constante. La edad se expresa como media (intervalo). Sin: rama sin OHP. Con: rama con OHP. 5FU: 5-fluorouracilo. AF: ácido folínico. OHP: oxaliplatino. NS: no significativo. m: meses. ** Los datos de supervivencia global del estudio de De Gramont están en el estudio de Figer (20)

evaluación de otros programas de uso compasivo ha dado resultados similares (21).

REDUCCIÓN DE METÁSTASIS HEPÁTICAS NO RESECABLES TRAS QUIMIOTERAPIA CON OXALIPLATINO

El cáncer colorrectal metastatiza fundamentalmente en el hígado y/o pulmón. Las metástasis hepáticas son las más frecuentes y la proporción de pacientes que pueden

curarse mediante una resección hepática se estima igual o menor al 10% debido al elevado número de pacientes que presentan metástasis hepáticas no resecables (31).

Parece ser que la respuesta de las metástasis hepáticas al tratamiento con 5FU-AF + OHP bisemanal es similar a la respuesta obtenida en el tumor principal (32).

Las metástasis hepáticas previamente irresecables pueden disminuir hasta permitir su resecabilidad mediante la quimioterapia (Bismuth, 98). En un estudio realizado por Bismuth (33), de un total de 330 pacientes

Tabla 5. Diferentes regímenes tipo Folfox utilizados en ensayos clínicos y usos compasivos

Régimen	Oxaliplatino	5-fluorouracilo	Ácido folínico
Folfox-1 (ciclos: 28 días)	130 mg/m ² día 1 en 2 h cada 4 semanas	5FU 1.500-2.000 mg/m ² en PC 22 h tras la finalización del AF, días 1-2 c/2 semanas	AF 500 mg/m ² días 1-2 cada 2 semanas
Folfox-2 (ciclos: 14 días).....	OHP 100 mg/m ² en 2 h día cada 2 semanas	5FU 1.500-2.000 mg/m ² en PC 22 h tras la finalización del AF, días 1-2 c/2 semanas	AF 500 mg/m ² días 1-2 cada 2 semanas
Folfox-3 (ciclos: 14 días)	OHP 85 mg/m ² en 2 h día 1 cada 2 semanas	5FU 1.500-2.000 mg/m ² en PC 22 h tras la finalización del AF días 1-2 c/2 semanas	AF 500 mg/m ² días 1-2 cada 2 semanas
Folfox-4 (ciclos: 14 días)	OHP 85 mg/m ² en 2 h día 1 cada 2 semanas	5 FU bolus 400 mg/m ² días 1 y 2 5 FU 600 mg/m ² PC 22 h días 1 y 2	AF 200 mg/m ² días 1-2 IC 2 h cada 2 semanas
Folfox-5	OHP 100 mg/m ² en 2 h día 1 cada 2 semanas	5FU bolus 400 mg/m ² días 1 y 2 5FU 600 mg/m ² PC 22 h días 1 y 2	AF 200 mg/m ² días 1-2 PC 2 h cada 2 semanas
Folfox-6	OHP 100 mg/m ² en 2 h día 1 cada 2 semanas	5FU 2.400-3.000 mg/m ² 46 h PC	AF 400 mg/m ² día 1 PC 2 h cada 2 semanas

El oxaliplatino y el ácido folínico se administran al mismo tiempo por vías diferentes (generalmente mediante infusores de dos-tres vías. El 5FU se administra a continuación mediante bolo y/o PC previo lavado de vía después con solución de glucosa al 5%.

que no podían ser sometidos a cirugía y recibieron quimioterapia neoadyuvante con oxaliplatino más 5FU-AF después del tratamiento fue posible realizar una re-

sección quirúrgica del cáncer y metástasis en 53 pacientes (16%). Entre éstos, la supervivencia a los cinco años era del 40%.

Tabla 6. OHP-5FU/AF en pacientes previamente tratados. Perfusión constante. No comparativos: una sola rama de tratamiento

Autor	De Gramont (22)	Gerard (23)	André (24)	Meyer (25)	Maindault-Goebel (26)
Número pacientes/evaluados	113/107	37/36	100/97	38	60
Edad.....	59 (30-75)	61 (34-76)	63 (34-75)	64	62 (34-78)
Sexo	64/49	18/18	63/34		38/22
Performance status*	0:56 (OMS) 1-2:54 3:3	1 (0-3)** (ECOG)	0:50 (ECOG) 1:38 2:9	0:15 (ECOG) 1:15 > 2:2	0:28 (OMS) 1:26 2:6
Sitio (C/R)	63/50	23/13	61/36		38/22
Número metástasis	1:70 2:19 > 2:14	1:21 2:12 > 2:3	1:42 2:29 > 2:26	1:26 2 o más: 12	1:47 2:16 > 2:3
Metástasis hígado	81%	77%	83%	71%	78%
Esquema de tratamiento (número de pacientes evaluados).....	Folfox-1 (12) Folfox-2 (56) Folfox-3 (39)	Ver texto	Folfox-3 Folfox-4	Ver texto	Folfox-6
Resultados: respuesta					
% respuestas objetivas (C + P) ..	29,2%	28%****	20,6 (13-31)	36	27 (15-38)
% estabilización enfermedad	40%	27%****	29,9	36	45
Resultados: supervivencia					
Mediana supervivencia libre de progresión (m)	7	6-10	4,7 (3,4-5,5)	5,5	5,3
Mediana*** supervivencia (m) ..	13	10	10,8 (9,3-12,8)	7,6	10,8

* Performance status: se pone entre paréntesis en cada estudio la escala utilizada. ** Mediana del performance status e intervalo entre paréntesis. *** Se considera la mediana de supervivencia desde el inicio de la terapia con OHP. **** Porcentaje de respuestas en la primera evaluación (ocho semanas del inicio). En los resultados del ensayo entre paréntesis se expresa el IC95% cuando se dispone del dato. m: meses.

Tabla 7. Resultados de algunos estudios en segunda línea con cronoterapia para la administración de OHP + 5FU + AF

Autor	Levi (14)	Brienza (14)	Bertheault-Cvitkovic (28)	Garufi (29)
Número de pacientes	42	57	37	25
Esquema	Esquema A	Esquema B	Esquema C	Esquema A o C
OHP (mg/m ²).....	25 × 5 d cada 3 sem.	25 × 4d cada 2 sem.	20-25 × 4d cada 2 sem.	
5FU (mg/m ²)	700 × 5 d cada 3 sem.	700 × 4d cada 2 sem.	700 × 4d cada 2 sem.	
AF (mg/m ²)	300 × 5 d cada 3 sem.	300 × 4d cada 2 sem.	300 × 4d cada 2 sem.	
Resultados: respuesta				
% respuestas objetivas	55	38	40	29
% estabilización enfermedad	40	—	51	50
Resultados: supervivencia				
Mediana supervivencia libre de progresión (m)	10	10	10,3	5,8
Mediana supervivencia (m)	13	13	16,9	12

m: meses.

Estos resultados sugieren que para pacientes que no presentan afectación extrahepática una buena técnica quirúrgica unida a un régimen quimioterápico puede hacer manejables metástasis previamente inoperables cambiando pronósticos previos negativos y prolongando de forma importante la supervivencia (31).

OXALIPLATINO EN OTRAS INDICACIONES

Oxaliplatino en cancer de ovario

El OHP ha mostrado eficacia como agente único en pacientes resistentes a otros platinos (34). En un estudio se ha utilizado en combinación con cisplatino en pacientes politratados anteriormente, entre otros con cisplatino con una respuesta objetiva del 40% (35). En este estudio OHP 130 mg/m² en dos horas y cisplatino dos horas después 100 mg/m² en dos horas eran administrados el día primero de cada ciclo, estando el paciente hospitalizado. Se realizaban ciclos cada semanas. La toxicidad limitante fue la neuropatía periférica sensorial, y se observó toxicidad hematológica 3-4 en el 35-40% de los ciclos (media de tres ciclos por paciente).

También se ha estudiado en 37 pacientes previamente tratados con cisplatino o carboplatino con cáncer de ovario avanzado la combinación de OHP 100-130 mg/m² y paclitaxel 135-175 mg/m² (i.v. tres horas) día primero con el paciente fuera del hospital cada tres a cuatro semanas; media de seis ciclos con una respuesta objetiva del 48% (IC95%: 31-66). Un 30% de los pacientes experimentaron neutropenia de grado 4 y un 16% neuropatía periférica de grado 3. La supervivencia fue de 25,2 meses (IC95%: 12-39) (36).

Otras indicaciones

Se han realizado también estudios de combinación con CPT-11 en 39 pacientes: fase I en cánceres digesti-

vos avanzados (colon, gástrico, pancreático, hepático, esófago) (37) con dosis de OHP 85-110 mg/m² en infusión de dos y una hora después CPT-11 150-250 mg/m² en treinta minutos i.v. cada tres semanas con dosis escaladas. La dosis recomendada para los estudios fase II fue de OHP 85 mg/m² e irinotecán 200 mg/m².

También se han realizado un estudio (38) en 22 pacientes con linfoma no Hodgkin refractario o recurrente con dosis de 100-130 mg/m² cada tres semanas, obteniéndose una respuesta objetiva del 40% (IC95%: 21-64) y una mediana de duración de respuesta de veintisiete meses (IC95%: 5-44).

Otras indicaciones en las cuales se han realizado o se están realizando estudios piloto incluyen: cáncer de mama y cáncer de pulmón macrocítico (34).

CONCLUSIONES

El oxaliplatino es un nuevo fármaco antineoplásico bien tolerado y un excelente candidato para la terapia de combinación. La neurotoxicidad característica del fármaco es la toxicidad limitante, es aguda y relacionada con la dosis, y generalmente es reversible al interrumpir el tratamiento y puede ser manejada satisfactoriamente en la práctica clínica (39).

Los estudios en primera línea de cáncer colorrectal avanzado aleatorizados que comparan la asociación OHP + 5FU/AF con 5FU/AF sólo han demostrado un aumento de las respuestas objetivas y una mejora de la supervivencia libre de progresión (18, 19). Esto demuestra el efecto sinérgico del OHP con el 5FU. Actualmente, en consecuencia, la combinación de 5FU/AF con OHP o CPT-11 se ha convertido en tratamiento de primera línea en cáncer colorectal avanzado.

Las futuras líneas de estudio en este medicamento consisten no sólo en explorar las nuevas indicaciones, sino en clarificar más su papel en el cáncer colorrectal

avanzado: estudiar cual es el régimen terapéutico óptimo y la combinación más efectiva con 5FU/AF, estudiar el papel que pueden desempeñar los nuevos inhibidores de la timidilato sintasa (capecitabina, raltitrexed, UFT) y qué otras combinaciones del oxaliplatino con otros agentes son activas en cáncer colorrectal avanzado (40).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cvitkovic E. A historical perspective on oxaliplatin: rethinking the role of platinum compounds and learning from near misses. *Semin Oncol* 1998; 25(Supl 5):1-3.
2. Rixe O, Ortuzar W, Alvarez M, et al. Oxaliplatin, tetraplatin, cisplatin and carboplatin: spectrum of activity in drug-resistant cell lines and the cell lines of the National Cancer Institutes anticancer drug screen panel. *Biochemical Pharmacol* 1996; 52:1855-65.
3. Raymond E, Faivre S, Wotnarowski JM, Chaney SG. Oxaliplatin: mechanism of action and antineoplastic activity. *Semin Oncol* 1998; 25(Supl 5):4-12.
4. Extra JM, Espie M, Calvo F, et al. Phase I study of oxaliplatin in patients with advanced cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 25:299-303.
5. Extra JM, Marty M, Brienza S, Misset JL. Pharmacokinetics and safety of oxaliplatin. *Semin Oncol* 1998; 25(Supl 5):13-22.
6. Brienza S, Vignoud J, Itzhaki M, et al. Oxaliplatin (L-OHP): global safety in 682 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995; 14:A513(abstract).
7. Matchover D, Díaz-Rubio E, De Gramont A, et al. Two consecutive phase II studies of oxaliplatin (L-OHP) for treatment of patients with advanced colorectal carcinoma who were resistant to previous treatment with fluoropyrimidines. *Ann Oncol* 1996;7:95-8.
8. Mathé G, Kidani Y, Triana K, et al. A phase I trial of trans-1-diaminocyclohexane oxalato-platinum (L-OHP). *Biomed Pharmacother* 1986;40:372-6.
9. Gamelin E, Allain P, Maillart P, et al. Long term pharmacokinetic behavior of platinum after cisplatin administration. *Cancer Chemother Pharmacol* 1995; 37:97-102.
10. Díaz Rubio E, Sastre J, Zaniboni A, Labianca R, et al. Oxaliplatin as single agent in previously untreated colorectal carcinoma patients. A phase II multicentric study. *Ann Oncol* 1998;9:105-8.
11. Becouarn Y, Ychou M, Ducreux M et al. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. *J. Clin Oncol* 1998; 16:2739-44.
12. Becouarn Y, Rougier P. Clinical efficacy of oxaliplatin monotherapy: phase II trials in advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998; 25(Supl 5):23-31.
13. Lévi F, Perpoint B, Garufi C, et al. Oxaliplatin activity against metastatic colorectal cancer. A phase II study of 5 day continuous venous infusion at circadian rhythm modulated rate. *Eur J Cancer* 1993; 29A:1280-4.
14. Lévi F, Misset JL, Brienza S, et al. A chronopharmacologic phase II clinical trial with 5-fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin using an ambulatory multi-channel programmable pump: high antitumor effectiveness against metastatic colorectal cancer. *Cancer* 1992;69:893-900.
15. Lévi F, Zidani R, Brienza S, Dogliotti L, Perpoint B, et al. A multicenter evaluation of intensified, ambulatory, chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin as initial treatment of patients with metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 1999;85:2532-40.
16. Lévi F, Zidani R, Vannentzel JM, Perpoint B, Focan C, Faggiuolo R, et al. Chronomodulated versus fixed-infusion-rate delivery of ambulatory chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid (leucovorin) in patients with colorectal cancer metastases: a randomized multi-institutional trial. *J Nat Cancer Inst* 1994; 86:1608-17.
17. Lévi F, Zidani R, Misset JL, et al. Randomized multicentre trial of chronotherapy with oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid in metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1997;350:681-6.
18. Giacchetti S, perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuolo R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Clin Oncol* 2000;18:136-47.
19. De Gramont A, Figier A, Seymour M, Homérin M, Le Bail N, Cassidy J, et al. A randomized trial of leucovorin and 5-fluorouracil with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *ASCO Proceedings* 1998. p. 985.
20. Figier A, Louvet C, Homérin M, Hmissi A, Seymour J, et al. Analysis of prognostic factor of overall survival (OS) in the randomized trial of bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil regimen (LV5FU2) with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer (ACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;abstr 918.
21. Bleiberg H, De Gramont A. Oxaliplatin plus 5-fluorouracil: clinical experience in patients with advanced colorectal cancer. *Semin Oncol* 1998;25(Supl 5):32-9.
22. De Gramont A, Tournigand C, Louvet C, André T, Molitor JL, Raymond E, et al. Oxaliplatin, acide folinique et 5-fluorouracile (folfox) en seconde ligne thérapeutique du cancer colorectal métastaté. *Rev Med Int* 1997;18:769-75.
23. Gerard B, Bleiberg H, Van Daele D, Gil Th, Hendlisz A, Di Leo A. Oxaliplatin combined to 5-fluorouracil and folinic acid: an effective therapy in patients with advanced colorectal cancer. *Anti-Cancer Drugs* 1998;9:301-5.
24. André T, Bensmaine MA, Louvet C, François E, Lucas V, Desseigne F, et al. Multicenter phase II study of bimonthly high dose leucovorin, fluorouracil infusion, and oxaliplatin for metastatic colorectal cancer resistant to the same leucovorin and fluorouracil regimen. *J Clin Oncol* 1999;17:3560-8.
25. Meyer V, Delva R, Gamelin E, Lamezee B, Maillant P, Danquechin-Dorval E, et al. Oxaliplatin and 5-fluorouracil synergism in advanced colorectal cancer patients. *Eur J Cancer* 1997; 31:167.
26. Maindrault-Goebel F, Louvet C, André T, Carola E, Lotz JP, Molitor JL, et al. Oxaliplatin added to the simplified bimonthly leucovorin and 5-fluorouracil

- regimen as second line therapy for metastatic colorectal cancer (FOLFOX6). *Eur J Cancer* 1999;9: 1338-42.
27. Brienza S, Lévi F, Valori VM, et al. Intensified (every 2 weeks) chronotherapy with 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin in previously treated patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:197.
 28. Bertheault-cvitkovic F, Jami A, Ithzaki M, Deprés Brummer P, Brienza S, et al. Biweekly intensified ambulatory chronomodulated chemotherapy with oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2950-8.
 29. Garufi C, Brienza S, Bensmaine MA, et al. Addition of oxaliplatin to chronomodulated, 5-fluorouracil and folinic acid for reversal or acquired chemoresistance in patients with advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:192.
 30. Brienza S, Bensmaine MA, Soulié P, Louvet C, Gamelin E, Francois E, et al. Oxaliplatin added to 5-fluorouracil-based therapy in the treatment of 5-FU-pretreated patients with advanced colorectal carcinoma: results from the european compassionate-use program. *Ann Oncol* 1999;10:1311-6.
 31. Bismuth H, Adam R. Reduction of nonresectable metastasis from colorectal cancer after oxaliplatin chemotherapy. *Semin Oncol* 1998;25(Supl 5):406.
 32. De Gramont A, Vignoud J, Tournigand C, et al. Oxaliplatin with high-dose leucovorin and 5-fluorouracil 48-hour continuous infusion in pretreated metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:214-9.
 33. Bismuth H, Adam R, Lévi F, Farabós C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-22.
 34. Cvitkovic E. Ongoing and unsaid on oxaliplatin: the hope. *Br J Cancer* 1998;77(Supl 4): 8-11.
 35. Soulié P, Bensmaine A, Garrino C, Chollet P, Brain E, Fereres M, Jasmin C, et al. Oxaliplatin/cisplatin combination in heavily pretreated ovarian cancer. *Eur J Cancer* 1997;33:1400-6.
 36. Faivre S, Lalla S, Cvitkovic E, Bourdon O, Hauteville D, Dourte LM, et al. Oxaliplatin and paclitaxel combination in patients with platinum-pretreated ovarian carcinoma: an investigator-originated compassionate-use experience. *Ann Oncol* 1999;10: 1125-8.
 37. Wasserman E, Cuvier C, Lokiec F, Goldwasser F, Kalla S, Mery-Mignard D, et al. Combination of oxaliplatin plus irinotecan in patients with gastrointestinal tumors: results of two independent phase I studies with pharmacokinetics. *J Clin Oncol* 1999;17: 1751-9.
 38. Soulié P, Cvitkovic E, Misset JL. Preliminary results on the activity of oxaliplatin in refractory/recurrent non-Hodgkin's lymphoma patients. *Ann Oncol* 1999;10:351-4.
 39. Bleiberg H (b). Oxaliplatin: a new reality in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998;77(Supl 4):1-3.
 40. Ducreux M, Louvet C, Bekradda M, Cvitkovic E. Oxaliplatin for the treatment of advanced colorectal cancer: future directions. *Semin Oncol* 1998;25(Supl 5): 47-53.