

Revisión del tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico

R. Díez-Fernández, P. Salinas Hernández¹, C. Girón-Duch

Servicios de Farmacia y ¹Oncología. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

Resumen

Objetivo: Mostrar y discutir los resultados de los ensayos clínicos publicados sobre el tratamiento quimioterápico del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con el fin de esclarecer y definir las líneas de tratamiento.

Método: Se realizó una búsqueda en la base de datos biomédica y farmacéutica EMBASE (enero de 1998-enero de 2006) de ensayos clínicos en fases II y III o metanálisis que estudiaban el tratamiento quimioterápico del CCRm.

Resultados: El papel preponderante que ha mantenido el 5-fluorouracilo en los últimos 40 años se mantiene, y su modulación con la adición de ácido folínico o mediante su administración en perfusiones más prolongadas ha conseguido aumentar ligeramente la supervivencia de estos pacientes y mejorar el perfil de toxicidad del fármaco. El desarrollo del irinotecán primero y posteriormente del oxaliplatino ha logrado extender en unos meses la supervivencia cuando se combinan en esquemas con 5-fluorouracilo y folínico. Todos los pacientes debieran tener garantizada la disponibilidad de ambos fármacos durante el transcurso de su enfermedad ya que ello incrementa su supervivencia. El raltitrexed no consigue mejorar la supervivencia y, además, disminuye la calidad de vida de estos pacientes por lo que su uso queda relegado a ensayos clínicos.

El bevacizumab, en combinación con los esquemas clásicos de quimioterapia, consigue supervivencias ligeramente superiores. Los resultados de los estudios del cetuximab no son tan contundentes y su uso debería quedar relegado a pacientes en recaída tras el uso de irinotecán y sin otras alternativas de tratamiento.

Conclusiones: Los nuevos fármacos contra el cáncer colorrectal metastásico abren nuevas líneas de tratamiento que permiten conseguir supervivencias cada vez mejores. Sin embargo, los esquemas óptimos, así como el orden de administración no han sido completamente definidos todavía.

Palabras clave: Cáncer colorrectal. Metástasis neoplásica. Fluorouracilo. Capecitabina. Irinotecán. Oxaliplatino. Raltitrexed. Cetuximab. Bevacizumab.

Summary

Objective: To report and discuss the results of clinical trials published concerning chemotherapy for metastatic colorectal cancer in order to elucidate and define treatment guidelines.

Method: The biomedical and pharmaceutical database EMBASE was searched for phase-II and -III clinical trials or meta-analysis that examined chemotherapy for mCRC (January 1998 - January 2006).

Results: 5-fluorouracil still maintains its preponderant role after 40 years, and its modulation by adding folinic acid or administering it in more prolonged infusions has managed to slightly increase survival in these patients, as well as to improve the drug's toxicity profile. The development of irinotecan first, and then oxaliplatin has lengthened survival by a few months when in combination with 5-fluorouracil and folinic acid-based regimens. All patients should have access to these two drugs guaranteed during the course of the disease, as it will increase survival. Raltitrexed fails to improve survival, and also diminishes quality of life in these patients; hence its use has been relegated to clinical trials.

Bevacizumab, combined with classic chemotherapy regimens, attains slightly longer survivals. Results from studies with cetuximab are not that conclusive, and its use should be restricted to patients with relapsing disease after irinotecan and no other treatment options left.

Conclusions: New drugs for metastatic colorectal cancer open up new therapy lines allowing increasingly improved survival. However, optimal schemes, as well as their order of administration, have yet to be fully devised.

Key words: Colorectal cancer. Neoplastic metastasis. Fluorouracil. Capecitabine. Irinotecan. Oxaliplatin. Raltitrexed. Cetuximab. Bevacizumab.

Díez-Fernández R, Salinas Hernández P, Girón-Duch C. Revisión del tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastásico. *Farm Hosp* 2006; 30: 359-369.

Recibido: 04-04-2006

Aceptado: 29-10-2006

Correspondencia: Raúl Díez-Fernández. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Getafe. Ctra. de Toledo, km 12,500. 28905 Getafe (Madrid). Tel/Fax: 916 839 737. e-mail: rdiez.hugf@salud.madrid.org

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa un puesto destacado entre las principales causas de muerte en España¹. Se estima que, en nuestro país, el número de casos nuevos por año se sitúa alrededor de 21.000 casos y que el número de defunciones relacionadas con el tumor es de 11.900 al año². La alta tasa de mortalidad es debida a que, aproximadamente, de un 30 a un 40% de los pacientes diagnosticados con CCR acaba desarrollando metástasis en el transcurso de la enfermedad.

Las tasas de supervivencia a los 5 años se relacionan principalmente con el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico. De este modo, los pacientes en estadio I tienen una tasa de supervivencia a los cinco años superior al 90%, pero esta baja a menos del 10% en el caso de enfermedad metastásica³.

En la bibliografía se pueden localizar multitud de revisiones sobre el cáncer colorrectal metastásico (CCRM), pero la reciente entrada de los anticuerpos monoclonales en terapia y el elevado número de esquemas de quimioterapia que ya existían, hace necesaria una nueva revisión de los protocolos de tratamiento en el CCRM que definan y consensúen el lugar que ocupa cada fármaco en las diferentes líneas de tratamiento.

Igualmente, el sistema sanitario mayoritario de nuestro país, basado en la atención sanitaria universal y financiada a través de los impuestos, diferente de los seguros privados existentes en otros países, exige un análisis más global del impacto económico de estos fármacos en el tratamiento de una patología con tan alta incidencia.

La presente revisión pretende discutir y aclarar ambos aspectos, definiendo las alternativas terapéuticas en el

CCRM y prediciendo su posible repercusión económica en nuestro país.

MÉTODO

Se realizó una búsqueda en la base de datos biomédica y farmacéutica EMBASE (*Excerpta Medica database*) de los términos *colon cancer*, limitado a *drug therapy*, y *clinical trial* o *meta analysis* en el periodo desde 1998 hasta 2006 (sólo disponible hasta enero) y se seleccionaron sólo aquellos ensayos clínicos en fases II y III o metanálisis que estudiaban el tratamiento quimioterapéutico del CCRM. No se tuvieron en cuenta, por lo tanto, tratamientos de radioterapia o cirugía. Se valoraron especialmente aquellos ensayos que incluían datos de supervivencia entre sus resultados y aquellos cuyo objetivo era comparar entre varias alternativas de tratamiento.

RESULTADOS

Fluoropirimidinas (Tabla I)

El 5-FU en bolo por sí solo muestra una actividad escasa en el cáncer de colon, no así en el de recto, por lo que se han desarrollado diversas estrategias encaminadas a aumentar su actividad. Debido a su rápido metabolismo en compuestos inactivos, la primera estrategia consiste en prolongar el tiempo de infusión. Un metanálisis⁴ realizado sobre seis ensayos que agrupaban un total de 1.219 pacientes mostró un incremento en la tasa de respuesta

Tabla I. Ensayos clínicos basados en fluoropirimidinas en el tratamiento del cáncer de colon metastásico

	Ramas	N	Línea tto.	TR (%)	THP (meses)	SGM (meses)	Superv. 1 año (%)
Metanálisis							
Metaanalysis group in cancer, 1998 ⁴	5-FU IC	607	ND	22*	7,1	12,1*	ND
	5-FU bolo	612	ND	14	6,7	11,3	ND
Piedbois et al., 2003 ⁵	5-FU	1.224	ND	12*	ND	ND	43*
	5-FU/LV	1.527	ND	23	ND	ND	48
Metaanalysis group in cancer, 2004 ⁶	5-FU	1.390	1 ^a	11*	ND	10,5*	37
	5-FU/LV	1.948	1 ^a	21	ND	11,7	47
Ensayos fase III							
Van Cutsem et al., 2001 Fase III ⁷	Capecitabina	301	ND	18,9	5,2	13,2	ND
	5-FU/LV	301	ND	15,0	4,7	12,1	ND
Hoff et al., 2001 Fase III ⁸	Capecitabina	302	1 ^a	24,8*	4,3	12,5	ND
	5-FU/LV	303	1 ^a	15,5	4,7	13,3	ND
Douillard et al., 2002 Fase III ⁹	UFT	409	1 ^a	11,7	3,5	12,4	
	5-FU/LV	407	1 ^a	14,5	3,8	13,4	

*Estadísticamente significativo; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; IC: infusión continua; N: número de pacientes; TR: tasa de respuesta; THP: tiempo hasta progresión; SGM: mediana de supervivencia global; ND: no aparece el dato.

para el tratamiento en infusión (22 vs. 14%, $p = 0,0002$), aunque el incremento que se consigue en la supervivencia global es pequeño (12,1 vs. 11,3 meses, $p = 0,04$). En cuanto a la toxicidad, el 5-FU en infusión continua se asoció a mayor incidencia de eritrodismesia palmo-plantar (34 vs. 13%, $p < 0,001$) mientras que el 5-FU en bolo produjo toxicidad hematológica de grado 3 y 4 con mayor frecuencia (31 vs. 13%, $p < 0,001$).

La segunda estrategia ha sido la adición de leucovorin (LV, ácido folínico), el cual aumenta la actividad del 5-FU mediante la estabilización del complejo formado entre este fármaco y la TS, con lo que se potencia la inhibición de la enzima. Un metanálisis⁵ (2.751 pacientes) de 18 ensayos clínicos que comparaban el 5-FU/LV frente al 5-FU solo, demostró un aumento en la tasa de respuesta (23 vs. 12%, $p < 0,0001$) y una pequeña aunque estadísticamente significativa mejoría en la supervivencia al año (48 vs. 43%, $p = 0,003$). Los datos obtenidos se corroboraron en otro metanálisis⁶ posterior (3.338 pacientes de 19 ensayos clínicos) que demostró también ese aumento en la tasa de respuesta (21 vs. 11%, $p < 0,0001$) y un pequeño beneficio en la supervivencia global (11,7 vs. 10,5 meses, $p = 0,004$).

La capecitabina es un profármaco administrado por vía oral que se transforma en el organismo mediante una serie de enzimas, que se encuentran en mayor proporción en las células tumorales, potenciándose así la selectividad de este fármaco. En los primeros estudios^{7,8}, la capecitabina demostró ser activa en el CCRm con la ventaja del modo de administración. Estudios comparativos con 5-FU/LV han mostrado una tasa de supervivencia similar con un diferente perfil toxicológico; la eritrodismesia palmo-plantar fue más frecuente en los pacientes tratados con capecitabina, pero la estomatitis y la neutropenia lo fue en aquellos tratados con 5-FU/LV.

El tegafur es el otro profármaco comercializado en nuestro país, entre otras indicaciones, para el CCRm. Se administra por vía oral y se transforma a nivel del hígado, por el sistema citocromo P450, en 5-FU. Las tasas de res-

puesta y la mediana de supervivencia fueron similares cuando se comparó con 5-FU/LV en bolo⁹.

Irinotecán (Tabla II)

Varios ensayos clínicos en fase III han demostrado la actividad del irinotecán en pacientes que no habían respondido al 5-FU o cuya enfermedad había progresado tras el tratamiento con 5-FU. El primero de ellos¹⁰ (267 pacientes), consiguió aumentar la mediana de supervivencia en alrededor de dos meses (10,8 vs. 8,5, $p = 0,06$) cuando se comparó el irinotecán solo frente al 5-FU en infusión continua. El segundo¹¹ (279 pacientes) comparó el irinotecán frente a solo cuidados de soporte y, además de mostrar un aumento en la supervivencia a un año (36,2% vs. 13,8%, $p = 0,0001$), demostró mejorar la calidad de vida en estos pacientes, entendida como supervivencia libre de dolor, la pérdida de peso no superior al 5% y el no deterioro en el estado general.

La utilización del irinotecán en combinación con 5-FU en primera línea del CCRm quedó demostrada con la publicación del ensayo dirigido por Saltz¹². Un total de 683 pacientes fueron asignados a diferentes grupos de tratamiento: IFL, 5-FU/LV e irinotecán solo. Todos los parámetros medidos resultaron estadísticamente significativos, a favor del grupo tratado con IFL. La mediana de supervivencia alcanzada fue de 14,8 meses para los pacientes tratados con IFL frente a 12,6 meses en aquellos tratados con 5-FU/LV ($p = 0,04$).

Cuando se estudiaron regímenes de tratamiento conteniendo irinotecán^{13,14}, pero en los que el 5-FU/LV se administraba como perfusión en vez de en bolo, las supervivencias conseguidas fueron aún mejores. La tasa de respuesta y el tiempo hasta progresión fueron estadísticamente superiores en los grupos de tratamiento que incluían irinotecán. En uno de los ensayos¹⁴, el aumento en la supervivencia, sin embargo, no fue estadísticamente significativo.

Tabla II. Ensayos clínicos basados en irinotecán en el tratamiento del cáncer de colon metastásico

	Ramas	N	TR (%)	THP (meses)	SGM (meses)	Superv. 1 año (%)
1ª línea de tratamiento						
Douillard et al., 2000 ¹³	CPT/5-FU/LV IC	199	49*	6,7*	17,4*	ND
	5-FU/LV IC	188	31	4,4	14,1	ND
Saltz et al., 2000 ¹²	SALTZ (IFL)	231	39*	7,0*	14,8*	ND
	5-FU/LV	226	21	4,3	12,6	ND
Kohne et al., 2005 ¹⁴	CPT/5-FU/LV IC	214	62,2*	8,5*	20,1	75,4
	5-FU/LV IC	216	34,4	6,4	16,9	66,4
2ª línea de tratamiento						
Rougier et al., 1998 ¹⁰	Irinotecán	133	ND	4,2*	10,8	45*
	5-FU IC	134	ND	2,9	8,5	32
Cunningham et al., 1998 ¹¹	Irinotecán	189	ND	ND	ND	36,1*
	MTS	90	ND	ND	ND	13,8

*Estadísticamente significativo; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; IC: infusión continua; N: número de pacientes; TR: tasa de respuesta; THP: tiempo hasta progresión; SGM: mediana de supervivencia global; ND: no aparece el dato; MTS: mejor terapia de soporte.

En todos los ensayos clínicos, el principal efecto adverso del irinotecán fue la diarrea, pero esta es fácilmente controlable con atropina y/o loperamida, según sea aguda o retardada.

Oxaliplatino (Tabla III)

La adición del oxaliplatino al 5-FU/LV en infusión, el denominado esquema FOLFOX4¹⁵, en primera línea de tratamiento, demostró un aumento en la tasa de respuesta en la supervivencia libre de enfermedad y en la supervivencia global aunque, en este último caso, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Un estudio¹⁶ enfocado en pacientes con CCRm cuya enfermedad había progresado tras el tratamiento con IFL demostró que el FOLFOX4 conseguía una mayor tasa de respuesta y un mayor tiempo hasta la progresión, así como una disminución en los síntomas relacionados con el tumor, frente al tratamiento con 5-FU/LV y el oxaliplatino solo, lo que condujo a su autorización como segunda línea tras regímenes conteniendo irinotecán y 5-FU/LV. Los datos de seguridad finales del estudio¹⁷ destacaron la neuropatía sensorial en los brazos que incluían oxaliplatino y una mayor incidencia de neutropenias en el brazo tratado con FOLFOX.

Esclarecer cuál de los dos fármacos, oxaliplatino o irinotecán, debiera ser empleado como primera línea ha sido intentado en varios ensayos. Uno de ellos¹⁸ comparó los esquemas IFL, FOLFOX e IROX (irinotecán y oxali-

platino) en 795 pacientes. El tiempo medio hasta progresión, la tasa de respuesta y el tiempo de supervivencia fueron estadísticamente superiores en aquellos que recibieron FOLFOX. Un 60% de los pacientes tratados con FOLFOX recibió una segunda línea de irinotecán y un 24% de los tratados con IFL recibió segunda línea de oxaliplatino. Otros estudios, en cambio, sugieren que la eficacia de ambos fármacos es similar. Así, un estudio italiano¹⁹ con 336 pacientes comparó FOLFOX4 frente a FOLFIRI en pacientes no tratados previamente, consiguiendo similares tasas de respuesta, tiempo libre de enfermedad y supervivencia global, siendo la única diferencia su perfil de toxicidad.

Otro estudio²⁰ se ha atrevido a intentar establecer la secuencia de tratamiento más idónea. Para ello, se trató a un total de 220 pacientes con el esquema FOLFOX6 o el FOLFIRI y, cuando progresaban, se trataban con el otro esquema. Tanto la tasa de respuesta como la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad fueron similares en ambas ramas.

La combinación de oxaliplatino con capecitabina en varias dosificaciones²¹⁻²⁴ (esquemas XELOX) ha demostrado también su efectividad en el CCRm según varios estudios. Cuando se ha comparado frente a esquemas que contenían 5-FU/LV y oxaliplatino los resultados obtenidos, en cuanto a efectividad, son similares. El perfil toxicológico es también similar excepto por una mayor tasa del "síndrome pie-mano" en los pacientes tratados con capecitabina.

Tabla III. Ensayos clínicos basados en el oxaliplatino en el tratamiento del cáncer de colon metastásico

	Ramas	N	TR (%)	THP (meses)	SGM (meses)	Superv. 1 año (%)
1ª línea de tratamiento						
<i>Ensayos fase II</i>						
Cassidy et al., 2004 ²¹	XELOX	96	55	7,7	19,5	ND
Scheithauer et al., 2003 ²²	XELOX (dosis bajas de capecitabina)	45	42,2	6,0*	ND	ND
	XELOX (dosis altas de capecitabina)	44	54,5	10,5	ND	ND
Zeuli et al., 2003 ²³	Oxaliplatino + capecitabina	43	44	ND	20,0	ND
Shields et al., 2004 ²⁴	XELOX	35	37,1	6,9	ND	ND
<i>Ensayos fase III</i>						
de Gramont et al., 2000 ¹⁵	FOLFOX4	210	50,7	9,0*	16,2	69
	5-FU/LV IC	210	22,3	6,2	14,7	61
Golberg et al., 2004 ¹⁸	FOLFOX4	267	45*	8,7*	19,5*	ND
	IFL	264	31	6,9	15	ND
	IROX	264	35	6,5	17,4	ND
Colucci et al., 2005 ¹⁹	FOLFIRI	164	31	7	14	ND
	FOLFOX4	172	34	7	15	ND
Tournigand et al., 2004 ²⁰	FOLFIRI+FOLFOX6	109	56/4	8,5/2,5	21,5	ND
	FOLFOX6+FOLFIRI	111	54/15	8,0/4,2	20,6	ND
2ª línea de tratamiento						
<i>Ensayo fase III</i>						
Rothenberg et al., 2003 ¹⁶	5-FU/LV	151	0*	2,7*	ND	ND
	FOLFOX4	152	9,9	4,6	ND	ND

*Estadísticamente significativo; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; N: número de pacientes; TR: tasa de respuesta; THP: tiempo hasta progresión; SGM: mediana de supervivencia global; ND: no aparece el dato.

Finalmente, un metanálisis²⁵ que analizaba los resultados de siete ensayos clínicos en fase III en el CCRm concluyó que la supervivencia global se correlaciona significativamente con el porcentaje de pacientes que llega a recibir los tres fármacos (5-FU, irinotecán y oxaliplatino) en el curso de la enfermedad pero no con el porcentaje de pacientes que reciben una segunda línea de tratamiento. Estos resultados demuestran que los tres fármacos debieran estar disponibles para todos los pacientes con CCRm, que no tengan contraindicación, con el fin de mejorar la supervivencia global de estos pacientes. Los autores sugieren, además, que el empleo de protocolos de combinación en la primera línea aumenta la mediana de supervivencia en 3,5 meses frente a la monoterapia.

Raltitrexed (Tabla IV)

Una reciente revisión realizada por el *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*²⁶ del Reino Unido no recomienda su empleo en el tratamiento del CCRm, excepto como parte de un ensayo clínico, debido a que no mejoró la supervivencia global ni el tiempo libre de enfermedad en un estudio²⁷ con 905 pacientes en que se comparó el raltitrexed a diferentes protocolos de administración de 5-FU/LV. En este mismo estudio, se asoció significativamente a una menor calidad de vida y una mayor toxicidad frente al tratamiento con 5-FU/LV.

Anticuerpos monoclonales

Cetuximab (Tabla V)

El cetuximab supone un cambio en la estrategia terapéutica, no sólo del cáncer de colon, sino del cáncer en general, por tratarse de una terapia más dirigida a la célula malignizada, evitándose así algunos de los efectos indeseables asociados al efecto indiscriminado de la quimioterapia convencional. Sin embargo, los anticuerpos monoclonales no se encuentran exentos de toxicidad, como es la aparición de *rash* acneiforme en un elevado porcentaje de pacientes tratados con cetuximab.

El cetuximab está indicado en combinación con irinotecán en el tratamiento de pacientes con CCRm que expresen el receptor para el EGFR y que hayan fracasado tras un tratamiento que incluyera irinotecán. La FDA extiende su uso como agente único en pacientes intolerantes al irinotecán.

Varios estudios en fase II han demostrado la utilidad del cetuximab en revertir la respuesta en pacientes refractarios al irinotecán, tanto cuando se administraba solo²⁸ como cuando se combinaba con el irinotecán²⁹.

En el estudio³⁰ que llevó a su aprobación, se comparó el cetuximab solo frente al cetuximab combinado con irinotecán en 329 pacientes EGFR-positivos con CCRm refractario al irinotecán. El empleo de ambos fármacos en este estudio se asoció significativamente a una tasa de respuesta superior y a un mayor tiempo hasta la progresión que el empleo de cetuximab en monoterapia. La supervivencia global también fue superior pero sin alcan-

Tabla IV. Ensayos clínicos de raltitrexed en el tratamiento del cáncer de colon metastásico

	Ramas	N	TR (%)	THP (meses)	SGM (meses)	Superv. 1 año (%)
1ª línea de tratamiento						
<i>Ensayo fase III</i>						
Maughan et al., 2002 ²⁷	Régimen de Gramont	303	23	ND	9,8	37
	Régimen Lokich	301	25	ND	10	40
	Raltitrexed	301	18	ND	8,9	37

*Estadísticamente significativo; N: número de pacientes; TR: tasa de respuesta; THP: tiempo hasta progresión; SGM: mediana de supervivencia global; ND: no aparece el dato.

Tabla V. Ensayos clínicos basados en cetuximab en el tratamiento del cáncer de colon metastásico

	Ramas	N	TR (%)	THP (meses)	SGM (meses)	Superv. 1 año (%)
2ª línea de tratamiento						
<i>Ensayos fase II</i>						
Saltz et al., 2001 ²⁹	Cetuximab + irinotecán	121	17	84 días	ND	ND
	Cetuximab	57	9	1,4	6,4	ND
<i>Ensayo fase III</i>						
Cunningham et al., 2004 ³⁰	Cetuximab	111	10,8*	1,5*	6,9	ND
	Cetuximab + irinotecán	218	22,9	4,1	8,6	ND

*Estadísticamente significativo; N: número de pacientes; TR: tasa de respuesta; THP: tiempo hasta progresión; SGM: mediana de supervivencia global; ND: no aparece el dato.

zar significación estadística (8,6 vs. 6,9 meses, $p = 0,48$). El 80% de los pacientes desarrolló *rash* acneiforme en ambos grupos de tratamiento, pero sólo tuvo toxicidad cutánea de grado 3 ó 4 el 5,2% de los pacientes en monoterapia y el 9,4% de los tratados con terapia combinada.

Aunque los primeros estudios con cetuximab se restringieron a pacientes EGFR-positivos, y así queda reflejado en su indicación aprobada, la publicación^{31,32} de varios casos de pacientes con tumores EGFR-negativos que respondieron al tratamiento con cetuximab y la detección de metástasis EGFR positivas en pacientes con tumores primarios EGFR-negativos, y viceversa, plantean el dilema de qué hacer con los tumores que no expresen el receptor EGFR o de si este se trata de un criterio de tratamiento adecuado.

Bevacizumab (Tabla VI)

El bevacizumab es el segundo anticuerpo monoclonal disponible en el tratamiento del CCRm. La indicación autorizada en nuestro país es en combinación con el 5-FU/LV por vía intravenosa o con el irinotecán/5-FU/LV intravenosos para el tratamiento en primera línea de pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto.

Los estudios realizados con bevacizumab pretenden aclarar su papel en combinación con los otros tratamientos disponibles en el CCRm: 5-FU/LV, irinotecán y oxaliplatino.

El primer ensayo en fase II³³ definió la dosis para ensayos posteriores. En él se comparó dos dosis de bevacizu-

mab, 10 y 5 mg/kg administradas con 5-FU/LV frente a 5-FU/LV solo, viéndose una menor supervivencia en el brazo sin bevacizumab (13,8 meses), seguido por el de dosis altas (16,1 meses) y el de dosis bajas (21,5 meses). La tasa de respuesta y el tiempo libre de enfermedad también fueron superiores en el brazo con dosis bajas de bevacizumab.

En un segundo ensayo en fase II, la adición de bevacizumab al 5-FU/LV³⁴ resultó en mayor supervivencia, pero sin que esta fuera estadísticamente significativa. Sólo el tiempo libre de enfermedad alcanzó significación estadística (9,2 vs. 5,5 meses, $p = 0,0002$). Hay que tener en cuenta que los pacientes incluidos en el ensayo debían cumplir alguno de estos criterios: ser mayores de 65 años, un ECOG de 1 ó 2, albúmina ≤ 3 g/dL o irradiación abdominal/pélvica previa y, por lo tanto, no candidatos a irinotecán.

El beneficio obtenido con la adición de bevacizumab a los tratamientos conteniendo irinotecán ha quedado también establecido en un estudio³⁵ con 813 pacientes no tratados previamente. En este estudio se comparó el esquema IFL + bevacizumab frente a IFL. Tanto la mediana de supervivencia (20,3 vs. 15,6 meses, $p < 0,001$), como la supervivencia libre de enfermedad (10,6 vs. 6,2 meses, $p < 0,001$) y las tasas de respuesta (44,8 vs. 34,8%, $p = 0,001$) favorecían claramente a la rama que contenía bevacizumab. Hay que destacar que el subgrupo de pacientes que llegó a recibir una segunda línea de tratamiento con regímenes que contenían oxaliplatino obtuvo supervivencias globales de 25,1 y 22,2 meses respectivamente. En cuanto al perfil de efectos adversos, sólo destacó un aumento de la incidencia de hipertensión de grado 3 en el grupo conteniendo bevacizumab.

Tabla VI. Ensayos clínicos de basados en bevacizumab en el tratamiento del cáncer de colon metastásico

	Ramas	N	TR (%)	THP (meses)	SGM (meses)	Superv. 1 año (%)
1ª línea de tratamiento						
<i>Ensayos fase II</i>						
Kabbinavar et al., 2003 ³³	Bevacizumab/5-FU/LV	33	24	7,2	16,1	ND
	Bevacizumab/5-FU/LV	35	40	9,0	21,5	ND
	5-FU/LV	36	32	5,2	13,8	ND
Kabbinavar et al., 2005 ³⁴	Bevacizumab/5-FU/LV	104	26,0	9,2*	16,6	ND
	5-FU/LV	105	15,2	5,5	12,9	ND
<i>Ensayos fase III</i>						
Hurwitz et al., 2004 ³⁵	Bevacizumab/IFL	402	44,8*	10,6*	20,3*	ND
	IFL	411	34,8	6,2	15,6	ND
Hurwitz et al., 2005 ³⁶	Bevacizumab/5-FU/LV	110	40	8,8	18,3	ND
	IFL	100	37	6,8	15,1	ND
Kabbinavar et al., 2005 ³⁷	Bevacizumab/5-FU/LV	249	34,1*	8,8*	17,9*	ND
	IFL o 5-FU/LV	241	24,5	5,6	14,6	ND
2ª línea de tratamiento						
<i>Ensayo fase III</i>						
Giantonio et al., 2005 ³⁸	BEV ^a + FOLFOX4	290	ND	7,4*	12,5*	ND
	FOLFOX4	289	ND	5,5	10,7	ND
	Bevacizumab ^a	243	ND	3,5	10,2	ND

*Estadísticamente significativo; ^aDosis altas de 10 mg/m²; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; N: número de pacientes; TR: tasa de respuesta; THP: tiempo hasta progresión; SGM: mediana de supervivencia global; ND: no aparece el dato.

zumab, mientras que el resto de efectos vistos en los ensayos en fase I y II, tales como hemorragia, tromboembolismo o proteinuria, no mostraron una diferencia destacable entre los grupos de tratamiento. Un 1,5% de los pacientes tratados con bevacizumab tuvo perforación intestinal. En otro estudio³⁶ que se realizó sobre los pacientes incluidos en la rama tratada con 5-FU/LV/bevacizumab, los parámetros de respuesta y supervivencia fueron favorables en estos pacientes frente a aquellos pacientes tratados con IFL aunque ninguno alcanzó significación estadística.

Finalmente, un metanálisis³⁷ de los tres estudios previos comparó los grupos en que se trató sólo con 5-FU/LV con aquellos que incluían bevacizumab además del 5-FU/LV y demostró que la adición de bevacizumab al 5-FU/LV proporciona un beneficio clínico estadísticamente significativo en pacientes con CCRm no tratados previamente. La supervivencia ganada era de 3,3 meses.

Hay varios estudios en marcha que estudian el bevacizumab cuando se administra junto con otros esquemas de quimioterapia como FOLFOX o FOLFIRI. Recientemente se han dado a conocer los resultados de un estudio³⁸ con 822 pacientes que comparaba el FOLFOX4 frente a bevacizumab solo y frente a la administración conjunta de ambos en pacientes con CCRm previamente tratados. Hay que destacar que el bevacizumab se administró a dosis altas de 10 mg/kg. Los resultados fueron favorables a la combinación que alcanzó supervivencias globales de 12,5 meses frente a los 10,7 meses del FOLFOX4 ($p = 0,0024$) y los 10,2 meses del bevacizumab solo.

DISCUSIÓN

El lugar destacado que ha ocupado el 5-fluorouracilo (5-FU) durante los últimos 40 años no ha sido hasta ahora desbancado, ni siquiera con la aparición de nuevos fármacos que, por el contrario, han pasado a formar parte de esquemas de tratamiento conteniendo 5-FU.

Su modulación (Tabla I), tanto en los tiempos de infusión como en la adición de fármacos coadyuvantes, ha logrado mejorar ligeramente la esperanza de vida de los pacientes. El metanálisis⁴ realizado por un grupo francés a finales de los noventa demostró un incremento estadísticamente significativo aunque modesto en la supervivencia global cuando el 5-FU se administraba en infusión continua en vez de bolo (régimen Mayo). Otra ventaja observada en el metanálisis es el cambio a un perfil toxicológico más favorable, con menor incidencia de mielosupresión aunque mayor frecuencia del síndrome “pie-mano”. Los dos metanálisis^{5,6} que estudiaron el efecto de la adición de leucovorin mediante “intención de tratar” demostraron un ligero incremento en las supervivencias con la adición. Esta también se asoció a mayor diarrea, estomatitis y toxicidad hematológica. Los resultados de estos metanálisis condujeron a que en todos los esquemas de quimioterapia con 5-FU para el CCRm, este deba administrarse en perfusión y junto con leucovorin.

Los esquemas basados en la combinación 5-FU y LV han sido utilizados como tratamiento único en primera línea en el tratamiento del CCRm hasta la aparición del irinotecán y el oxaliplatino. Hoy en día, su uso como terapia única en el tumor metastásico, no así en adyuvancia, queda relegado a pacientes que tengan contraindicados los otros fármacos.

El tegafur y la capecitabina son también alternativas válidas como se ha visto en los estudios⁷⁻⁹, con mayor conveniencia para el paciente por su administración oral, pero limitadas por su elevado coste, especialmente el de esta última, en comparación con el 5-FU/LV.

El desarrollo de nuevas moléculas ha permitido elaborar esquemas, tales como el FOLFOX o el FOLFIRI (Tabla VII), que han conseguido extender sustancialmente la esperanza de vida en los pacientes diagnosticados con CCRm y hoy en día todos los pacientes diagnosticados de CCRm, que no tengan contraindicaciones, debieran ser tratados con esquemas que contengan irinotecán u oxaliplatino.

El irinotecán empleado (Tabla II) en primera línea aumenta la supervivencia global de los pacientes en varios meses. Los tiempos de supervivencia cuando se empleaba en primera línea fueron mejores en el ensayo dirigido por Kohne¹⁴ que en los otros dos ensayos^{12,13} ya que cuando se realizó el estudio de Kohne se encontraba disponible en Europa el oxaliplatino para ser usado en segundas y terceras líneas de tratamiento en los pacientes que habían sido tratados con irinotecán. El ensayo de Saltz¹² obtiene los peores resultados, quizás asociado a que el 5-FU se administró en bolo y no en infusión continua.

El primer estudio, dirigido por Gramont y cols., realizado con oxaliplatino¹⁵ (Tabla III) no consiguió demostrar una diferencia estadísticamente significativa en beneficios de supervivencia, por lo que, en un primer momento, el oxaliplatino no fue autorizado para el tratamiento en primera línea del CCRm en Estados Unidos, aunque sí lo fue en Europa. Fue el estudio de Rothenberg y cols.¹⁶ el que demostró significación estadística y llevó a la aprobación por parte de la FDA del esquema FOLFOX en segunda línea. Sin embargo, sólo se alcanzó esa significación estadística en la tasa de respuesta, objetivo primario del estudio, y en el tiempo hasta progresión, pero no en la supervivencia global.

Por esta razón, el oxaliplatino se emplea en primera línea en Europa y en segunda en Estados Unidos.

El estudio de Tournigand y cols.²⁰ consiguió los mejores resultados de supervivencia cuando se trató a los pacientes con FOLFOX6, seguido de FOLFIRI cuando recaían, o viceversa, y demostró que la supervivencia global era independiente de la secuencia en que se administran ambos esquemas de tratamiento. Pero, como los propios autores comentan, quedaba pendiente por elucidar cuál de los dos es el esquema más apropiado en primera línea ya que un 30% de los pacientes no llegó a recibir una segunda línea de tratamiento y el FOLFIRI mostró además baja eficacia en segunda línea. Los autores consideran también la

alta tasa de neurotoxicidad asociada al oxaliplatino como un factor a tener en cuenta a la hora de seleccionar qué esquema administrar primero (Tabla VII).

El metanálisis realizado por Grothey y cols.²⁵ sobre siete ensayos clínicos en fase III^{12-15,18,20,39} tampoco aclaró la secuencia pero sí concluyó que las mejores tasas de supervivencia se obtienen cuando el paciente recibe los tres fármacos (5-FU, irinotecán y oxaliplatino) durante el tratamiento de su enfermedad y por lo tanto deberán estar disponibles en ausencia de contraindicaciones (Fig. 1). En el mismo metanálisis, la mejora estadísticamente significativa de la supervivencia global en aquellos pacientes tratados con quimioterapia de combinación relega el uso de fármacos únicos a segundas o terceras líneas de tratamiento. Un posible sesgo de este metanálisis, como señalan los propios autores, es que los pacientes que más tiempo vivían tenían más oportunidades de recibir los tres tratamientos, mientras que los pacientes con peor estado general y, por lo tanto, menor esperanza de vida alcanzaban a recibir menos líneas de tratamiento.

Sin embargo, el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) ya recomienda en sus guías clínicas⁴⁰ el empleo de oxaliplatino en primera línea de CCRm refiriendo los resultados del estudio dirigido por Goldberg y cols.¹⁸, el cual concluyó que el oxaliplatino era superior al irinotecán, en términos de supervivencia y seguridad, y debiera ser considerado como primera línea de tratamiento. Hay que tener en cuenta que en este estudio se comparó FOLFOX frente a IFL, además de la rama tratada con IROX, por lo que se desconoce cuánto del beneficio extra se debió a la administración del 5-FU en perfusión y no al oxaliplatino. Además, el oxaliplatino no estaba aún disponible en Estados Unidos, y sólo unos pocos pacientes lo recibieron tras el FOLFIRI, mientras que la mayoría de los pacientes que recayeron tras el FOLFOX sí recibió irinotecán.

El estudio de Colucci¹⁹, que comparaba FOLFOX y FOLFIRI, reclutó un menor número de pacientes y no obtuvo diferencias en las tasas de respuesta, tiempos de progresión y supervivencias por lo que concluyó que ambos esquemas eran aceptables como primera línea, sin diferencias en la eficacia. Por lo tanto, según este estudio, sólo el perfil toxicológico de cada esquema condiciona la elección individualizada por paciente de uno u otro.

A la vista del estudio de Maughan y cols.²⁷ y las posteriores recomendaciones de las Guías NICE inglesas, el raltitrexed (Tabla IV) no ocupa ningún lugar en el tratamiento y sólo debiera emplearse como parte de un ensayo clínico.

Los anticuerpos monoclonales se han añadido recientemente a los fármacos disponibles para el tratamiento del CCRm. Debido a la mala calidad del único ensayo clínico importante, Cunningham y cols.³⁰, sobre el cetuximab (Tabla V), ya que este se estudia en ambas ramas de tratamiento, su posicionamiento quedaría relegado a futuros ensayos que muestren el posible beneficio real de este frente a la mejor terapia de soporte o un esquema con

oxaliplatino, ya que dicho beneficio no se extrae directamente del estudio. La principal ventaja sería la reversión de la respuesta al irinotecán en pacientes tratados con el mismo previamente y que recaen, y sin otras posibles líneas de tratamiento con mayor evidencia.

El bevacizumab (Tabla VI), sin embargo, sí ha demostrado incrementar ligeramente la supervivencia en los ensayos publicados pero quedaría aún por definir su lugar en la terapia del CCRm, ya que en los estudios publicados se combinaba con esquemas de 5-FU/LV, con o sin irinotecán³³⁻³⁷, y en Europa el esquema empleado en primera línea es FOLFOX, de cuya combinación, en pacientes ya tratados, sólo hay publicados resultados provisionales³⁸.

El ensayo dirigido por Hurwitz³⁵ condujo a la autorización del bevacizumab en primera línea tras demostrar un beneficio estadísticamente significativo en tiempos de respuesta y tiempo hasta progresión y un aumento de casi cinco meses en la esperanza de vida cuando se combinaba con IFL frente al grupo tratado con IFL solo. En el subgrupo de pacientes que recibieron segunda línea de tratamiento con oxaliplatino la supervivencia global fue de 25,1 meses en el grupo tratado con IFL más bevacizumab y de 22,2 meses en el grupo tratado con IFL más placebo, con lo que aunque la supervivencia aumentaba, las diferencias de supervivencia se reducían entre ambos grupos. El ensayo anterior contenía otra rama de tratamiento con 5-FU/LV/bevacizumab que fue discontinuada cuando se comprobó la seguridad de la combinación IFL/bevacizumab.

La conveniencia de la combinación de bevacizumab con 5-FU/LV, opción válida para pacientes no candidatos a irinotecán u oxaliplatino, se demostró en el estudio³⁶ realizado sobre los resultados previos a detener la tercera rama de tratamiento, bevacizumab e IFL, en el ensayo de Hurwitz³⁵. Aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, los resultados sirvieron, junto a los obtenidos en los ensayos en fase II^{33,34} para realizar un análisis combinado de la eficacia por Kabbavar y cols.³⁷ que sí demostró mejoras estadísticamente significativas tanto en la supervivencia global (3,3 meses) como en las tasas de respuesta y el tiempo hasta progresión. De nuevo, la toxicidad más reseñable fue la hipertensión. Se concluyó que el bevacizumab con 5-FU/LV es una alternativa adecuada pero sin poder conocer su papel frente a las alternativas que incluían oxaliplatino o irinotecán.

No hay estudios publicados que muestren el posible beneficio de usar FOLFIRI (con 5-FU en perfusión) en vez de IFL (5-FU en bolo) en combinación con bevacizumab, ni tampoco de su asociación a FOLFOX en primera línea, aunque sí en segunda³⁸ y con resultados prometedores. También falta por elucidar qué expectativas tienen los pacientes que progresan tras tratarse con bevacizumab.

El *National Comprehensive Cancer Network* americano da una serie de recomendaciones⁴⁰ en el tratamiento del CCRm, que aparecen resumidas en la tabla VIII. En todos los esquemas propuestos como primera línea de tratamiento aparece el bevacizumab.

Tabla VII. Esquemas de quimioterapia empleados en el cáncer colorrectal metastásico

Esquema	Composición
5-FU Bolo/LV-20	Fluorouracilo 425 mg/m ² + folinato cálcico 20 mg/m ² (días 1-5)
5-FU Bolo/LV-200	Fluorouracilo 500 mg/m ² + folinato cálcico 200 mg/m ² (días 1-5)
5-FU IC/LV	Folinato cálcico 200 mg/m ² + fluorouracilo 400 mg/m ² en bolo + fluorouracilo 600 mg/m ² en infusión de 22 h (días 1,2).
Irinotecán	Irinotecán 125 mg/m ² (días 1,8,15,22)
IFL	Irinotecán 125 mg/m ² + folinato cálcico 20 mg/m ² + fluorouracilo 500 mg/m ² (días 1,8,15,22)
FOLFIRI	Irinotecán 180 mg/m ² + folinato cálcico 400 mg/m ² + fluorouracilo 400 mg/m ² (bolo) + fluorouracilo 2.400-3.000 mg/m ² en infusión 46 h (día 1)
Raltitrexed	Raltitrexed 3 mg/m ² (día 1)
Raltitrexed/oxaliplatino	Raltitrexed 3 mg/m ² + oxaliplatino 130 mg/m ² (día 1)
FOLFOX4	Oxaliplatino 85 mg/m ² + folinato cálcico 200 mg/m ² + fluorouracilo 400 mg/m ² (bolo) + fluorouracilo 600 mg/m ² (infusión continua 22 h) (oxaliplatino día 1, resto día 1,2)
FOLFOX6 modificado	Oxaliplatino 85 mg/m ² + folinato cálcico 200 mg/m ² + fluorouracilo 400 mg/m ² (bolo) + fluorouracilo 2.400 mg/m ² (infusión continua en 46 h) (día 1)
IROX	Oxaliplatino 85 mg/m ² (días 1,15) + irinotecán 80 mg/m ² (días 1,8,15)
Cetuximab + irinotecán	Cetuximab 400 mg/m ² en dosis inicial y 250 mg/m ² las siguientes dosis semanales (días 1,8,15) + irinotecán 125 mg/m ² (día 1)
BEV/IFL	Bevacizumab 5 mg/kg cada 2 semanas + IFL
BEV/5-FU bolo/LV 20	Bevacizumab 5 mg/kg cada 2 semanas + 5-FU bolo/LV
BEV/5-FU bolo/LV200	Bevacizumab 5 mg/kg cada 2 semanas + 5-FU bolo/LV
BEV/5-FU IC/LV	Bevacizumab 5 mg/kg cada 2 semanas + 5-FU infusión/LV
BEV/FOLFOX4	Bevacizumab 5 mg/kg cada 2 semanas + FOLFOX4
BEV/FOLFOX6	Bevacizumab 5 mg/kg cada 2 semanas + FOLFOX6 m
Capecitabina	Capecitabina 1.250 mg/m ² v.o. dos veces al día (días 1-14)
XELOX	Oxaliplatino 130 mg/m ² (día 1) + capecitabina 1.000 mg/m ² dos veces al día (días 1-14)

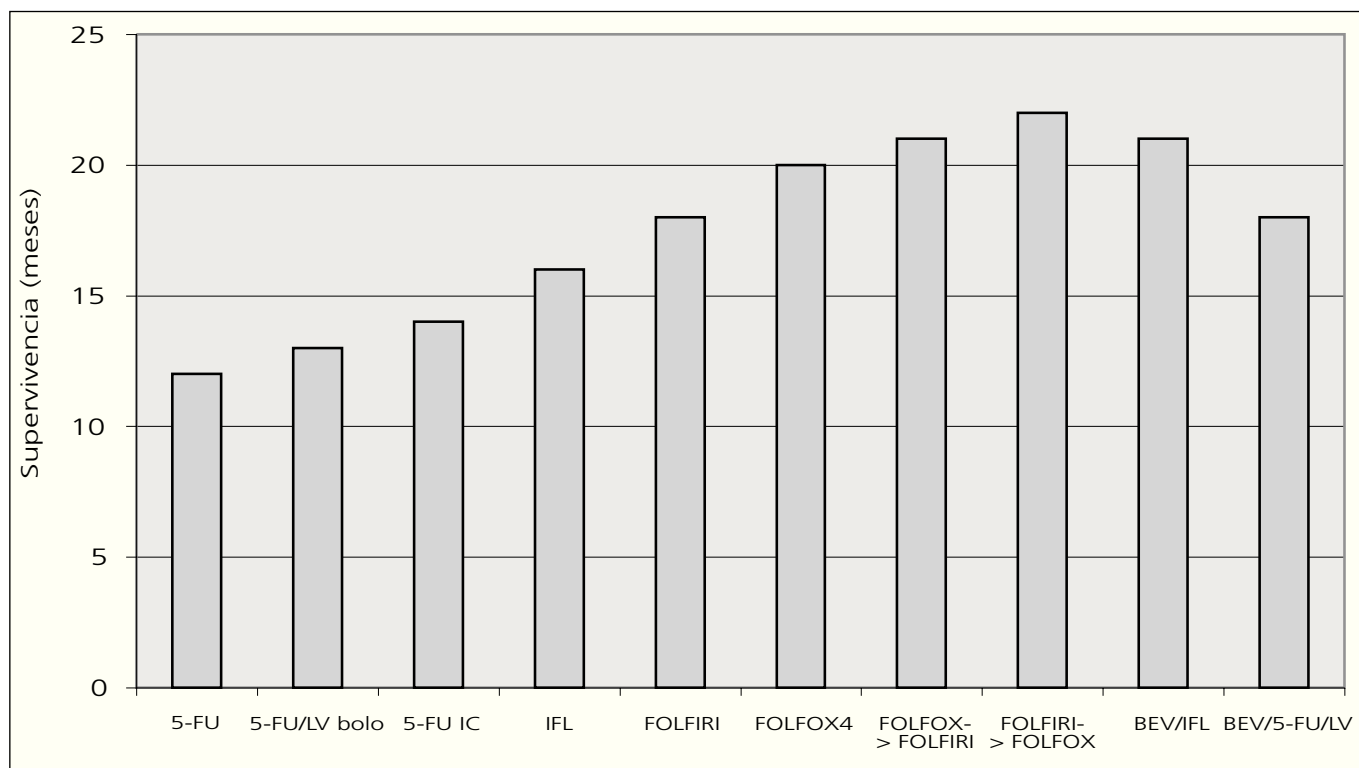


Fig. 1. Evolución de la supervivencia en cáncer de colon metastásico según los datos obtenidos en los ensayos clínicos publicados.

Tabla VIII. Guías de la NCCN en el tratamiento del cáncer de colon metastásico

1ª línea	2ª línea	3ª línea	4ª línea
FOLFOX + bevacizumab*	FOLFIRI Irinotecán	Irinotecán + cetuximab Irinotecán + cetuximab	
FOLFIRI + bevacizumab	FOLFOX Irinotecán + cetuximab	Irinotecán ± cetuximab FOLFOX	
IFL + bevacizumab	FOLFOX Irinotecán + cetuximab	Irinotecán ± cetuximab FOLFOX	
5-FU/LV + bevacizumab**	FOLFOX Irinotecán	Irinotecán Irinotecán + cetuximab	Irinotecán + cetuximab
XELOX + bevacizumab	FOLFIRI Irinotecán FOLFIRI	Irinotecán + cetuximab Irinotecán + cetuximab Irinotecán + cetuximab	

*FOLFOX ha demostrado ser superior a IFL en primera línea.

**Pacientes que no toleren irinotecán y oxaliplatino.

El empleo de supervivencias globales, como objetivo primario de los estudios, a la hora de evaluar la eficacia de un nuevo agente en el CCRm no parece ser la opción más adecuada ya que, como comentan los autores del metanálisis de Gothey²⁵, la existencia de segundas y terceras líneas de tratamiento pueden tener un impacto sustancial en la supervivencia global. Desarrollar ensayos clínicos en fase III para estudiar diversas líneas de tratamiento en el tiempo no es realista ya que la disponibilidad de nuevos fármacos alteraría los resultados. Por ello, los autores recomiendan otros parámetros como son la supervivencia libre de enfermedad y el tiempo hasta progresión, entre otros.

Aunque ahora se recomienda la inclusión del bevacizumab a los esquemas empleados en primera línea en la terapia del CCRm, cuál es el esquema óptimo o la mejor secuencia a seguir sigue sin aclararse y habrá que esperar a los resultados de nuevos ensayos que nos puedan orientar. Son necesarios estudios a largo plazo que evalúen grupos de pacientes con diferentes secuencias de tratamiento pero, como ya se comentó antes, lo más probable

es que vuelvan a aparecer nuevas moléculas que distorsionen aún más la difícil toma de decisiones clínicas. La terapia debe, en todo caso, individualizarse para cada paciente, basándonos no sólo en la eficacia sino también en la tolerancia del paciente y el coste del tratamiento.

La Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) daba en 2005 unas recomendaciones clínicas mínimas⁴¹ en el manejo del cáncer colorrectal avanzado. En la selección de esquemas de quimioterapia recomendaba: a) el empleo de 5-FU/LV en infusión por su menor toxicidad, siendo la capecitabina una alternativa; b) la quimioterapia en combinación de 5-FU/LV con oxaliplatino o irinotecán por tener mayor supervivencia; c) el uso de anticuerpos monoclonales en determinados pacientes; y d) el uso de segundas líneas de tratamiento en pacientes con buen estado general.

También queda pendiente por conocer las conclusiones del informe sobre los anticuerpos monoclonales en CCRm que previsiblemente publicará la agencia evaluadora británica NICE para finales de año.

Bibliografía

- López-Abente G, Pollán M, Escolar A, Errezola M, Abaira V. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España, 1978-1992 [Monografía en internet]. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2001. Disponible en: <http://www2.uca.es/hospital/atlas92/www/introdu.html>
- Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por cáncer en España. Años 1996-2001. Web del Centro Nacional de Epidemiología, Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Disponible en: <http://cne.isciii.es/>
- American Cancer Society. Junio 2006. Disponible en: http://www.cancer.org/docroot/CRI/CRI_2_3x.asp?dt=10
- Meta-analysis group in cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. J Clin Oncol 1998; 16 (1): 301-8.
- Piedbois P, Michiels S, for the Meta-analysis Group in Cancer. Survival benefit of 5FU/LV over 5FU bolus in patients with advanced colorectal cancer: An updated meta-analysis based on 2751 patients (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 294a.
- Meta-Analysis Group in Cancer. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: An updated meta-analysis. J Clin Oncol 2004; 22: 3766-75.
- Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, 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 2001; 19: 4097-106.
- Hoff PM, Ansari R, Batist G, Cox J, Kocha W, Kuperminc M, 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 2001; 19: 2282-92.
- Douillard JY, Hoff PM, Skillings JR, Eisenberg P, Davidson N, Harper P, 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 2002; 20: 3605-16.
- Rougier P, Van Cutsem E, Bajetta E, Niederle N, Possinger K, Labi-

- anca R, et al. Randomised trial of irinotecan versus fluorouracil by continuous infusion after fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer [published erratum appears in *Lancet* 1998; 352 (9140): 1634]. *Lancet* 1998; 352: 1407-12.
11. Cunningham D, Pyrhonen S, James RD, Punt C, Hickish TF, Heikkilä R, et al. Randomised trial of irinotecan plus supportive care versus supportive care alone after fluorouracil failure for patients with metastatic colorectal cancer. *Lancet* 1998; 352: 1413-8.
 12. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-1004.
 13. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
 14. Kohne CH, van Cutsem E, Wils J, Bokemeyer C, El-Serafi M, Lutz MP, et al. Phase III study of weekly high-dose infusional fluorouracil plus folinic acid with or without irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Group Study 40986. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4856-65.
 15. Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
 16. Rotehnberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, 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 phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2059-69.
 17. Rothenberg ML, Oza AM, Burger B, Berlin J, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Final results of a phase III trial of 5-FU/Leucovorin versus oxaliplatin versus the combination in patients with metastatic colorectal cancer following irinotecan, 5-FU and leucovorin (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 252a.
 18. Goldberg R, Sargent D, Morton R, Fuchs C, Ramanathan R, Williamson S, 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* 2004; 22: 23-30.
 19. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: A multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4866-75.
 20. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomized GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229-37.
 21. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Cutts C, Conroy T, et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2084-91.
 22. Scheithauer W, Kornek GV, Raderer M, Schüll B, Schmid K, Kovats E, et al. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1307-12.
 23. Zeuli M, Nardoni C, Pino MS, Gamucci T, Gabriele A, Ferraseri V, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003; 14: 1378-82.
 24. Shields AF, Zalupski MM, Marshall JL, Meropol NJ. Treatment of advanced colorectal carcinoma with oxaliplatin and capecitabine. *Cancer* 2004; 100: 531-7.
 25. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmoll HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1209-14.
 26. National Institute for Health and Clinical Excellence. TA93 colorectal cancer (advanced) - irinotecan, oxaliplatin and raltitrexed (review). August 2005. Available at: www.nice.org.uk
 27. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT, et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1555-63.
 28. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ, Needle MN, Kopit J, Mayer RJ. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1201-8.
 29. Saltz L, Rubin M, Hochster H, Tchekmeydian NS, Waksal H, Needle M, et al. Cetuximab (IMC-225) plus irinotecan is active in CPT-11-refractory colorectal cancer that expresses epidermal growth factor receptor (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 3a.
 30. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-45.
 31. Scartozzi M, Bearzi I, Berardi R, Mandolesi A, Fabris G, Cascinu S. Epidermal growth factor receptor (EGFR) status in primary colorectal tumors does not correlate with EGFR expression in related metastatic sites: Implications for treatment with EGFR-targeted monoclonal antibodies. *J Clin Oncol* 2004; 22: 4772-8.
 32. Chung KY, Shia J, Kemeny N, Shah M, Schwartz GK, Tse A, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1803-10.
 33. Kabbinnar F, Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Meropol NJ, Novotny WF, Lieberman G, 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* 2003; 21: 60-5.
 34. Kabbinnar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht R, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3697-705.
 35. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-12.
 36. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: An active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3502-8.
 37. Kabbinnar FF, Hambleton J, Mass RD, Hurwitz HI, Bergsland E, Sarkar S. Combined analysis of efficacy: The addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-12.
 38. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200 (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23: 1s.
 39. Grothey A, Deschler B, Kroening H. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/ folinic acid (FA) (Mayo) vs. weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (OXA) in advanced colorectal cancer (ACRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 129a (abstr. 512).
 40. Nacional Comprehensive Cancer Network: Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer; 26/06/06. Available at: www.nccn.org
 41. Van Cutsem EJD, Kataja VV; ESMO Guidelines Task Force. ESMO minimum clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of advanced colorectal cancer. *An Oncol* 2005; 16 (Supl.): i18-9.