Farm Hosp. 2009;**33(2):**89-95

Farmacia
HOSPITALARIA

www.elsevier.es/farmhosp

ORIGINAL

Uso terapéutico y perfil de toxicidad del esquema FOLFOX4☆

B. Fernández-Lobato[a], M.S. Díaz-Carrasco[a,*], A. Pareja[a], M. Marín[b], N. Vila[a] y A. de la Rubia[a]

[a]*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España*
[b]*Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España*
Recibido el 11 de agosto de 2008; aceptado el 20 de enero de 2009

PALABRAS CLAVE
FOLFOX4;
Toxicidad;
Estudio de utilización

Resumen

Introducción: Desde la publicación de los resultados del estudio MOSAIC en 2004, el esquema FOLFOX4 se ha establecido como un tratamiento adyuvante recomendado en los cánceres colorrectales estadio III. El objetivo de este estudio es valorar la utilización de este esquema en nuestro ámbito y describir su toxicidad.

Métodos: Estudio descriptivo de los tratamientos con FOLFOX4 prescritos desde abril de 2005 a marzo de 2007. Los datos se obtuvieron del programa Farhos Oncología® y las historias clínicas. Se recogieron las variables siguientes: edad, sexo, diagnóstico, estadio de la enfermedad (clasificación TNM) y reacciones adversas, expresando su gravedad según los Common Toxicity Criteria 2.0.

Resultados: El esquema FOLFOX4 ha sido prescrito a 39 pacientes (24 varones y 15 mujeres), con una mediana de edad de 59 años. Los diagnósticos fueron: 28 cáncer de colon (4 estadio II, 17 III y 7 IV), 10 cáncer de recto (1 estadio II, 4 III y 5 IV) y 1 cáncer gástrico estadio IV.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron neuropatía periférica (82%), neutropenia (56,4%) y diarrea (53,9%).

Al finalizar el estudio 9 pacientes seguían en tratamiento activo con este esquema (media, 6,8 ciclos). De los 30 restantes, sólo 16 completaron los 12 ciclos previstos. En 14 pacientes se suspendió el tratamiento (media, 8,1 ciclos), siendo los motivos: toxicidad en 10 casos, progresión clínica en 3 y fallecimiento en 1.

Del total de los 368 ciclos administrados, 68 tuvieron retrasos en la administración y en 22 se redujo la dosis.

Conclusión: La utilización del esquema FOLFOX4 se ha ajustado a usos con unas evidencias científicas sólidas, pero su toxicidad ha limitado el uso y dificultado la administración de la intensidad de dosis prevista.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

☆Los resultados preliminares del presente trabajo fueron presentados en el 51 Congreso de la SEFH, celebrado en Málaga del 26 al 29 de septiembre de 2006.

*Autor para correspondencia.
Correo electrónico: msacramento.diaz@carm.es (M.S. Díaz Carrasco).

1130-6343/$ - see front matter © 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS
FOLFOX4;
Toxicity;
Usage study

Therapeutic use and profile of toxicity of the FOLFOX4 regimen

Abstract
Introduction: Since the publication of the MOSAIC test results in 2004, the FOLFOX4 regimen has been established as an adjuvant treatment which is recommended in stage III colorectal cancer. The aim of this study is to assess the use of this regimen in our field and to describe its toxicity.
Methods: Descriptive study of treatments with FOLFOX4 prescribed between April 2005 and March 2007. The data was obtained from the Farhos Oncología® programme and clinical records. The following data was collected: age, gender, diagnosis, stage of the illness (TNM classification) and adverse reactions, expressing severity according to Common Toxicity Criteria 2.0.
Results: The FOLFOX4 regimen was prescribed for 39 patients (24 men and 15 women) with an average age of 59. The diagnoses were: 28 colon cancer (4 stage II, 17 stage III, and 7 stage IV), 10 rectal cancer (1 stage II, 4 stage III, and 5 stage IV) and 1 stage IV gastric cancer.
The most frequent adverse reactions were peripheral neuropathy (82%), neutropenia (56.4%) and diarrhoea (53.9%.)
When the study was completed, 9 patients continued active treatment with the regimen (average 6.8 cycles.) Of the 30 remaining patients only 16 people completed the 12 planned cycles. 14 patients stopped their treatment (an average of 8.1 cycles) due to toxicity in 10 cases, clinical progression in 3 cases and one patient died.
Of the total 368 cycles administered, 68 suffered administration delays and 22 had the dosage reduced.
Conclusion: The use of the FOLFOX4 regimen has been adjusted to uses with some solid scientific evidence, but its toxicity has limited its use and has made administering the planned dosage levels difficult.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) ocupa el segundo lugar en incidencia y en mortalidad por cáncer en la mayoría de los países desarrollados, tanto en varones como en mujeres, y cuando se consideran ambos sexos conjuntamente esta neoplasia ocupa el primer lugar[1].

En España, en el año 2000, se produjeron 5.951 muertes por CCR en varones y 5.001 en mujeres, lo que representa un 11% de las defunciones por cáncer en varones y un 15% en mujeres. Se estima que el número de casos nuevos por año se sitúa en torno a los 21.000 en ambos sexos[2].

El factor pronóstico más importante de supervivencia en el CCR es el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico[3]. Así, los pacientes diagnosticados en estadio I tienen una tasa de supervivencia a los 5 años superior al 90%, mientras que en el caso de los diagnosticados en estadio IV, esta tasa baja a menos del 10%[4].

El tratamiento quimioterápico del CCR metastásico ha estado basado durante más de 4 décadas en el 5-fluorouracilo (5-FU), análogo de fluorpirimidina que actúa inhibiendo la timidilato sintetasa. La actividad de este fármaco en monoterapia era escasa, por lo que se desarrollaron varias estrategias para aumentar su eficacia[5].

La asociación de 5-FU y leucovorin (LV) demostró un aumento significativo en las tasas de respuesta y un pequeño beneficio en la supervivencia global respecto a la monoterapia con 5-FU[6].

Otra estrategia para aumentar la actividad del 5-FU, cuya vida media es corta, consistió en prolongar el tiempo de perfusión. Esta estrategia demostró, en un metaanálisis realizado a finales de los noventa, un incremento estadísticamente significativo, aunque modesto, en la supervivencia global, así como un perfil toxicológico más favorable, con menor incidencia de mielosupresión, aunque mayor frecuencia de eritrodisestesia palmoplantar[7].

En otros estudios se ha sustituido el 5-FU por su profármaco oral, capecitabina, con resultados similares[8,9]

El tratamiento del CCR metastásico ha cambiado desde la aparición de irinotecan y oxaliplatino[10]. El irinotecan ha sido estudiado en distintas combinaciones con 5FU/LV, tanto administrado en bolo[11] como en perfusión continua[12-14], mostrando ventajas en las tasas de respuesta, supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, especialmente con perfusión continua de 5-FU.

El esquema FOLFOX4, formado por adición del oxaliplatino al 5-FU/LV en perfusión, usado en primera línea de tratamiento del CCR metastásico, 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[15]. Este esquema ha mostrado un tiempo hasta la progresión y una supervivencia global similar al esquema FOLFIRI[16] y superior al esquema IFL en primera línea[17].

Actualmente no está establecido cuál de los 2 fármacos debería emplearse como primera línea de tratamiento de la enfermedad metastásica, a pesar de los diversos estudios comparativos realizados[16-18], de forma que es el perfil de toxicidad de cada esquema el que condiciona la elección individualizada por paciente[19]. Así lo reflejan las principales guías[20-22].

El metaanálisis realizado por Grothey et al[23], que analizaba los resultados de 7 ensayos clínicos en fase III en el CCR metastásico, concluyó que la supervivencia global se correlaciona significativamente con el porcentaje de pacientes que llega a recibir los 3 fármacos (5-FU, irinotecan y oxaliplatino) en el curso de la enfermedad.

El esquema FOLFOX4 podría ser una de las alternativas de tratamiento, tanto en primera como en segunda línea de la enfermedad metastásica.

En el ámbito del tratamiento adyuvante, Moertel et al[24] trataron pacientes con cáncer de colon estadio III con la combinación 5-FU/levamisol, y demostraron, por primera vez, una reducción del 33% en la mortalidad. A raíz de estos resultados se promovieron varios estudios, los cuales establecieron como terapia estándar 6 meses de tratamiento con 5-FU/LV como quimioterapia adyuvante en el CCR estadio III[25,26].

Tras los resultados alentadores obtenidos en la enfermedad metastásica, las combinaciones 5FU/LV más oxaliplatino o irinotecan han sido evaluadas como tratamiento adyuvante en el CCR. Mientras los estudios con irinotecan no han mejorado los resultados previos[27], el esquema FOLFOX4 ha sido la primera combinación que ha demostrado una superioridad significativa en este contexto. En el estudio MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer)[28] la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años fue estadísticamente superior frente al esquema clásico de la Clínica Mayo (5FU/LV bolo).

Desde la publicación de los resultados del estudio MOSAIC en 2004, el esquema FOLFOX4 se ha establecido como uno de los tratamientos adyuvantes recomendados en los CCR diagnosticados en estadio III. Sin embargo, el esquema FOLFOX4 es un tratamiento agresivo que presenta mayores efectos tóxicos, que consisten principalmente en neuropatía periférica sensorial y neutropenia, y que pueden limitar su uso[28].

En este contexto, los objetivos de nuestro estudio son:

— Valorar el perfil de utilización del esquema FOLFOX4 en nuestro ámbito, en relación con las evidencias científicas publicadas.
— Describir su perfil de toxicidad y tolerancia en la práctica diaria asistencial y su relación con el cumplimiento del plan terapéutico.

Métodos

Se diseñó un estudio descriptivo de todos los pacientes en tratamiento con el esquema FOLFOX 4 en nuestro hospital, durante el período comprendido entre abril de 2005 y marzo de 2007, realizando el seguimiento de todos los ciclos administrados en este período.

El esquema FOLFOX 4 está formado por oxaliplatino 85 mg/m^2, administrado el día 1, más 5-FU a dosis de 400 mg/m^2 administrado en forma de bolo seguido de 600 mg/m^2 administrados en perfusión continua durante 22 h, modulado con LV 200 mg/m^2 los días 1 y 2.

Los datos para el seguimiento de los pacientes se obtuvieron del programa Farhos Oncología® y las historias clínicas. Se recogieron las siguientes variables: edad, sexo, diagnóstico, estadio de la enfermedad según la clasificación TNM[3] y reacciones adversas experimentadas durante el tratamiento, expresando su gravedad según los Common Toxicity Criteria versión 2.0[29].

Se diseñó una hoja de seguimiento individualizado para cada paciente, en la que se recogían todas las reacciones adversas registradas durante cada ciclo de tratamiento, junto con su grado de gravedad. Se especificó cuáles de ellas provocaron o se asociaron a retrasos en la administración del ciclo de tratamiento, reducción de dosis de los fármacos que componen el esquema FOLFOX4 y/o suspensión definitiva del tratamiento en su caso.

Resultados

Durante los 2 años del estudio, el esquema FOLFOX4 se ha prescrito a 39 pacientes (24 varones y 15 mujeres), con edades comprendidas entre 37 y 75 años y una mediana de edad de 59 años. El número de pacientes, desglosado por años, fue de 23 el primer año (desde abril de 2005 hasta marzo de 2006) y 16 el segundo (desde abril de 2006 hasta marzo de 2007).

Los diagnósticos en los que se utilizó el esquema fueron: 28 cáncer de cólon (4 estadio II, 17 estadio III y 7 estadio IV), 10 cáncer de recto (1 estadio II, 4 estadio III y 5 estadio IV) y 1 cáncer gástrico estadio IV.

De los 5 pacientes diagnosticados de CCR estadio II, 4 presentaban factores de mal pronóstico: en 2 casos T4, en 1 caso T4 con perforación y sólo 7 ganglios analizados, y en el cuarto paciente persistencia de elevación del marcador CEA tras la cirugía. En la historia clínica de uno de los pacientes no quedaba reflejado ningún factor de riesgo.

Durante el período de estudio, los 39 pacientes recibieron un total de 368 ciclos.

En la tabla 1 se reflejan los episodios de toxicidad que se documentaron con más frecuencia durante el seguimiento de los pacientes. Otras reacciones adversas observadas con menor frecuencia fueron: dolor abdominal en 7 ocasiones; alteración del gusto, alopecia y rectorragia en 5; infección respiratoria, fiebre y alteraciones visuales en 3; estreñimiento, pénfigo, epistaxis e infección urinaria en 2, y alteraciones de la piel, algias óseas, toxicidad ungueal, gripe, esofagitis, elevación de las enzimas hepáticas y reacción de hipersensibilidad a oxaliplatino sólo en 1.

La incidencia de las principales toxicidades en los pacientes se recoge en la tabla 2, que expresa el porcentaje de pacientes que desarrolló el efecto adverso, sólo en el mayor grado alcanzado durante todo el tratamiento.

En cuanto al cumplimiento del esquema terapéutico previsto, se observaron los siguientes resultados:

— Al finalizar el período de estudio 9 pacientes seguían en tratamiento activo con el esquema FOLFOX4, con una media de 6,8 ciclos administrados por paciente.
— De los 30 pacientes que ya no llevaban tratamiento activo con este esquema, sólo 16 habían completado los 12 ciclos previstos (53,3%). En 14 pacientes se suspendió el tratamiento (media de ciclos administrados por paciente: 8,1), los motivos de suspensión fueron: toxicidad en 10 casos, progresión clínica en 3 y fallecimiento en 1.

Las reacciones adversas que originaron suspensiones de tratamiento fueron: en 7 pacientes toxicidad neurológica;

Tabla 1 Episodios de toxicidad documentados durante el período de estudio

Reacción adversa	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	Número total
Neutropenia	16	29	15	2	62
Trombopenia	9	3	2	—	14
Leucopenia	—	2	—	—	2
Hemoglobulinemia	—	8	—	1	9
Neuropatía periférica	103	28	2	—	133
Náuseas	22	8	—	—	30
Vómitos	9	—	—	—	9
Diarrea	28	16	1	—	45
Astenia	17	14	—	—	31
Mucositis	13	4	—	—	17
Hiporexia	8	—	1	—	9

Tabla 2 Porcentaje de pacientes que desarrolló toxicidad en función del mayor grado presentado durante el tratamiento

Reacción adversa	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4	% total
Neutropenia	10,3	17,9	23,1	5,1	56,4
Trombopenia	10,3	5,1	5,1	—	20,5
Leucopenia	—	2,6	—	—	2,6
Hemoglobulinemia	—	5,1	—	2,6	7,7
Neuropatía periférica	35,9	41	5,1	—	82
Náuseas	23,1	12,8	—	—	35,9
Vómitos	20,5	—	—	—	20,5
Diarrea	20,5	30,8	2,6	—	53,9
Astenia	17,9	15,4	—	—	33,3
Mucositis	17,9	5,1	—	—	23
Hiporexia	12,8	—	2,6	—	15,4

Tabla 3 Reacciones adversas asociadas a los retrasos de ciclos y reducciones de dosis

Toxicidad	Retrasos (ADY/M +)	Reducciones (ADY/M +)
Neutropenia	40 (29/11)	12 (9/3)
Trombopenia	13 (12/1)	—
Hemoglobulinemia	4 (3/1)	—
Leucopenia	1 (1/0)	—
Neuropatía periférica	13 (13/0)	7 (6/1)
Diarrea	3 (3/0)	1 (1/0)
Astenia	3 (2/1)	—
Náuseas	2 (2/0)	—
Infección urinaria	1 (1/0)	—
Algias óseas	1 (0/1)	—
Mucositis	1 (1/0)	2 (2/0)
Pénfigo	1 (1/0)	—
Total	83 (68/15)	22 (18/4)

ADY: tratamiento adyuvante; M + : enfermedad metastásica.

en 1 complicaciones con el reservorio con extravasación de líquido e infección por *Staphylococcus* coagulasa + , en 1 hiporexia importante y en 1 reacción de hipersensibilidad a oxaliplatino.

Del total de los 368 ciclos administrados, 68 (18,47 %) presentaron retrasos en la administración (se vieron afectados 29 pacientes) y en 22 (5,97 %) se redujo la dosis (15 pacientes presentaron alguna reducción). Los motivos quedan reflejados en la tabla 3. En conjunto, sólo 9 pacientes no presentaron retrasos ni reducción de dosis en su tratamiento. Si consideramos los 16 pacientes que recibieron los 12 ciclos durante el estudio, sólo 3 lo hicieron sin incidencias.

Desglosando el cumplimiento del tratamiento para los 26 pacientes que lo recibieron como tratamiento adyuvante, los resultados son los siguientes: 14 pacientes recibieron los 12 ciclos previstos, 5 seguían en tratamiento al finalizar el estudio y 7 suspendieron el tratamiento antes de finalizarlo, todos ellos por toxicidad. Además, en 22 pacientes (56,41 %) se retrasó la administración de algún ciclo (en total 56 ciclos) y en 11 (28,20 %) se realizó alguna reducción de dosis (18 ciclos en total). Los motivos están también representados en la tabla 2. De los 14 pacientes que completaron el tratamiento adyuvante, sólo 1 no presentó ningún retraso o reducción de dosis.

Discusión

El predominio de varones incluidos en nuestro estudio está en concordancia con la mayor incidencia y prevalencia de CCR descrito en este sexo[2].

En el ámbito de nuestro hospital, el esquema FOLFOX4 ha sido prescrito mayoritariamente como tratamiento adyuvante en CCR. Su utilización como adyuvancia en tumores colorrectales diagnosticados en estadio III (ganglios locorregionales afectados) está ampliamente documentada, basándose principalmente en los resultados del estudio MOSAIC[28]. En la última actualización de los resultados de este estudio, presentada en el Congreso ASCO 2007[30], se mantiene el beneficio en los pacientes tratados con FOLFOX4 en cuanto a supervivencia libre de progresión a los 5 años. Los datos de supervivencia global a los 6 años muestran un incremento significativo para el grupo de pacientes con estadio III. Este esquema se considera actualmente uno de los tratamientos más recomendados del estadio III[20,31].

Para los pacientes diagnosticados en estadio II se mantiene la controversia en cuanto a la utilización o no de tratamiento adyuvante, ya que el margen de beneficio absoluto encontrado en la supervivencia es pequeño, entre el 1 y el 5%[32-35]. Mientras se desarrollan estudios para evaluar marcadores moleculares que ayuden a identificar qué pacientes se beneficiarían del tratamiento[36], la recomendación más aceptada actualmente es la de ofrecer el tratamiento adyuvante a los pacientes con estadio II que presenten algún factor de mal pronóstico. Los factores más aceptados son: tamaño tumoral T4 u obstrucción intestinal, perforación, tumor pobremente diferenciado, menos de 10 nódulos linfáticos examinados y/o afectación linfovascular peritumoral[20,37].

En 3 de nuestros pacientes tratados con el esquema FOLFOX4 adyuvante en estadio II, se han identificado 1 o más de estos factores de riesgo en un cuarto se inició el tratamiento por persistencia de elevación del marcador CEA tras la cirugía, lo que podía ser indicativo de enfermedad oculta. En el quinto paciente la historia clínica no reflejaba ninguno de estos factores.

La utilización en CCR metastásico también está bien establecida desde los estudios de De Gramont et al[15] y las comparaciones posteriores con otros esquemas activos[16,17].

El uso en un paciente con carcinoma gástrico estadio IV está basado en el estudio de Cavanna et al[38], que concluía que FOLFOX4 es un esquema con una actividad comparable a otros regímenes usados para esta patología y se tolera bien.

En cuanto al perfil de toxicidad encontrado en nuestros pacientes, destaca la aparición de neuropatía periférica sensorial. Éste es un efecto adverso ampliamente descrito con oxaliplatino, con un patrón doble de presentación: produce neuropatía periférica aguda y neuropatía periférica de aparición tardía, que aumenta en intensidad dependiendo de la dosis acumulativa e incluso persiste entre ciclos de quimioterapia. En el estudio MOSAIC[28] los resultados de seguridad del esquema FOLFOX4 mostraron que el 92% de los pacientes manifestaba neuropatía periférica, clasificada de grado 3 en el 12%. En nuestro estudio, durante el seguimiento de las reacciones adversas, la neuropatía periférica se registró en el 82,05% de los pacientes, siendo de grado 3 en un 5%. Otros estudios, realizados en enfermedad metastásica, describieron incidencias de neuropatía periférica variables y relacionadas con el número de ciclos administrados. Así, De Gramont et al[15] describieron un 68% de incidencia total y un 18% de grados 3-4, con una media de 12 ciclos administrados por paciente; Colucci et al[16] encontraron un 45% de incidencia, con un 4% de grados 3-4, pero con una media de 8 ciclos por paciente.

Los resultados de nuestro estudio pueden estar condicionados por un registro menos exhaustivo, especialmente de las reacciones asociadas a la perfusión que se producen después de la visita médica; también por el hecho de incluir tanto pacientes en adyuvancia como pacientes con enfermedad metastásica y no sometidos a los criterios de selección de un ensayo clínico. Además, están incluidos 9 pacientes que aún estaban en tratamiento, que podrían desarrollar la toxicidad más adelante, puesto que es acumulativa.

Una de las limitaciones del estudio es que la fuente de información no es la entrevista directa con el paciente sino el registro en la historia clínica. Esta fuente puede contribuir a las distintas incidencias encontradas de algunos efectos adversos.

La toxicidad hematológica también ha sido relevante, destacando la aparición de neutropenia, que afectó en uno u otro grado al 56,4% de nuestros pacientes. Hay que destacar que la incidencia de neutropenia de grados 3-4 fue del 28,1%, dato bastante inferior al registrado en el estudio MOSAIC[28], donde esta incidencia fue del 41%, y en los estudios de De Gramont et al[15] (41,7%) y de Goldberg et al[17] (50%). Sólo el estudio de Colucci et al[16] describe una incidencia similar (28%).

La trombopenia es un efecto adverso asociado con frecuencia a la administración de regímenes con oxaliplatino. Aunque la incidencia global fue inferior a otros estudios (el 20,5 frente al 77,4% del MOSAIC[28], el 76,2% de De Gramont et al[15] y el 43% de Colucci et al[16]), hay que destacar el 5,1% de grado 3, bastante superior a otras publicaciones (1,7[28], 2,5[15] y 3%[16]).

El tercer bloque relevante de toxicidad lo constituye la gastrointestinal. La diarrea y la mucositis están más relacionadas con la administración de 5-FU, especialmente en perfusión continua, como es el caso del esquema FOLFOX4. Las náuseas, vómitos y la astenia estarían relacionados con ambos fármacos. Las incidencias de náuseas, vómitos y mucositis son mucho menores a las descritas en el estudio MOSAIC, mientras que la incidencia global de diarrea es similar en nuestro estudio, aunque con menor aparición de grados 3 y 4.

Entre las reacciones adversas de menor incidencia destacar que en un paciente el esquema fue suspendido por hipersensibilidad a la perfusión de oxaliplatino. En la bibliografía se han documentado múltiples casos[15,16,28,39].

El cumplimiento del plan terapéutico ha sido pobre, debido principalmente a la toxicidad del esquema, como se observa en las reducciones de dosis y retrasos en la administración del tratamiento. Esto es importante principalmente en el ámbito del tratamiento adyuvante, donde la intención del tratamiento es curativa; en nuestro estudio el 66,7% de los pacientes completaron los 12 ciclos previstos de adyuvancia, frente al 74,7% del estudio MOSAIC; además, sólo un paciente los completó sin retrasos ni reducciones de dosis.

Durante el segundo año de seguimiento se observó un descenso en el número de pacientes tratados con el esquema FOLFOX4; este hecho se puede deber a varios factores:

— En primer lugar, como se ha visto en nuestros resultados, la toxicidad acumulativa elevada del esquema. Hay que

tener en cuenta también que se trata de un esquema complejo en cuanto a su administración y que requiere la implantación de un reservorio para la perfusión continua de 5-FU; este reservorio en pacientes inmunodeprimidos es un posible foco de infección y otras complicaciones, que algunos autores han cifrado entre un 15 y un 20%[9].

— Otro factor que ha podido influir en el descenso de la prescripción de FOLFOX4 ha sido la aparición de los resultados de los estudios comparativos con el esquema XELOX (oxaliplatino IV asociado a capecitabina oral en ciclos de 21 días). En el contexto de la primera (fase III NO16.966)[40] y segunda (fase III NO16.967)[41] líneas de la enfermedad metastásica el esquema XELOX ha demostrado no inferioridad frente a FOLFOX4 en términos de supervivencia libre de progresión y fue equivalente en supervivencia global. En cuanto al perfil toxicológico XELOX provoca mayor incidencia de eritrodisestesia palmoplantar y diarreas pero menos neutropenia de grados 3-4 que FOLFOX4. La incidencia de neuropatía es similar con ambos esquemas.

En el ámbito del tratamiento adyuvante no se han publicado estudios comparativos entre ambos esquemas. Sí hay estudios comparativos de capecitabina frente a 5-FU/LV[42], con resultados similares de eficacia y de XELOX frente a 5-FU/LV con una toxicidad aceptable, aunque aún no se dispone de los datos de eficacia[43]. En conjunto, la disponibilidad de datos similares de eficacia en enfermedad metastásica, unida a su mayor comodidad de administración y un perfil de toxicidad manejable han inducido a muchos clínicos a usar este esquema como tratamiento adyuvante, aun en ausencia de resultados de estudios específicos.

En conclusión, la utilización del esquema FOLFOX4 se ha ajustado mayoritariamente a usos con unas evidencias científicas sólidas, pero su perfil de toxicidad ha limitado su uso y ha dificultado la administración de la intensidad de dosis prevista, llevando en último término a una reducción en el uso global del esquema.

Bibliografía

1. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, 10th ed. Lyon: IARC Press; 2001.
2. La situación del Cáncer en España. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005 [citado, 20 Jun 2008] Disponible en: http://www.isciii.es/htdocs/centros/epidemiologia/epi_cancer.jsp
3. Colon and rectum. En: American Joint Committeé on Cancer. AJCC cancer staging manual. 5th ed. PhiladedIphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 83-90.
4. American Cancer Society. Colon and rectum cancer [citado, 20 Jun 2008]. Disponible en: http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_4_3X_How_is_colon_and_rectum_cancer_staged.asp
5. Meyerhardt JA, Mayer RJ. Systemic therapy for colorectal cancer. N Engl J Med. 2005;352:476-87.
6. 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.
7. Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 1998;16:301-8.
8. 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.
9. 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.
10. Folprecht G, Köhne CH. The role of new agents in the treatment of colorectal cancer. Oncology. 2004;66:1-17.
11. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med. 2000;343:905-14.
12. Andre T, Louvet C, Maindrault-Goebel F, Couteau C, Mabro M, Lotz JP, et al. CPT-11 (irinotecan) addition to bimonthly, high-dose leucovorin and bolus and continuous-infusion 5-fluorouracil (FOLFIRI) for pretreated metastatic colorectal cancer. GERCOR. Eur J Cancer. 1999;35:1343-7.
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. De 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. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Díez-Fernández R, Salinas P, Girón-Duch C. Revisión del tratamiento quimioterápico del cáncer de colon metastático. Farm Hosp. 2006;30:359-69.
20. National Comprehensive Cancer Network: Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer [citado, 20 Jun 2008]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf
21. The role of oxaliplatin combined with 5-fluorouracil and folinic acid in the first and second-line treatment of advanced colorectal cancer: A clinical practice guideline [citado, 20 Jun 2008]. Disponible en: http://www.cancercare.on.ca/english/toolbox/drugs/drugformulary/drugregimens/gastro/#coloadv
22. Colon Cancer Treatment (PDQ®). National Cancer Institute [citado, 20 Jun 2008]. Disponible en: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/colon/HealthProfessional/page10
23. 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.

24. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med. 1990;322: 352-8.
25. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet. 1995;345:939-44.
26. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham DL, et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and lecovorin, fluorouracil and levamisol, and fluorouracil, leucovorin, and levamisol in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-04. J Clin Oncol. 1999;17:3553-9.
27. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. J Clin Oncol. 2007;25:3456-61.
28. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350: 2343-51.
29. National Cancer Institute Common Toxicity Criteria version 2.0 [citado, 20 Jun 2008]. Disponible en: http://ctep.cancer.gov/forms/CTCv20_4-30-992.pdf
30. de Gramont A, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in adjuvant colon cancer: updated efficacy results of the MOSAIC trial, including survival, with a median follow-up of six years. J Clin Oncol. 2007;25 Suppl 20:abstract 4007.
31. Adjuvant Systemic Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection: Guideline Recommendations _citado, 20 Jun 2008_. Disponible en: http://www.cancercare.on.ca/english/toolbox/drugs/drugformulary/drugregimens/gastro/#coloadj
32. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills Rk, Williams NS, Kerr DJ; Quasar Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. Lancet. 2007;370:2020-9.
33. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Duke's B versus Duke's C colon cancer: results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adjuvant Studies (C-01, C-02, C-03 and C-04). J Clin Oncol. 1999;17: 1349-55.
34. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. J Clin Oncol. 1999;17: 1356-63.
35. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol. 2004;22:1797-806.
36. Aranha O, Benson AB 3rd. Adjuvant therapy for colon cancer. Curr Gastroenterol Rep. 2007;9:415-21.
37. Aranda E, Abad A, Carrato A, Cervantes A, Tabernero J, Díaz-Rubio E; TTD Group (Spanish Cooperative Group for Gastrointestinal Tumor Theraphy). Guides for adjuvant treatment of colon cancer. Clin Transl Oncol. 2006;8:98-102.
38. Cavanna L, Artioli F, Codignola C, Lazzaro A, Rizzi A, Gamboni A, et al. Oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) in patients with metastatic gastric cancer (MGC). Am J Clin Oncol. 2006;29:371-5.
39. Siu SW, Chan RT, Au GK. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. Ann Oncol. 2006;17: 259-61.
40. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2006-12.
41. Rothemberg ML, Navarro M, Butts C, Bang Y, Cox JV, Goel R, et al. Phase III trial of capecitabine + oxaliplatin (XELOX) vs. 5-fluorouracil (5-FU), leucovorin (LV), and oxaliplatin (FOLFOX4) as 2nd-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (MCRC). J Clin Oncol (Meeting Abstracts). 2007; 25:4031.
42. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H 3rd, Carrato A, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med. 2005;352:2696-704.
43. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowachi MP, Figer A, Maroun J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol. 2007;25:102-9.