

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Departamento de Farmacia Galénica y Teoría Alimentaria



TESIS DOCTORAL

**Seguridad y calidad de vida en pacientes con cáncer
colorrectar no metastásico: 5-fluorouracilo frente a
capecitabina**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Julia Sánchez Gudín

Directores

Ana María Fernández Carballido
Ana Isabel Torres Suárez

Madrid 2019



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria

**“SEGURIDAD Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER
COLORRECTAL NO METASTÁSICO: 5-FLUOROURACILO FRENTE A
CAPECITABINA”**

Memoria para optar al grado de doctor presentada por:

JULIA SÁNCHEZ GUNDÍN

Bajo la dirección de las doctoras:

Dra. Ana María Fernández Carballido

Dra. Ana Isabel Torres Suárez

Madrid, julio de 2018



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria

Memoria presentada por Julia Sánchez Gundín para optar al grado de Doctor
en Farmacia por la Universidad Complutense de Madrid.

Fdo. Julia Sánchez Gundín

Vº Bº

Las directoras de la Tesis Doctoral

Ana M^a Fernández Carballido

Prof. Titular del Dpto. de Farmacia
Galénica y Tecnología Alimentaria

Facultad de Farmacia. UCM

Ana Isabel Torres Suárez

Prof. Titular del Dpto. de Farmacia
Galénica y Tecnología Alimentaria

Facultad de Farmacia. UCM

Agradecimientos

A mis directoras de tesis, Ana María Fernández Carballido y Ana Isabel Torres Suárez, gracias por haberme apoyado y animado en todo momento. También muchas gracias por todos los consejos y recomendaciones que han hecho posible que este proyecto se convirtiera en una realidad. A mis compañeras del Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca, tanto farmacéuticas como personal de enfermería, y a los compañeros de Hospital de Día Onco-Hematológico, muchas gracias por haber colaborado en el proyecto. Más en concreto a mis adjuntas del hospital y ahora compañeras, muchas gracias por iniciarme en el mundo de la investigación y por animarme en todo momento a continuar en esta aventura. En especial gracias a Lidia Martínez Valdivieso y Dolores Barreda Hernández, farmacéutica responsable del área de Oncología y jefa de Servicio de Farmacia, respectivamente, gracias por todo vuestro apoyo y colaboración. Por supuesto, agradecer a todos los pacientes que han participado en el estudio, por la serenidad con la que han llevado a cabo la cumplimentación de todos los cuestionarios, al inicio y a la mitad del tratamiento, sin ellos este proyecto no se hubiera podido llevar a cabo. Gracias a mi familia por su apoyo y confianza. A mis padres, María Isabel y Eusebio, que desde pequeña me inculcaron que el esfuerzo y el trabajo siempre tienen su recompensa.

A todos, muchas gracias

ÍNDICE

ÍNDICE	1
RELACIÓN DE ABREVIATURAS	5
ÍNDICE DE TABLAS	8
ÍNDICE DE FIGURAS	11
RESUMEN	14
OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO	25
I. FACTORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICO Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL	31
1. Clasificación	33
2. Localización del cáncer colorrectal	34
3. Estadificación del cáncer colorrectal	36
4. Mortalidad e incidencia	38
5. Factores de riesgo asociados al cáncer colorrectal	39
6. Pruebas de cribado del cáncer colorrectal	45
7. Mejora en el abordaje terapéutico del cáncer colorrectal	49
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
II. SEGURIDAD Y CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE CON CARCINOMA COLORRECTAL NO METASTÁTICO: ESQUEMA FOLFOX versus XELOX	86
INTRODUCCIÓN	88
OBJETIVO	95
MATERIAL Y MÉTODOS	96
1.- Diseño del estudio	96
2.- Ámbito del estudio	97
3.- Inclusión de pacientes	97
4.- Criterios de exclusión de pacientes del estudio	97

5.- Recogida de datos	98
6.- Cuestionarios sobre calidad de vida	98
7.- Variables recogidas:	99
8.- Tratamiento de datos	107
RESULTADOS	108
Seguridad	109
Calidad de vida	121
DISCUSIÓN	129
Limitaciones del estudio	136
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	138
III. CAPECITABINA FORMULACIÓN INNOVADORA Y FORMULACIÓN	
GENÉRICA: ANÁLISIS DE SEGURIDAD	146
INTRODUCCIÓN	148
OBJETIVO	155
MATERIALES Y MÉTODOS	156
1.- Medicamentos utilizados	156
2.- Diseño del estudio	157
3.- Ámbito del estudio	158
4.- Pacientes incluidos en el estudio	158
5.- Recogida de datos	159
6.- Variables del estudio	159
7.- Tratamiento de datos	162
RESULTADOS	162
Influencia del esquema quimioterápico administrado sobre las reacciones adversas estudiadas	166
Influencia del tipo de medicamento administrado sobre las reacciones adversas estudiadas	175

DISCUSIÓN	184
Limitaciones del estudio	193
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	195
IV. ANÁLISIS ECONÓMICO DE LOS ESQUEMAS FOLFOX Y XELOX	202
INTRODUCCIÓN	204
OBJETIVO	206
MATERIAL Y MÉTODOS	207
1.- Estudio comparativo del coste de los esquemas FOLFOX-6 versus XELOX.....	207
2.- Estudio comparativo del coste del esquema XELOX empleando capecitabina medicamento innovador versus medicamento genérico.....	208
RESULTADOS	211
DISCUSIÓN	215
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	219
V. CONCLUSIONES	222
VI. ANEXOS	228
Dictamen del comité ético de investigación clínica	230
Anexo I	231
Anexo II	233
Anexo III	235
Anexo IV	241
Anexo V.....	248

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

5-FU: 5-fluorouracilo.

CdV: calidad de vida.

CCR: cáncer colorrectal.

CCRM: cáncer colorrectal metastásico.

EGFR: receptor del factor de crecimiento epidérmico.

EPP: Eritrodisestesia palmo-plantar.

FOLFIRI: 5-FU + irinotecan.

FOLFOX: 5-FU + oxaliplatino.

FOLFOXIRI: 5-FU + oxaliplatino + irinotecan.

HER: factor de crecimiento epidérmico humano.

HR: hazard ratio.

IC: intervalo de confianza.

KRAS_m: KRAS mutado.

KRAS_{wt}: KRAS wild type o KRAS nativo.

LV: leucovorina.

OR: ods ratio.

RA: reacciones adversas.

SG: supervivencia global.

SLP: supervivencia libre de progresión.

VEGF: factor de crecimiento del endotelio vascular.

XELIRI: capecitabina + irinotecan.

XELOX o CAPOX: capecitabina + oxaliplatino. TR: tasa de respuesta.

ÍNDICE DE TABLAS

I. FACTORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICO Y ABORDAJE TERAPÉUTICO

DEL CÁNCER COLORRECTAL	31
Tabla 1.1. Clasificación TNM del carcinoma colorrectal.	37
Tabla 1.2. Estadios anatómicos/grupos pronósticos.	38
Tabla 1.3. Factores de riesgo asociados al cáncer colorrectal.	45
Tabla 1.4. Pruebas de cribado del cáncer colorrectal.	49
Tabla 1.5. Escala ECOG.	52
Tabla 1.6. Principales estudios del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en primera línea.	59
Tabla 1.7. Principales estudios del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en segunda o sucesivas líneas.	63

II. SEGURIDAD Y CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE CON CARCINOMA

COLORRECTAL NO METASTÁTICO: ESQUEMA FOLFOX versus XELOX	86
Tabla 2.1. Gravedad de los efectos adversos estudiados según el Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v.4.03). ..	103
Tabla 2.2. Características de los 33 pacientes en función del esquema quimioterápico recibido	110
Tabla 2.3. Reducciones de dosis y suspensiones de tratamiento según el esquema quimioterápico recibido.....	112
Tabla 2.4. Reacciones adversas sintomáticas en función del esquema quimioterápico administrado.	114
Tabla 2.5. Reacciones adversas hematológicas en función del esquema quimioterápico administrado.	117
Tabla 2.6. Reacciones adversas hepáticas en función del esquema quimioterápico administrado.	120
Tabla 2.7. Características de los 30 pacientes en función del esquema quimioterápico recibido.	122
Tabla 2.8. Reducciones de dosis y suspensiones de tratamiento según el esquema quimioterápico recibido.....	124

Tabla 2.9. Análisis de los distintos ítems del cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30	127
III. CAPECITABINA FORMULACIÓN INNOVADORA Y FORMULACIÓN GENÉRICA: ANÁLISIS DE SEGURIDAD	146
Tabla 3.1. Presentaciones de capecitabina comercializadas en la actualidad.....	151
Tabla 3.2. Características de los pacientes en función del esquema quimioterápico recibido.	164
Tabla 3.3. Características de los pacientes en función del medicamento administrado.	165
Tabla 3.4. Reacciones adversas sintomáticas en función del esquema quimioterápico administrado.	168
Tabla 3.5. Reacciones adversas hematológicas en función del esquema quimioterápico administrado.	171
Tabla 3.6. Reacciones adversas hepáticas en función del esquema quimioterápico administrado.	174
Tabla 3.7. Reacciones adversas sintomáticas en función del medicamento administrado.	177
Tabla 3.8. Reacciones adversas hematológicas en función del medicamento administrado.	180
Tabla 3.9. Reacciones adversas hepáticas en función del medicamento administrado.	183
IV. ANÁLISIS ECONÓMICO DE LOS ESQUEMAS FOLFOX Y XELOX	202
Tabla 4.1. Características de los envases comerciales de los medicamentos utilizados.....	210
Tabla 4.2. Coste del tratamiento adyuvante para un paciente, sin optimización de los viales	213
Tabla 4.3. Coste del tratamiento adyuvante para varios pacientes, con optimización de los viales.	214

ÍNDICE DE FIGURAS

I. FACTORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICO Y ABORDAJE TERAPÉUTICO

DEL CÁNCER COLORRECTAL 31

II. SEGURIDAD Y CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE CON CARCINOMA

COLORRECTAL NO METASTÁTICO: ESQUEMA FOLFOX versus XELOX 86

Figura 2.1. Frecuencia de reacciones adversas sintomáticas en función del tipo del esquema quimioterápico administrado.....115

Figura 2.2. Severidad de las reacciones adversas sintomáticas en función del tipo de esquema quimioterápico administrado. 115

Figura 2.3. Frecuencia de reacciones adversas hematológicas en función del tipo de esquema quimioterápico administrado.....118

Figura 2.4. Severidad de las reacciones adversas hematológicas en función del tipo de esquema quimioterápico administrado.....118

Figura 2.5. Frecuencia de reacciones adversas hepáticas en función del tipo de esquema quimioterápico administrado.....120

III. CAPECITABINA FORMULACIÓN INNOVADORA Y FORMULACIÓN

GENÉRICA: ANÁLISIS DE SEGURIDAD 146

Figura 3.1. Frecuencia de reacciones adversas sintomáticas en función del esquema quimioterápico administrado. 169

Figura 3.2. Severidad de las reacciones adversas sintomáticas en función del esquema quimioterápico administrado. 169

Figura 3.3. Frecuencia de reacciones adversas hematológicas en función del esquema quimioterápico administrado. 172

Figura 3.4. Severidad de las reacciones adversas hematológicas en función del esquema quimioterápico administrado.	172
Figura 3.5. Reacciones adversas hepáticas en función del esquema quimioterápico administrado.	174
Figura 3.6. Frecuencia de reacciones adversas sintomáticas en función del tipo de medicamento administrado.	178
Figura 3.7. Severidad de las reacciones adversas sintomáticas en función del tipo de medicamento administrado.	178
Figura 3.8. Frecuencia de reacciones adversas hematológicas en función del medicamento administrado.	181
Figura 3.9. Severidad de las reacciones adversas hematológicas en función del medicamento administrado.	181
Figura 3.10. Reacciones adversas hepáticas en función del medicamento administrado.	183
IV. ANÁLISIS ECONÓMICO DE LOS ESQUEMAS FOLFOX Y XELOX.	202

RESUMEN

SEGURIDAD Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL NO METASTÁSICO: 5-FLUOROURACILO FRENTE A CAPECITABINA

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo y el tercer tumor de mayor incidencia a nivel mundial. Tras el diagnóstico de CCR hay que conocer la estadificación del mismo para poder emplear el mejor esquema terapéutico posible; en los estadios I y II el tratamiento es únicamente quirúrgico y, en los estadios II de alto riesgo y estadios III se complementa con quimioterapia adyuvante. Estos pacientes se benefician de la adición de oxaliplatino a 5-fluorouracilo de administración intravenosa o a capecitabina de administración oral como terapia adyuvante (esquemas FOLFOX y XELOX, respectivamente). De casi todos los fármacos que se emplean actualmente en el tratamiento del CCR estadio II y III hay aprobados y comercializados medicamentos genéricos, con su consiguiente ahorro económico. En el caso concreto de capecitabina, la aparición del medicamento genérico es más reciente, lo que implica que en la práctica clínica habitual puedan emplearse todavía ambas presentaciones, innovadora y genérica.

Objetivos

Los objetivos de la presente tesis doctoral son los que siguen:

1.- Evaluar las diferencias en la aparición de reacciones adversas (RA) sintomáticas, hematológicas y hepáticas en los pacientes, debidas al esquema quimioterápico administrado: FOLFOX o XELOX.

2.- Evaluar y comparar la calidad de vida (CdV) de los pacientes tratados bien con el esquema quimioterápico FOLFOX, bien con el esquema XELOX.

3.- Evaluar las diferencias en la aparición de toxicidad sintomática, hematológica y hepática en los pacientes, debida al esquema quimioterápico administrado: capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con oxaliplatino.

4.- Evaluar las diferencias en la aparición de toxicidad sintomática, hematológica y hepática en los pacientes, debida a su tratamiento con una formulación de capecitabina innovadora o genérica.

5.- Comparar el coste de adquisición de productos de los esquemas FOLFOX y XELOX, empleando una formulación de capecitabina innovadora o una formulación genérica.

Para cubrir estos objetivos la tesis se divide en 3 estudios:

- Seguridad y calidad de vida en el paciente con carcinoma colorrectal no metastásico: esquema FOLFOX *versus* XELOX. Objetivos 1 y 2.
- Capecitabina formulación innovadora y formulación genérica: análisis de seguridad. Objetivos 3 y 4.
- Análisis económico de los esquemas FOLFOX y XELOX. Objetivo 5.

Material y métodos

Estudios descriptivos de pacientes diagnosticados de CCR no metastásico en estadio II y III en tratamiento adyuvante con los esquemas FOLFOX y XELOX. Los estudios se llevaron a cabo en el Hospital Virgen de la Luz (Cuenca, España).

Se recogieron variables de exposición (esquema quimioterápico recibido y medicamento administrado), variables de control (datos demográficos, datos de la enfermedad, datos relacionados con el tratamiento) y variables de respuesta (datos relacionados con la seguridad). El análisis estadístico de los datos se efectuó con el programa SPSS®15.0. (versión para Windows®).

Resultados

En el primer estudio se incluyeron 33 pacientes y el 100% presentaron alguna de las RA estudiadas. Las RA más frecuentes para ambos grupos, fueron neurotoxicidad, diarrea, estreñimiento y trombopenia, y se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), más frecuente en pacientes tratados con XELOX. En cuanto a la CdV, sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el ítem rol emocional a la mitad del tratamiento, pues los pacientes tratados con FOLFOX se encontraban mejor emocionalmente que con XELOX. Además, los pacientes con FOLFOX presentaron un empeoramiento en cuanto a actividades cotidianas, estreñimiento e insomnio mientras que en los tratados con XELOX se observó un empeoramiento en actividades cotidianas, estreñimiento, fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

Respecto al segundo estudio, se incluyeron 50 pacientes. Al analizar el esquema quimioterápico empleado, capecitabina en monoterapia o capecitabina combinada con oxaliplatino, se observó que las RA más frecuentes con la monoterapia fueron EPP, diarrea, estreñimiento y linfopenia y para los pacientes tratados con la combinación neurotoxicidad, diarrea, estreñimiento, neutropenia y trombopenia. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de EPP, neurotoxicidad,

neutropenia y trombopenia. Al comparar el uso de capecitabina formulación innovadora y genérica se observó que los pacientes en tratamiento con el innovador presentaban más frecuentemente EPP y linfopenia y los pacientes en tratamiento con el genérico presentaban más neurotoxicidad y trombopenia.

Por último, el coste de adquisición de los productos del esquema FOLFOX para el tratamiento adyuvante completo es de 321.78€, el del esquemaXELOX empleando capecitabina formulación innovadora 2 450.06€ y empleando capecitabina genérica 283.64€.

Conclusiones

Ambos esquemas, FOLFOX y XELOX, parecen ser seguros, aunque se encuentran diferencias en cuanto a la aparición de EPP y al empeoramiento del rol emocional en ambos grupos de pacientes. De esta manera, los pacientes con el esquema XELOX presentan EPP con mayor frecuencia y se encuentran peor emocionalmente a mitad del tratamiento adyuvante que los pacientes tratados con el esquema FOLFOX. Esto sumado al empeoramiento en los ítems fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea para los pacientes tratados con el esquema XELOX puede conllevar una ligera peor CdV para estos pacientes. Sin embargo, hay que tener en cuenta que los pacientes tratados con FOLFOX presentan una mayor frecuencia de RA hematológicas, difíciles de percibir. En cambio, los pacientes tratados con XELOX presentan una mayor frecuencia de RA sintomáticas y que por tanto sí pueden percibir, lo que probablemente conduzca a esta ligera peor CdV.

Respecto al empleo de capecitabina en monoterapia o en combinación con oxaliplatino, existe una mayor frecuencia de EPP en pacientes tratados con la monoterapia y por el contrario, existe una mayor frecuencia de neurotoxicidad,

trombopenia y neutropenia en pacientes tratados con la combinación. Probablemente, la mayor frecuencia de aparición de EPP se deba a la mayor dosis de capecitabina empleada en el esquema monoterapia y la mayor frecuencia de RA hematológicas a la toxicidad acumulada del empleo de la combinación de ambos fármacos. Además, no se observan diferencias en la frecuencia de aparición de ninguna de las RA estudiadas bien si se emplea capecitabina formulación innovadora o bien genérica aunque sí se observa una tendencia de mayor aparición de EPP en pacientes con formulación innovadora y un mayor porcentaje de neurotoxicidad en pacientes con formulación genérica, probablemente porque la formulación innovadora se empleó mayormente como capecitabina en monoterapia (esquema asociado a mayor porcentaje de EPP) y la formulación genérica como capecitabina en combinación con oxaliplatino (esquema asociado a mayor neurotoxicidad).

Finalmente, al comparar los costes de adquisición y preparación de la medicación se observa que el coste de adquisición de XELOX es 7.6 veces mayor que el esquema FOLFOX, siempre y cuando se use capecitabina formulación innovadora. En cambio, el uso del esquema quimioterápico XELOX con capecitabina formulación genérica supone un coste semejante al esquema FOLFOX, implicando un importante ahorro económico en cuanto a costes directos frente al uso de XELOX con capecitabina formulación innovadora.

SUMMARY

SAFETY AND QUALITY OF LIFE IN NON-METASTASIC COLORECTAL CANCER PATIENTES: 5-FLUOROURACIL VERSUS CAPECITABINE

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is the most frequent neoplasm of the digestive system and the third most frequent tumour worldwide. After CRC diagnosis, it is necessary to know its staging in order to use the best possible regimen; in stages I and II the treatment is only surgical and, in high-risk stages II and stages III surgery is complemented with adjuvant chemotherapy. These patients benefit from the addition of oxaliplatin to 5-fluorouracil (intravenous administration) or capecitabine (oral administration) as adjuvant therapy (FOLFOX andXELOX regimens, respectively).

Almost all the drugs used currently in the treatment of stage II and III CRC have their generic drug from several years involving an important economic saving. In the case of capecitabine, the generic drug is more recent, which implies that both, generic and brand-name drugs, can be used in routine clinical practice.

Objectives

The objectives of this doctoral thesis are as follows:

1.- To evaluate differences in the frequency of symptomatic, haematological and hepatic adverse events (AE) in patients, due to the chemotherapeutic regimen administered: FOLFOX or XELOX.

2.- To evaluate and to compare quality of life (QoL) of patients treated either with FOLFOX chemotherapeutic scheme, or with XELOX scheme.

3.- To evaluate differences in the frequency of symptomatic, hematological or hepatic toxicity in patients, due to the chemotherapeutic

regimen administered: capecitabine in monotherapy or capecitabine in combination with oxaliplatin

4.- To evaluate differences in the frequency of symptomatic, hematological and hepatic toxicity in patients, due to their treatment with and brand-name or generic capecitabine formulation.

5.- To compare product acquisition costs according to FOLFOX andXELOX schemes, when a brand-name capecitabine formulation or a generic formulation is involved.

To achieve these objectives the thesis is divided into 3 studies:

- Safety and quality of life in patients with non-metastatic colorectal cancer: FOLFOX *versus* XELOX scheme. Objectives 1 and 2.
- Capecitabine brand-name formulation and generic formulation: safety analysis. Objectives 3 and 4.
- Economic analysis of FOLFOX and XELOX schemes. Objective 5.

Material and methods

Descriptive studies of patients diagnosed with stage II and III non-metastatic CRC in adjuvant treatment with FOLFOX and XELOX schemes. The studies were carried out at the Virgen de la Luz Hospital (Cuenca, Spain).

Variables collected: exposure variables (chemotherapeutic scheme and drug administered), control variables (demographic data, disease data, treatment related data) and response variables (safety related data). The data statistical analysis was carried out with the SPSS[®]15.0 program. (Windows[®] version).

Results

33 patients were included in the first study and 100% of patients treated with FOLFOX and 100% of patients treated with XELOX presented some of the AE

studied. The most frequent AE for both groups were neurotoxicity, diarrhoea, constipation and thrombocytopenia, and statistically significant differences were found in palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome (PPE), more frequent in patients treated with XELOX. According to QoL, only statistically significant differences in the emotional role item were found at the middle of the treatment, at which point, patients treated with FOLFOX were better emotionally than those treated with XELOX. In addition, patients with FOLFOX presented a worsening in terms of daily activities, constipation and insomnia while in those treated with XELOX a worsening in daily activities, constipation, fatigue, nausea, vomiting, anorexia and diarrhoea was observed.

Regarding the second study, 50 patients were included. When the analysis of chemotherapeutic scheme used is analysed, capecitabine in monotherapy or capecitabine in combination with oxaliplatin, it is observed that the most frequent AE for patients treated with monotherapy were PPE, diarrhoea, constipation and lymphocyte count decreased and for the patients treated with the combination they were neurotoxicity, diarrhoea, constipation, neutropenia and thrombocytopenia. Statistically significant differences were found in the PPE, neurotoxicity, neutropenia and thrombocytopenia. When comparing the use of capecitabine, a brand-name and generic formulation, it was observed that patients treated with brand-name drug presented more frequently PPE and lymphopenia and patients treated with generic drug presented more neurotoxicity and thrombocytopenia.

Finally, acquiring products costs of FOLFOX scheme for complete adjuvant treatment is 321.78€, that of the XELOX scheme with capecitabine brand-name formulation 2 450.06€ and with generic capecitabine 283.64€.

Conclusions

Both schemes, FOLFOX andXELOX, seem to be safe, although differences in PPE and emotional role in both groups of patients are found. In this way, patients with XELOX scheme present PPE more frequently and they are worse emotionally in the middle of the adjuvant treatment than patients treated with FOLFOX scheme. This added to the worsening in items fatigue, nausea, vomiting, anorexia and diarrhoea for patients treated with XELOX scheme may lead to a slightly worse QoL for these patients. However, it should be taken into account that patients treated with FOLFOX present a higher frequency of haematological AE, which is difficult to perceive. In contrast, patients treated with XELOX have a higher frequency of symptomatic AE and therefore can perceive, which probably leads to this slightly worse QoL.

Regarding the use of capecitabine in monotherapy or in combination with oxaliplatin, there is a higher frequency of PPE in patients treated with monotherapy and, on the contrary, there is a higher frequency of neurotoxicity, thrombocytopenia and neutropenia in patients treated with the combination. Probably, the greater frequency of PPE is due to the higher dose of capecitabine used in the monotherapy scheme. In contrast, the greater frequency of hematological AE in patients treated with XELOX scheme is probably due to the accumulation of toxicities because of the use of two cytostatic drugs together.

In addition, no differences in the frequency of any of the EA studied were observed, when capecitabine was used as a brand-name or generic formulation, although there is a trend for greater PPE in patients with the brand-

name formulation and a higher percentage of neurotoxicity in patients with the generic formulation, probably because the brand-name formulation was used mostly as capecitabine in monotherapy (scheme associated with a higher percentage of PPE) and the generic formulation such as capecitabine in combination with oxaliplatin (scheme associated with greater neurotoxicity).

Finally, when comparing acquisition costs and medication preparation costs, it is observed that XELOX acquisition cost is 7.6 times higher than FOLFOX scheme, as long as capecitabine brand-name formulation is involved. On the other hand, the use of XELOX chemotherapeutic scheme with capecitabine generic formulation supposes a similar cost to FOLFOX scheme, with an important economic saving in terms of direct costs compared to the use of XELOX with capecitabine brand-name formulation.

OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo. Su abordaje terapéutico, tras el diagnóstico, depende del estadio en que se encuentra la enfermedad, de manera que en el caso de pacientes en estadio II de alto riesgo y estadio III, la intervención quirúrgica curativa se complementa con quimioterapia adyuvante. La quimioterapia adyuvante tradicional se basa en la administración de 5-fluorouracilo (5-FU) por vía intravenosa en monoterapia o en combinación con otro quimioterápico, también de administración intravenosa como el oxaliplatino (esquema FOLFOX). El desarrollo de la capecitabina, precursor del 5-FU de administración oral, amplió las posibilidades terapéuticas, utilizándose como monoterapia o en combinación con oxaliplatino de administración intravenosa (esquema XELOX). Actualmente, en los hospitales de España coexisten todos estos esquemas terapéuticos.

El objetivo general de este trabajo es realizar un estudio comparativo con el fin de determinar si la sustitución del 5-FU, de administración intravenosa, por capecitabina, de administración oral, supone algún tipo de ventaja desde el punto de vista de la seguridad de los tratamientos y de la calidad de vida (CdV) de los pacientes con tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal no metastásico.

Este objetivo general se desglosa en los siguientes objetivos específicos:

1.- Realizar un análisis de los factores de riesgo, diagnóstico y abordaje terapéutico del cáncer colorrectal en sus diferentes estadios.

2.- Evaluar las diferencias en la aparición de reacciones adversas (RA) sintomáticas, RA a nivel hematológico y toxicidad hepática en pacientes con

CCR no metastásico tratados bien con el esquema quimioterápico FOLFOX, o bien con el esquemaXELOX.

3.- Evaluar seguridad y CdV de pacientes con CCR no metastásico tratados bien con el esquema quimioterápico FOLFOX, o bien con el esquema XELOX.

4.- Evaluar las diferencias en la aparición de RA sintomáticas, RA a nivel hematológico y toxicidad hepática en pacientes con CCR no metastásico tratados con capecitabina, administrada bien en monoterapia o bien en combinación con oxaliplatino (esquema XELOX).

5.- Evaluar las diferencias en la aparición de RA sintomáticas, RA a nivel hematológico y toxicidad hepática en pacientes con CCR no metastásico tratados con una formulación de capecitabina innovadora o genérica.

6.- Conocer los costes directos médicos de adquisición de los medicamentos de ambos esquemas, FOLFOX y XELOX, en el tratamiento adyuvante del CCR no metastásico.

Para alcanzar estos objetivos la tesis se divide en 4 estudios:

1.- Revisión bibliográfica de la incidencia, factores de riesgo, diagnóstico y abordaje terapéutico del CCR, haciendo especial hincapié en las nuevas tendencias en cuanto al tratamiento del CCR metastásico.

2.- Estudio descriptivo prospectivo sobre la seguridad y CdV de pacientes diagnosticados de CCR no metastásico en estadio II y III en tratamiento adyuvante con los esquemas FOLFOX-6 yXELOX.

3.- Estudio observacional descriptivo retrospectivo de seguridad de pacientes diagnosticados de CCR no metastásico en tratamiento adyuvante con capecitabina, bien en monoterapia o bien con en combinación con oxaliplatino (esquema XELOX).

4.- Análisis económico de los esquemas FOLFOX y XELOX.

A fecha de presentación de esta memoria se han publicado en revistas científicas dos artículos derivados del trabajo realizado:

- Julia Sánchez-Gundín, Ana María Fernández-Carballido, Lidia Martínez-Valdivieso, Dolores Barreda-Hernández, Ana Isabel Torres-Suárez. New Trends In The Therapeutic Approach To Metastatic Colorectal Cancer. *International Journal of Medical Sciences*. 2018;15(7): 659-65. Anexo IV. Revista indexada en JCR con un factor de impacto de 2.399.
- Julia Sánchez Gundín, Ana Isabel Torres Suárez, Ana María Fernández Carballido, Lidia Martínez Valdivieso, Dolores Barreda Hernández. Cancer colorrectal: prevención y tratamiento. *Anales de la Real Academia Nacional de Farmacia*. 2017;83(2):188-99. Anexo V.

I. FACTORES DE RIESGO, DIAGNÓSTICO Y ABORDAJE
TERAPÉUTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo con aproximadamente un millón de personas diagnosticadas anualmente [1]. El CCR es el tercer cáncer más común diagnosticado en todo el mundo para ambos sexos, con una incidencia ligeramente superior en los hombres, después del cáncer de pulmón y cáncer de mama, y la cuarta mayor causa de muerte, después del cáncer de pulmón, cáncer de hígado y cáncer de estómago [2]. Sin embargo, la incidencia del CCR presenta una marcada variación geográfica (región con tasa más baja: África Central, 2.3 pacientes por cada 100 000 habitantes y región con tasa más alta: Japón, 49.3 pacientes por cada 100 000 habitantes) y una marcada variación según el desarrollo económico del país que se trate (dos tercios de todos los CCR diagnosticados se encuentran en países desarrollados) [3]. Concretamente en España, el CCR es el tumor maligno de mayor incidencia para ambos sexos, con 41 441 nuevos casos anuales y afectará a uno de cada 20 hombres y a una de cada 30 mujeres antes de cumplir los 74 años [4].

1. Clasificación

El CCR puede clasificarse como esporádico o hereditario. Se cree que más del 90-95% de estas neoplasias son esporádicas [3] y un 5-10% parecen tener un componente hereditario, cuyas subclases principales son dos trastornos autosómicos dominantes: poliposis adenomatosa familiar y CCR hereditario no asociado a poliposis, también conocido como Síndrome de Lynch [1].

Se cree que los CCR esporádicos surgen de:

- Pólipos adenomatosos (adenomas): son la vía principal (dos tercios) de desarrollo y progresión del CCR, pero sólo un pequeño porcentaje de

ellos se convierten realmente en carcinoma. Además tienen diferentes patrones de crecimiento [5]:

- *Tubular*: subtipo más frecuente. Pequeños pólipos adenomatosos.
 - *Mixto tubulovelloso*: mezcla de ambos patrones de crecimiento, tubular y veloso.
 - *Velloso*: adenomas de mayor tamaño, con mayor probabilidad de desarrollar neoplasia maligna.
- Lesiones dentadas: implican 3 tipos de pólipos, raramente malignos [6, 7]:
 - *Pólipos hiperplásicos* (28-42% de todos los pólipos detectados): más comunes en hombres y localizados principalmente en colon distal y recto.
 - *Adenomas serrados* (9%): mayor prevalencia en mujeres de aproximadamente 60 años.
 - *Adenomas dentados tradicionales* (1%): sin distinción sexual con mayor prevalencia en edades medianas cercanas a los 60 años.
 - Pólipos inflamatorios: asociados a personas con enfermedad inflamatoria intestinal.

2. Localización del cáncer colorrectal

Loupakis F y col. [8], publicaron un interesante artículo donde se evaluó la ubicación del tumor primario en pacientes con CCR. Sugirieron que el CCR proximal en la flexión esplénica tenía mayor mortalidad que el CCR distal en la flexión esplénica. Otro hallazgo importante fue la asociación entre el CCR

derecho y la quimiorresistencia, debido a una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente mayor en pacientes con tumores en el lado izquierdo [8]. Estos datos hacen hincapié en que el CCR derecho e izquierdo tiene diferencias biológicas importantes y pueden deberse a perfiles biomoleculares distintos y específicos en función de la ubicación del tumor primario, con un posible mejor impacto en el pronóstico y en el beneficio del tratamiento en paciente con CCR izquierdo. Se sabe que el desarrollo embriológico del intestino distal, el ciego, el colon ascendente, la flexura hepática del colon y los dos tercios proximales del colon transversal se originan en el intestino medio, mientras que el tercio distal de la flexura transversal y esplénica, el colon descendente, el colon sigmoide y el recto derivan del intestino posterior.

Del mismo modo, el *Cancer Genome Atlas Network* llevó a cabo un gran análisis a escala genómica de las muestras de CCR, que reveló diferencias biológicas significativas entre los CCR del lado derecho y los CCR del lado izquierdo, siendo en el lado derecho más frecuentemente hipermetilados e hipermutados [9]. Otros datos de una gran cohorte de pacientes con CCR mostraron claramente que los CCR de lado derecho y de lado izquierdo se caracterizan por características clínicas, patológicas y moleculares específicas, identificando más de 1 000 genes expresados de manera diferente entre los dos sitios anatómicos [10]. Además, las células epiteliales colorrectales están constantemente en contacto con el contenido intestinal, lo que podría desempeñar un papel crítico en la transformación celular y en el desarrollo y en la progresión del tumor. Los contenidos intestinales (residuos de alimentos, microbiota y productos de fermentación bacteriana) y sus interacciones con las células del huésped (células epiteliales e inmunitarias) pueden implicar

directamente cambios moleculares celulares o, alternativamente, pueden influir diferencialmente en la evolución tumoral de acuerdo con características moleculares en neoplasias de células malignas [11]. Los contenidos intestinales cambian gradualmente a lo largo de los diferentes sitios intestinales, y este hecho puede explicar por qué motivo las características moleculares del tumor cambian gradualmente a lo largo de los mismos. Además, el CCR derecho tiene una tasa más alta de comorbilidades como anemia, perforación intestinal y obstrucción que los tumores del lado izquierdo [10].

3. Estadificación del cáncer colorrectal

El sistema de estadificación más utilizado es el *American Joint Committee on Cancer*, también conocido como sistema TNM, descrito en tablas 1.1 y 1.2 [12].

El estadio es el principal factor pronóstico. En resumen:

- *Estadio 0 o carcinoma in situ*: es la fase más temprana del CCR. Las células tumorales se encuentran situadas en la parte más superficial de la mucosa y en ningún caso la traspasa. No afecta a ganglios linfáticos.
- *Estadio I*: el tumor afecta a la pared del colon o recto sin traspasar la capa muscular. No existe afectación de ganglios linfáticos.
- *Estadio II*: el tumor ha infiltrado todas las capas de la pared del colon o recto. Puede invadir los órganos de alrededor. No se aprecia afectación ganglionar.
- *Estadio III*: el tumor ha invadido los órganos más próximos y afecta a los ganglios linfáticos.
- *Estadio IV*: el tumor se ha diseminado afectando a órganos alejados del colon o recto como hígado, pulmón, ovario o ganglio no regional.

Tabla 1.1. Clasificación TNM del carcinoma colorrectal.

<i>T: tumor primario</i>	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscular propia.
T3	El tumor invade la subserosa o tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados.
T4a	El tumor invade el peritoneo visceral.
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.
<i>N: ganglios linfáticos</i>	
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Depósitos del tumor en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirrectales no peritonizados, sin metástasis ganglionar regional.
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.
<i>M: metástasis</i>	
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Metástasis limitada a un solo órgano o sitio (por ejemplo, hígado, pulmón, ovario o ganglio no regional).
M1b	Metástasis en más de un órgano o sitio del peritoneo.

Tabla 1.2. Estadios anatómicos/grupos pronósticos.

<i>Estadio</i>	<i>T</i>	<i>N</i>	<i>M</i>
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4b	N2b	M0
	T4a	N1-N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any t	Any N	M1b

4. Mortalidad e incidencia

El CCR tiene una tasa de mortalidad aproximada de 19.6 por cada 100 000 habitantes y una tasa de incidencia aproximada de 46.4 por cada 100 000 habitantes [13]. Ambas tasas han ido cayendo en los últimos años debido al diagnóstico en un estadio temprano gracias al conocimiento de los factores de riesgo, las pruebas de cribado colorrectal y la mejora en el abordaje terapéutico. Concretamente en España, la supervivencia a los 5 años se sitúa en este momento por encima de la media de los países europeos, con un 64%, mientras que la media europea es de un 57% [4,14].

5. Factores de riesgo asociados al cáncer colorrectal

Los factores de riesgo asociados al CCR se pueden dividir en independientes y dependientes, como se describe en la tabla 1.3.

- **5.1. Factores de riesgo independientes:** aproximadamente el 5-10% de los CCR se deben a defectos genéticos [15]. Entre estas enfermedades se encuentran:

- ✓ *Poliposis adenomatosa familiar.* Enfermedad hereditaria autosómica dominante caracteriza por la aparición de un gran número (más de 100) de pólipos de tipo adenomatoso en el colon y en el recto, existiendo alto riesgo de que estos adenomas puedan malignizarse. Es causada por mutaciones en el gen APC y supone alrededor del 1% de todos los CCR [15].
- ✓ *CCR hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch.* Enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante caracterizada por el desarrollo de CCR a edades más tempranas que el CCR esporádico, con predominio de localización en colon derecho y una elevada tendencia a presentar neoplasias tanto sincrónicas como metacrónicas tanto en el propio colon o recto, así como en otros órganos (estómago, ovario, páncreas, riñón, uréteres, etc). Se produce una mutación en la línea germinal de genes reparadores de ADN, principalmente en los genes MLH1, MSH2 y una pequeña proporción en los genes MSH6 y PMS2. Supone alrededor del 2-4% de todos los CCR [15].

- ✓ *Síndrome de Turcot*. También denominado "síndrome de tumor cerebral y poliposis" o "síndrome de glioma y poliposis". Es un trastorno hereditario raro caracterizado por el desarrollo de neoplasias malignas en el sistema nervioso central asociadas a poliposis en el colon y en el recto, con pólipos que suelen ser el origen de CCR. Se han definido dos tipos de este síndrome, uno es causado por mutaciones en genes similares a los observados en la poliposis adenomatosa familiar, donde los tumores del sistema nervioso central son glioblastomas multiformes y otro que es causado por mutaciones similares a las producidas en el síndrome de Lynch, donde los tumores del sistema nervioso central son meduloblastomas [15].

- ✓ *Síndrome de Peutz-Jeghers*. Enfermedad hereditaria rara que se caracteriza por la asociación de numerosos pólipos distribuidos por el aparato digestivo y zonas de pigmentación oscura en la mucosa de la boca y alrededor de los labios. Los pólipos son hamartomas y son causados por mutaciones en el gen *STK1* [15].

- ✓ *Poliposis asociada al gen *MUTYH**. Enfermedad de herencia autosómica recesiva que predispone al CCR, donde se ve alterado un gen que codifica para una enzima ADN glicosilasa que repara el ADN mutado producto del daño oxidativo, de manera que la ausencia de esta enzima aumentaría la tasa de mutaciones somáticas permitiendo el desarrollo tumoral [15].

5.2. Factores de riesgo dependientes:

✓ *Dieta.* La inclusión de ciertos comportamientos nutricionales en los hábitos alimenticios parece estar asociada con una reducción significativa del riesgo de CCR. Algunos de estos comportamientos nutricionales son: número de comidas diarias, consumo de sal y comidas ya elaboradas o preparadas. El hábito de hacer ingestas frecuentes está relacionado con un mejor estado dietético y con un mejor control de la glucemia, mientras que el alto consumo de sal implica hipertensión, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, lo que conlleva una desfavorable epidemiología del CCR. Por otra parte, el uso de comidas ya elaboradas o preparadas incluye alimentos procesados a altas temperaturas (fritura, parrilla, barbacoa), que están relacionados con la formación de aminas aromáticas heterocíclicas, productos carcinógenos y mutagénicos [15]. Un efecto protector contra el CCR podría ser la dieta mediterránea, que contiene [16-19]:

- Elevadas proporciones de frutas, verduras, nueces, legumbres y semillas. Ricas en fibra dietética, que parece reducir el desarrollo de CCR debido a la reducción de exposición de la mucosa colónica a agentes carcinógenos. Además, la fibra vegetal sirve de sustrato a bacterias colónicas que generan cadenas cortas de ácidos grasos como butirato, el cual posee una actividad anticarcinogénica [14].
- Ricas fuentes de carbohidratos de bajo índice glucémico. Asociados con la reducción del riesgo de CCR. El factor de

crecimiento insulínico tipo 1 se ha asociado con un mayor riesgo de CCR debido a que promueve migración celular, proliferación celular, angiogénesis e inhibición de la apoptosis y de la adhesión celular [20].

- Bajo consumo de carne roja. El consumo de carne roja se asocia con el desarrollo de CCR porque aumenta los niveles fecales de compuestos como N-nitroso, potencialmente cancerígeno [21].
- Consumo de aves y peces. Contienen pequeñas cantidades de micronutrientes (selenio, calcio), que se han asociado inversamente con el riesgo de CCR en algunos estudios epidemiológicos. Además, los ácidos grasos omega-3, presentes en los peces, inhiben el crecimiento del tumor.
- Aceite de oliva. Contiene una alta proporción de ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico, que inhiben el desarrollo del CCR debido a la inducción de la apoptosis en las células cancerosas intestinales.
- Productos lácteos bajos en grasa.
- Rica en antioxidantes (vitamina C, carotenoides, fenoles y flavonoides). Puede estar implicado en la prevención de la iniciación y progresión del CCR y puede estar asociado con menores concentraciones plasmáticas de marcadores de inflamación y disfunción endotelial.

- Vitamina D y calcio. El aumento de la ingesta de vitamina D y calcio se han asociado con una disminución del riesgo de CCR [21].
- ✓ *Inactividad física.* Diferentes estudios han demostrado una relación inversa entre la actividad física y el riesgo de CCR [22], ya que el ejercicio puede prevenir el desarrollo de pólipos a CCR debido a la reducción del tiempo de tránsito gastrointestinal, que reducen la exposición de la mucosa colorrectal a carcinógenos fecales. Además, estos estudios apoyan firmemente un efecto beneficioso de la actividad física no sólo para la prevención primaria de la CCR, sino también después de su diagnóstico [23-26].
- ✓ *Obesidad.* Un elevado índice de masa corporal se ha asociado tanto con el desarrollo de adenomas colónicos como con el desarrollo de CCR, y hace complicada la gestión del mismo tras el diagnóstico debido a su asociación con resultados quirúrgicos deficientes (la cirugía es la modalidad de tratamiento más definitiva para CCR potencialmente curables). Además, la obesidad se asocia con síndromes metabólicos (hiperinsulinemia: implica resistencia a la insulina y niveles elevados de factor de crecimiento insulínico tipo 1) y con hipertrofia adipocitaria o acumulación excesiva de tejido adiposo [27, 28]. Los adipocitos participan como mediadores centrales de la respuesta inflamatoria en individuos obesos secretando hormonas, citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento que tienen relevancia para la patogénesis de la CCR. Entre las hormonas secretadas por los adipocitos, las más relevantes

son la adiponectina, la leptina y la grelina, que promueven la mitosis de las células CCR, la angiogénesis y la tumorigénesis y suprimen la apoptosis de las células epiteliales del colon.

- ✓ *Tabaco.* En varios estudios se ha observado un aumento de varias alteraciones genéticas (mutaciones transversales) en el CCR de pacientes fumadores, asociándose el tabaquismo a un aumento del riesgo de padecer CCR [29].
- ✓ *Alcohol.* Existe una relación lineal entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de CCR, de manera que ingestas superiores a 12.5-30 g de etanol al día se ha asociado con un aumento del riesgo de CCR [30,31] pues el alcohol induce el citocromo P-450, que inhibe la desintoxicación de carcinógenos. Sin embargo, un estudio en una población mediterránea sugiere un efecto protector del consumo moderado de alcohol en el desarrollo del CCR [32].

En lo que se refiere al desarrollo de los países, el *World Health Report* en 2015 hizo hincapié en el problema que supone el sobrepeso, tabaquismo y consumo de alcohol en los países desarrollados, contribuyendo a enfermedades como son por ejemplo el cáncer [33].

Tabla 1.3. Factores de riesgo asociados al cáncer colorrectal.

<u>Factores de riesgo independientes</u>	<u>Factores de riesgo dependientes</u>
Edad mayor de 50 años	Dietas ricas en carnes rojas y alimentos procesados
Antecedentes personales de pólipos colorrectales o CCR	Inactividad física
Antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal	Obesidad
Antecedentes familiares de pólipos adenomatosos o CCR	Tabaco
Síndromes hereditarios como: <ul style="list-style-type: none"> - Poliposis adenomatosa familiar - CCR hereditario no asociado a poliposis o syndrome de Lynch - Síndrome de Turcot - Síndrome de Peutz-Jeghers - Poliposis asociada al gen MUTYH 	Ingesta de alcohol
Procedencia afro-americana	
Judíos procedentes de la Europa del Este	
<i>Diabetes Mellitus</i> tipo 2	

6. Pruebas de cribado del cáncer colorrectal

Las pruebas de cribado del CCR es otra de las causas implicadas en la reducción de la mortalidad y de la incidencia del CCR. Tienen un papel importante no sólo en el diagnóstico, sino también en la prevención de la CCR

pues implican la detección y extirpación de pólipos pre-cancerosos, previniendo el desarrollo de tumores malignos y/o su detección en estadios precoces. El cribado de CCR tiene como público tanto a población de riesgo medio (población entre 50 y 74 años sin antecedentes familiares) [34] como población de riesgo alto (población con antecedentes familiares).

En general, las pruebas de cribado colorrectal se pueden dividir en dos grupos descritos en la tabla 1.4: pruebas basadas en muestras biológicas y pruebas basadas en técnicas de imagen [35].

6.1. Pruebas basadas en muestras biológicas:

- ✓ *Tests de sangre oculta en heces:* el más ampliamente usado es el test de guayaco, que se basa en la detección de la actividad peroxidasa de la hemoglobina, emitida a la luz intestinal de algunos adenomas y del propio CCR, debido a la posible ulceración y friabilidad de los mismos. Dos pequeñas muestras de heces son recogidas durante tres deposiciones consecutivas. Es un test muy barato, pero su principal limitación es su alto porcentaje de resultados falsos positivos que obliga a la realización de una colonoscopia en todos los pacientes que hayan dado positivo. La especificidad de la prueba es aproximadamente del 80%, aunque la sensibilidad es inferior. Otra limitación es las restricciones dietéticas que precisa, pues no distingue entre hemoglobina humana y no humana [34].
- ✓ *Tests inmunoquímicos fecales:* tienen una sensibilidad superior a los test de guayaco, pues estas técnicas incorporan métodos inmunológicos cuantitativos y cualitativos que detectan

específicamente sangre humana. En cambio, presentan una baja especificidad y alto coste. Además pueden dar lugar a resultados falsos negativos en los sangrados procedentes del tracto gastrointestinal superior por el proceso de degradación de la hemoglobina en su recorrido por el tubo digestivo [34].

- ✓ *Tests de detección fecal de ADN humano fecal:* se basan en la detección de mutaciones del ADN en heces, que permite detectar carcinomas no sangrantes, mejorando la sensibilidad de las pruebas de sangre oculta en heces. El problema fundamental es que no existe una única diana de ADN, sino que existen múltiples alteraciones (K-ras, adenomas poliposis coli, p53, inestabilidad de microsatélites) que deben ser chequeadas para lograr una alta sensibilidad. Además presentan el inconveniente del alto coste [35].

- **6.2. Pruebas basadas en imágenes:** tienen como desventaja el alto coste, sin embargo, el ahorro de costes se consigue con la detección en estadios precoces de las neoplasias, evitando de este modo los costes derivados del uso de quimioterapia en estadios avanzados, además de la innegable ventaja en cuanto a supervivencia y calidad de vida global.

- ✓ *Colonoscopia:* es la mejor técnica para el cribado CCR, se considera la prueba *gold standard*. Permite la visualización de todo el colon y además de detectar neoplasias en pacientes de alto riesgo, permite en el mismo acto la resección de pólipos durante el proceso y la toma de biopsias [36], asociándose con una reducción de la incidencia de CCR en hasta un 90% [7,37].

- ✓ *Sigmoidoscopia*: es de menor eficacia que la colonoscopia para la reducción de la incidencia global del CCR, puesto que sólo permite explorar hasta 60 cm, quedando parte del colon proximal sin explorar. También permite realizar polipectomía y en aquellos casos en que se detectan pólipos en la rectosigmoidoscopia, se puede completar con una colonoscopia total, incrementándose la incidencia de la detección de la neoplasia [34].
- ✓ *Enema opaco*: se trata de una prueba de rayos X y no hay datos científicos que avalen su eficacia como prueba en el cribado poblacional. No obstante su principal inconveniente es que el paciente tiene que someterse a una colonoscopia posterior si se identifican anomalías durante la exploración [15].
- ✓ *Colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada*: se trata de un examen radiológico que emplea la tomografía computarizada para obtener una visión interna del colon. Su uso es interesante en pacientes donde la colonoscopia resultase especialmente peligrosa debido a la existencia de otras patologías médicas concomitantes como pudieran ser trastornos cardiopulmonares, situaciones de anticoagulación, obstrucción intestinal, etc. El principal inconveniente es que se trata de una técnica diagnóstica y no permite la resección simultánea de los pólipos [15].

Tabla 1.4. Pruebas de cribado del cáncer colorrectal.

<u>Pruebas basadas en muestras biológicas</u>	<u>Pruebas basadas en imágenes</u>
Test de sangre oculta en heces	Colonoscopia
Tests inmunoquímicos fecales	Sigmoidoscopia
Tests de detección fecal de ADN humano fecal	Enema opaco
	Colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada

7. Mejora en el abordaje terapéutico del cáncer colorrectal

7.1. Quimioterapia adyuvante

El tratamiento farmacológico del CCR ha evolucionado mucho en los últimos años. En cuanto a la *quimioterapia adyuvante*, usada tras la cirugía con la finalidad de disminuir las recidivas y aumentar la supervivencia de los pacientes, el 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido la base del tratamiento y se ha demostrado que la adición de oxaliplatino a 5-FU ha aumentado la supervivencia global (SG) de 12 a aproximadamente 18 meses [38]. Además, el 5-FU intravenoso puede ser sustituido por capecitabina como agente único o en combinación con oxaliplatino, con la ventaja de su administración oral y perfil de seguridad más favorable (con la excepción de una tasa relativamente más alta de eritrodisestesia palmo-plantar; EPP). Estos regímenes se consideran generalmente intercambiables [39] y existen estas combinaciones (capecitabina + oxaliplatino).

El 5-FU se usa frecuentemente en combinación con ácido folínico (leucovorin), lo que parece potenciar los efectos inhibidores del crecimiento del 5-FU. El leucovorin puede aumentar la unión del 5-FU a una enzima dentro de las células cancerosas. Como resultado, el 5-FU puede permanecer en la célula cancerígena más tiempo [40].

La duración de la terapia adyuvante debe ser de 6 meses, aunque implica una cuestión importante dada la neurotoxicidad acumulada de oxaliplatino, que a veces obliga a no finalizar dicho tratamiento.

7.2. Cáncer colorrectal estadio I

El tumor está localizado y el tratamiento es exclusivamente quirúrgico, con excelente pronóstico tras la intervención. Estos pacientes no se benefician de la quimioterapia adyuvante.

7.3. Cáncer colorrectal estadio II

En particular, los pacientes diagnosticados de CCR estadio II tienen un buen pronóstico después de la resección quirúrgica curativa y no parecen beneficiarse de la quimioterapia adyuvante [41]. La relación riesgo-beneficio para la quimioterapia en estos pacientes debe considerarse caso por caso y los clínicos deben basarse en el beneficio absoluto más que en las reducciones del riesgo relativo. El uso de FOLFOX, XELOX y capecitabina en monoterapia es apropiado quizás para aquellos pacientes con CCR en estadio II seleccionados como de alto riesgo [42].

7.4. Cáncer colorrectal estadio III

Tras una cirugía con intención curativa, los pacientes con CCR estadio III, se benefician de la adición de oxaliplatino a 5-FU o a capecitabina como terapia adyuvante, con una mayor SLP para ambos regímenes [(HR 0.82; IC 95%: 0.72

a 0.93; $p=0.002$) [42] y (HR 0.80; IC 95%: 0.69 a 0.93; $p=0.0045$) [43], respectivamente]. Capecitabina es por lo tanto una alternativa eficaz a 5-FU como terapia adyuvante [44]. Además, el régimen de FOLFOX ha mostrado una tendencia al beneficio en la tasa de SG, 78.5% y 76.0% en los grupos FOLFOX y 5-FU respectivamente (HR 0.84; IC 95%: 0.71 a 1.00; $p=0.046$) [45]. En general, los beneficios de la adición de oxaliplatino son menos claros cuando el riesgo de recidiva es bajo (grado bajo, enfermedad T1/2 o N1) o son pacientes de alto riesgo (comorbilidades asociadas, ancianos, mal EGOG), por tanto, en estos pacientes una alternativa podría ser el tratamiento con capecitabina en monoterapia [39]. ECOG se trata de una escala desarrollada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* con el objetivo de medir la repercusión funcional de la enfermedad oncológica en el paciente como criterio de progresión. La escala ECOG consta de 5 categorías resumidas en la tabla 1.5 [46,47].

El irinotecan no demostró ventaja en SLP ni SG en estudios de fase III adyuvantes en comparación con 5-FU en monoterapia [48]. y los agentes biológicos también han sido decepcionantes en los estudios adyuvantes de pacientes con CCR estadio III a pesar de su eficacia en el CCR metastásico (CCRm), como se verá a continuación [48].

Tabla 1.5. Escala ECOG.

<u>Grado</u>	<u>ECOG</u>
0	Totalmente asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	Restringido en actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar a cabo el trabajo de naturaleza liviana o sedentaria, p. Ej., tareas domésticas livianas, trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral. Levantado y caminando más del 50% de las horas de vigilia.
3	Paciente capaz sólo de cuidados personales limitados; confinado a la cama o a una silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente discapacitado. No puede llevar a cabo ningún cuidado personal. Totalmente confinado a una cama o silla.
5	Fallecido.

7.5. Cáncer colorrectal estadio IV

Cuando las lesiones tumorales se convierten en metastásicas, la estrategia general de tratamiento depende de si la enfermedad es resecable o sólo es susceptible de un tratamiento paliativo. La evaluación de estos pacientes con CCRm debe ser establecida por un comité multidisciplinario, que debe determinar las metas del tratamiento: prolongación de la supervivencia, curación, mejoría de los síntomas relacionados con el tumor, detención de la progresión tumoral y/o mantenimiento de la calidad de vida. Si la enfermedad metastásica es resecable, la prioridad del tratamiento de

primera línea es el control inmediato del tumor para mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad, estabilizar rápidamente la enfermedad progresiva y reducir las metástasis antes de la cirugía (*quimioterapia neoadyuvante*). El tratamiento médico de CCRm implica recientemente quimioterapia en combinación con nuevas terapias dirigidas, proporcionando estos nuevos regímenes una mayor tasa de resección, mayor SLP y mejor SG [49]. La combinación de 5-FU con irinotecan se conoce con el acrónimo de FOLFIRI y existe poca diferencia en la eficacia entre FOLFOX y FOLFIRI como tratamientos quimioterápicos de primera línea. La principal diferencia entre ambos regímenes es el perfil de toxicidad; más efectos secundarios gastrointestinales, fatiga y alopecia en pacientes tratados con FOLFIRI y más trombocitopenia, neurotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con FOLFOX [50,51]. La elección de un régimen sobre el otro depende de factores tales como son la edad del paciente, ECOG, comorbilidades asociadas, preferencia del paciente y toxicidad o disponibilidad de los fármacos. La exposición a los tres agentes citotóxicos (5-FU, oxaliplatino e irinotecan; FOLFOXIRI) en varias secuencias puede resultar en una supervivencia más larga, aunque se asocia a mayor toxicidad [52-55]. En cuanto a XELOX, éste constituye una alternativa a FOLFOX tanto si se usa sólo como en combinación con bevacizumab [56-59]. Los diferentes regímenes de quimioterapia en primera línea del CCRm quedan descritos en la tabla 1.6.

La adición de bevacizumab (anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une y neutraliza el factor de crecimiento del endotelio vascular [VEGF] [60]) a los regímenes de primera línea FOLFOX o XELOX dio como resultado una mejora significativa de la SLP comparada con placebo más quimioterapia

(Saltz LB y col. [61]: 9.4 *versus* 8 meses; HR 0.83; CI 97.5%: 0.72 a 0.95; $p=0.0023$). En cuanto a la asociación de bevacizumab con FOLFIRI, Hurwitz H y col. [62] demostraron que la tasa de respuesta (TR), SLP y SG eran significativamente mayores en el grupo que recibió FOLFIRI más bevacizumab que en el grupo que recibió FOLFIRI más placebo: TR (44.8% *versus* 34.8%; $p=0.004$), SLP (10.6 *versus* 6.2 meses) y SG (20.3 *versus* 15.6 meses; HR 0.66; $p<0.001$). Actualmente los regímenes utilizados en el tratamiento de primera línea son FOLFOX, XELOX o FOLFIRI más bevacizumab y hay grandes estudios observacionales que no muestran diferencias entre SLP o SG entre las diferentes combinaciones. De acuerdo con la toxicidad del bevacizumab, éste presenta reacciones adversas (RA) graves poco comunes con una toxicidad aceptable y clínicamente manejable (hipertensión, proteinuria, sangrado, tromboembolismo, perforación gastrointestinal) [63, 64].

Cuando se deseen otros tratamientos, se podría considerar la adición de un anticuerpo monoclonal dirigido específicamente contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), ya sea como un sólo agente o en combinación con los regímenes de primera línea FOLFOX o FOLFIRI o en combinación con FOLFIRI en líneas sucesivas. Cetuximab y panitumumab son ambos anticuerpos monoclonales dirigidos contra EGFR que bloquean la fosforilación del EGFR inducida por el ligando y las vías de señalización implicadas en el control de la supervivencia celular, progresión del ciclo celular, angiogénesis, migración celular e invasión/metástasis celular [60]. Estos anticuerpos monoclonales anti-EGFR han demostrado un buen perfil de eficacia y seguridad [65], pero son poco recomendados en combinación con regímenes basados en capecitabina.

En cuanto a la genética, se sabe que la mutación del gen KRAS (KRAS_m) es predictivo de no respuesta a tratamientos basados en anticuerpo monoclonal anti-EGFR [66,67], pero los pacientes con mutaciones en el codón 13 del gen KRAS, que representan aproximadamente 15-20% de todos los KRAS_m, parecen responder a cetuximab con una magnitud similar a los pacientes que presentan KRAS no mutado o *wild type* (KRAS_{wt}) [68,69]. También, los pacientes con mutaciones en el exón 2 de KRAS son predictivos de buenos resultados cuando son tratados con panitumumab [70].

Bokemeyer C y col. [71] realizaron un estudio fase II de pacientes cuyos tumores se clasificaron como KRAS_{wt}. Compararon FOLFOX más cetuximab frente a FOLFOX más placebo y se observó que la TR total en el grupo FOLFOX más cetuximab fue significativamente mayor (61.0% *versus* 37.0%; OR 2.54; IC 95%: 1.24 a 5.23; p=0.011), al igual que la SLP (7.7 *versus* 7.2 meses; HR 0.57; IC 95%: 0.36 a 0.90; p=0.0163). En cambio, el mayor ensayo que evalúa la adición de cetuximab a la quimioterapia basada en oxaliplatino concluyó que cetuximab aumenta la TR, sin evidencia de beneficio en SLP o SG en pacientes KRAS_{wt} [72].

Además, la eficacia de cetuximab más FOLFIRI en el tratamiento de pacientes con CCR_m y KRAS_{wt} fue evaluada por Van Cutsem E y col. [73], donde FOLFIRI más cetuximab mejoró significativamente la TR (57.3% *versus* 39.7%; OR 2.07; IC 95%: 1.51 a 2.80; p=0.001), SLP (9.9 *versus* 8.4 meses; HR 0.67; IC 95%: 0.56 a 0.87; p=0.0012) y SG (23.5 *versus* 20 meses; HR 0.80; IC 95%: 0.67 a 0.95; p=0.0093) en comparación con el régimen de FOLFIRI más placebo. No se observaron diferencias significativas en la eficacia en pacientes con KRAS_m.

Otro estudio (Van Cutsem E y col.) [74] comparó cetuximab más FOLFIRI con placebo más FOLFIRI y confirmó también que cetuximab más FOLFIRI aumentaba la TR (46.9% *versus* 38.7%; HR 1.40; IC 95%: 1.12 a 1.77; $p=0.004$) y la SLP (8.9 *versus* 8 meses; HR 0.85; IC 95%: 0.72 a 0.99; $p=0.048$). Sin embargo, no hubo diferencias significativas en cuanto a la SG.

La RA más frecuente en cualquier grado relacionado con cetuximab fue diarrea, trastornos de la piel y del tejido subcutáneo y no se relacionaron muertes con ella [71].

Heinemann V y col., [75] reclutaron pacientes con el fin de comparar la asociación de cetuximab más FOLFIRI con bevacizumab más FOLFIRI en primera línea de pacientes diagnosticados de CCRm con KRASwt y aunque la proporción de pacientes que lograron una respuesta objetiva y la SLP no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos (respuesta objetiva: 62.0% *versus* 58.0%; OR 1.18; IC 95%: 0.85 a 1.64; $p=0.18$ y SLP: 10,0 *versus* 10.3 meses; HR 1.06; IC 95%, 0.88 a 1.26, $p=0.55$), este estudio sugiere que FOLFIRI más cetuximab podría ser el esquema preferido de primera línea debido a su asociación con una SG significativamente mayor (28.7 *versus* 25.meses; HR 0.77, IC 95%: 0.62 a 0.96, $p=0.017$). Sin embargo, los resultados recientes del estudio CALGB/SWOG 80405 [76] no indicaron diferencias significativas en la SG cuando cualquier quimioterapia FOLFOX o FOLFIRI se combinaba con bevacizumab o cetuximab (HR 0.92). Debido a eso, todas las combinaciones de quimioterapia (FOLFOX/FOLFIRI) más anticuerpo monoclonal deberían ser consideradas como apropiadas.

En lo que respecta al panitumumab, el estudio PRIME [77] comparó la combinación de FOLFOX más panitumumab frente a FOLFOX más placebo en

pacientes sin tratamiento previo y con KRASwt. Se observó una mejoría estadísticamente significativa de la SLP en comparación con el régimen FOLFOX más placebo (9.6 *versus* 8 meses, HR 0.80; IC 95%: 0.66 a 0.97; $p=0.02$), pero no condujo a una mejoría significativa en la SG media (23.9 *versus* 19.7 meses; HR 0.83; IC 95%, 0.67 a 1.02; $p=0.072$). La resección completa después de la metastasectomía de cualquier sitio se logró en el 8.3% de los pacientes tratados con FOLFOX más panitumumab y en el 7.0% de los pacientes tratados con FOLFOX más placebo. La RA más frecuente relacionado con el panitumumab fue la toxicidad cutánea de grado 3-4. Además, Kohne C y col. [78] realizaron un pequeño estudio de fase II en el que los pacientes con enfermedad avanzada recibieron un régimen de FOLFIRI más panitumumab como tratamiento de primera línea y los resultados preliminares indicaron una TR del 48% en estos pacientes (no se informaron datos de SLP y SG) con un buen perfil de toxicidad.

En el estudio PEAK [79] se comparó también panitumumab más FOLFOX con bevacizumab más FOLFOX en pacientes diagnosticados de CCRm, previamente no tratados y con KRASwt, resultando en una SLP similar (10.9 *versus* 10.1 meses; HR 0.87; IC 95%: 0.65 a 1.17; $p=0,353$), pero mayor SG a favor del brazo de panitumumab (34.2 *versus* 24.3 meses; HR 0.87%; IC 95%: 0.44 a 0.89; $p=0.009$).

En cuanto a la adición de un anticuerpo monoclonal anti-EGFR a la quimioterapia de primera línea más bevacizumab, dos ensayos de fase III mostraron una SLP más corta, mayor toxicidad y peor calidad de vida en comparación con la terapia estándar [80, 81].

A pesar de los aumentos de la TR, SLP y SG, muchos pacientes inevitablemente recaen debido a la resistencia tumoral recién adquirida o tienen una progresión tumoral que implica el cambio a otras terapias en líneas secundarias y sucesivas. Para la mayoría de los pacientes la progresión después de un doblete de oxaliplatino resultará en un cambio a terapia basada en irinotecan y viceversa.

Tabla 1.6. Principales estudios del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en primera línea.

<u>Estudio</u>	<u>Diseño</u>	<u>TR (%)</u>	<u>p-valor</u>	<u>SLP mediana (meses)</u>	<u>p-valor</u>	<u>SG mediana (meses)</u>	<u>p-valor</u>
Saltz y col. [55]	Bevacizumab + FOLFOX o XELOX <i>versus</i> FOLFOX/XELOX	-	-	9.4	0.0023	-	-
		-	-	8			
Hurwitz y col. [56]	Bevacizumab + FOLFIRI <i>versus</i> FOLFIRI	44.8	0.004	10.6	<0.001	20.3	<0.001
		34.8		6.2		15.6	
Bokemeyer y col. [63]	Cetuximab + FOLFOX <i>versus</i> FOLFOX	61	0.011	7.7	0.0163	-	-
		37		7.2		-	
Van Cutsem y col. [65]	Cetuximab + FOLFIRI <i>versus</i> FOLFIRI	57.3	0.001	9.9	0.0012	23.5	0.0093
		39.7		8.4		20.0	
Van Cutsem y col. [66]	Cetuximab + FOLFIRI <i>versus</i> FOLFIRI	46.9	0.004	8.9	0.048	19.9	0.31
		38.7		8.0		18.6	
PRIME study [69]	Panitumumab + FOLFOX <i>versus</i> FOLFOX	-	-	9.6	0.02	23.9	0.072
		-		8.0		19.7	

TR: tasa de respuesta. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global.

7.5.1. Progresión tras la terapia estándar

Respeto a la elección de anticuerpo monoclonal en terapias de segunda o sucesivas líneas, ésta depende de varios factores, al igual que en el tratamiento de primera línea: estado de KRAS, edad del paciente, ECOG y comorbilidades, toxicidad y disponibilidad de fármacos. Diferentes regímenes de quimioterapia en tratamientos que no sean de primera línea para el CCRm quedan recogidos en la tabla 1.7.

En segunda línea, el estudio *Eastern Cooperative Oncology Group E3 200* [82] analizó pacientes previamente tratados con FOLFIRI y encontró que las TR (22.7% *versus* 8.6%; $p < 0.0001$), SLP (7.3 *versus* 4.7 meses; HR 0.61; $p < 0.0001$) y SG (12.9 *versus* 10.8 meses; HR 0.75; $p = 0.0011$) mejoraron significativamente con el tratamiento con bevacizumab más FOLFOX en comparación con placebo más FOLFOX. Esta adición resultó en un aumento del 14% en las toxicidades tanto grado 3 como grado 4 (hipertensión, sangrado, vómito). De acuerdo con FOLFIRI, la adición de bevacizumab a este régimen se asoció con una tendencia de mayor SG (25.1 *versus* 22.2 meses) [62].

Para los pacientes con KRASwt, los anticuerpos monoclonales anti-EGFR proporcionan una opción adicional para terapia de segunda línea o terapia de rescate posterior porque tienen claros beneficios, incluyendo ganancias de SG. El ensayo EPIC [83] tuvo como objetivo determinar si la adición de cetuximab a FOLFIRI prolongaba la supervivencia en pacientes previamente tratados con oxaliplatino. Los resultados mostraron mayor TR (16.4% *versus* 4.2%; $p = 0.0001$), mayor SLP (4 *versus* 2.6 meses; HR 0.69, IC 95%, 0.62 a 0.78; $p = 0.0001$) y similar SG (10.7 *versus* 10 meses; HR 0.97; IC 95% 0.85 a 1.11;

p=0.71) en el brazo del cetuximab. Estos datos también se observaron en el estudio ELSIE [84] en el que participaron pacientes de Asia y Australia.

Con respecto al panitumumab, Peeters M y col. [85] presentaron su combinación con FOLFIRI en tratamiento de segunda línea, lo que resultó en una mediana de SLP mayor (5.9 *versus* 3.9 meses; HR 0.73; IC 95%, 0.59 a 0.90, p=0.004) y un aumento no estadísticamente significativo en la SG media (14.5 *versus* 12.5 meses; HR 0.85; IC 95%, 0.70 a 1.04; p=0.12) en favor de la subpoblación de panitumumab.

Sin embargo, los datos publicados que comparan la adición de cetuximab o panitumumab a FOLFOX en tratamiento de segunda línea son muy limitados.

Otras terapias son aflibercept y ramucirumab, proteína de fusión recombinante y anticuerpo monoclonal, respectivamente, cuyo mecanismo de acción es inhibir la unión del VEGF a su receptor y al factor de crecimiento placentario bloqueando la angiogénesis [60]. Ambos han demostrado sólo tener actividad en combinación con FOLFIRI en pacientes pretratados con oxaliplatino. En cuanto al aflibercept, su eficacia es independiente de si los pacientes fueron pretratados con bevacizumab en primera línea y según el estudio VELOUR [86], la adición de aflibercept a FOLFIRI mostró mejores resultados en el grupo de aflibercept frente al brazo de FOLFIRI más placebo: mayor TR (19.8% *versus* 11.1%; p=0.0001), aumento de SLP (6.90 *versus* 4.67 meses; HR 0.76; IC 95%, 0.66 a 0.87; p=0.0001) y aumento de SG (13.50 *versus* 12.06 meses; HR 0.82; IC 95%, 0.71 a 0.94; p=0.0032). La seguridad de esta combinación resultó en una mejora de las RA asociadas con FOLFIRI (diarrea, estomatitis, infección, neutropenia y complicaciones neutropénicas) más toxicidades relacionadas con el tratamiento anti-VEGF (hipertensión, sangrado mucoso,

proteinuria) [86]. Respecto al ramucirumab, éste debe ser usado en pacientes pretratados con bevacizumab y el estudio RAISE [87] demostró una mejora en pacientes tratados con ramucirumab más FOLFIRI comparada con aquellos que recibieron placebo más FOLFIRI tanto de la SLP (5.7 *versus* 4.5 meses; HR 0.793; IC 95%: 0.697 a 0.903; p=0.0005), como de la SG (13,3 *versus* 11,7 meses; HR 0.844; IC 95%: 0.730 a 0.976; p=0.0219). Las RA de grado 3-4 que aparecieron fueron neutropenia (38%), con una incidencia de neutropenia febril del 3%, hipertensión (11%), diarrea (11%) y fatiga (12%), con una semejante tasa de muertes asociadas al tratamiento para el grupo tratado con ramucirumab más FOLFIRI (2.4%) y para el tratado con placebo más FOLFIRI (2%) [88].

Tabla 1.7. Principales estudios del tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en segunda o sucesivas líneas.

<u>Estudio</u>	<u>Diseño</u>	<u>TR (%)</u>	<u>p-valor</u>	<u>SLP mediana (meses)</u>	<u>p-valor</u>	<u>SG mediana (meses)</u>	<u>p-valor</u>
Eastern Coop. Oncology Group 3 500 [74]	Bevacizumab + FOLFOX <i>versus</i> FOLFOX	22.7 8.6	0.0001	7.3 4.7	0.0001	12.9 10.8	0.0011
Hurwitz y col. [56]	Bevacizumab + FOLFIRI <i>versus</i> FOLFIRI	- -	- -	- -	- -	25.1 22.2	-
EPIC study [75]	Cetuximab + FOLFIRI <i>versus</i> FOLFIRI	16.4 4.2	0.0001	4.0 2.6	0.0001	10.7 10.0	0.71
Peeters y col. [77]	Panitumumab + FOLFIRI <i>versus</i> FOLFIRI	- -	- -	5.9 3.9	0.004	14.5 12.5	0.12
VELOUR study [78]	Aflibercept + FOLFIRI <i>versus</i> FOLFIRI	19.8 11.1	0.0001	6.90 4.67	0.0001	13.50 12.06	0.0032
RAISE study [42]	Ramucirumab + FOLFIRI <i>versus</i> FOLFIRI	- -	- -	5.7 4.5	0.0005	13.3 11.7	0.0219

CORRECT study [79]	Regorafenib	-		2.0		6.4	
	<i>versus placebo</i>	-	-	1.7	0.0001	5.0	0.0102
CONCUR study [80]	Regorafenib	-		3.2		8.8	
	<i>versus placebo</i>	-	-	1.7	0.0001	6.3	0.0002
RECOURSE study [82]	TAS-102	1.6		2.0		7.1	
	<i>versus placebo</i>	0.4	0.29	1.7	0.001	5.3	0.001

TR: tasa de respuesta. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global.

Muchos pacientes que progresan después de todas las terapias estándar mantienen un buen ECOG y una función orgánica adecuada. Estos pacientes podrían ser candidatos a terapias adicionales como regorafenib y TAS-102, tratamientos que se pueden utilizar como tratamiento en últimas líneas en pacientes motivados diagnosticados de CCRm. Además, la mutación KRAS es un marcador predictivo negativo para el efecto de tratamiento de un anticuerpo monoclonal anti-EGFR, sin embargo, debido al mecanismo de acción de estos agentes, parece probable que el KRAS no afecte directamente a la actividad de los mismos.

Estas terapias adicionales tienen la ventaja de ser administrados oralmente. Regorafenib es un agente de desactivación del tumor que bloquea potencialmente múltiples proteínas quinasas, incluyendo quinasas involucradas en la angiogénesis tumoral y la oncogénesis [60]. En el ensayo CORRECT [89], el tratamiento con regorafenib resultó en una mejoría estadísticamente significativa en comparación con placebo en la SLP (2 *versus* 1.7 meses, HR 0.49; IC 95%: 0.42 a 0.58; $p=0.0001$) y en una prolongación de la SG (6.4 *versus* 5 meses; HR 0.77; IC 95%: 0.64 a 0.94; $p=0.0102$). Además, el 93% de los pacientes experimentaron RA al tratamiento y las más frecuentes fueron fatiga y EPP. Las RA de grado 3-4 más frecuentemente observadas fueron EPP, fatiga, diarrea, hiperbilirrubinemia e hipertensión. Por último, el 76% de los pacientes requirieron modificación de la dosis, con una dosis diaria media de 147 mg, mientras que la dosis según lo recomendado es de 160 mg por día durante los primeros 21 días de cada ciclo de 28 días.

Un segundo estudio de fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (CONCUR) evaluó la eficacia y la seguridad del

regorafenib. Los resultados del estudio CONCUR [90] mostraron una SLP significativamente mayor (3.2 *versus* 1.7 meses; HR 0.55; IC 95%: 0.40 a 0.77; $p=0.00016$) y una SG significativamente mayor (8.8 *versus* 6.3 meses; HR 0.31; IC 95%: 0.22 a 0.94; $p>0.001$) que en el ensayo CORRECT. Esta diferencia podría explicarse debido a una población de pacientes menos pretratados en el estudio CONCUR. Por lo tanto, los datos de este estudio sugieren que regorafenib debe ser utilizado antes de que los pacientes se deterioren y es importante asegurarse de que los pacientes reciban regorafenib cuando todavía tienen un buen ECOG. De acuerdo con la seguridad, el 97% de los pacientes en el estudio CONCUR tuvieron alguna RA durante el tratamiento con regorafenib y las RA de grado 3-4 más frecuentes fueron EPP, hipertensión, hiperbilirrubinemia, hipofosfatemia y aumento de la concentración de alanina aminotransferasa. Además, las RA condujeron a la modificación del tratamiento en el 75% de los pacientes. Todos estos datos son bastante similares a los resultados de los resultados de Hirano G y col. [91], donde se observó una reducción de la dosis y un retraso en el tratamiento con regorafenib en el 91% de los pacientes.

TAS-102, es otro nuevo agente oral. Es un agente antitumoral compuesto por la citotoxina trifluridina y el inhibidor de la timidina fosforilasa tipiracil que previene la degradación de la trifluridina, manteniendo una concentración sanguínea eficaz de trifluridina. En el estudio fase III RECOURSE [92], TAS-102 se asoció con un aumento significativo de la SLP en comparación con el placebo (2 *versus* 1.7 meses; HR 0.48; IC 95%: 0.41 a 0.57, $p<0.001$) y SG (7.1 *versus* 5.3 meses; HR 0.68; IC 95%: 0.58 a 0.81; $p<0.001$). En particular, se objetivó la eficacia de TAS-102 en pacientes refractarios al 5-FU cuando

dicho fármaco se había administrado como un componente del último régimen de tratamiento antes de la entrada al estudio y en pacientes que habían recibido tratamiento con regorafenib. La adición de TAS-102 en comparación con placebo dio como resultado un retraso significativo en el empeoramiento del ECOG desde la línea de base de 0 o 1 a 2 o superior (el tiempo mediano al empeoramiento del ECOG de 5.7 meses con TAS-102 en comparación con 4 meses para placebo (HR, 0.66)). La neutropenia fue la principal RA notificada (grado 3-4), que ocurrió en el 38% de los pacientes tratados con TAS-102, manejable con reducciones de dosis o interrupciones temporales en el tratamiento. En general, la neutropenia febril se produjo en el 4% de los pacientes y por tanto TAS-102 se consideró bien tolerado con efectos tóxicos leves [93,94] (diarrea grado 3-4, fatiga, náuseas y otras RA no superiores al 10%).

Por desgracia, no existe un biomarcador previo al tratamiento que indique qué pacientes se beneficiarán o no del tratamiento con aflibercept, ramucirumab, regorafenib y TAS-102 y, en la actualidad, los criterios de selección más importantes para estos tratamientos son los factores clínicos del paciente (edad, ECOG, comorbilidades) y antecedentes de tratamiento previo. La experiencia clínica muestra que los pacientes que tienen un deterioro en el ECOG no responden a estos tratamientos porque es probable que experimenten RA sin ningún beneficio.

7.5.2. Tratamiento paliativo

Por último, los pacientes diagnosticados de CCRm que presentan enfermedad no resecable serán sólo candidatos para tratamiento paliativo. Para estos pacientes, la quimioterapia más bevacizumab o quimioterapia sola sería una

opción de tratamiento de primera línea apropiada dependiendo de la función orgánica y comorbilidades. Además, la adición de anticuerpo monoclonal anti-EGFR a la quimioterapia en pacientes con KRASwt también podría considerarse en este contexto. Los objetivos de la terapia paliativa son la prolongación de la supervivencia, control de los síntomas y mantenimiento de la calidad de vida. Los determinantes clásicos que afectan la elección del tratamiento sistémico se pueden dividir en los relacionados con el paciente (edad, comorbilidades y preferencias), relacionados con la enfermedad (resecabilidad tumoral, carga de la enfermedad, síntomas, tasa de progresión de la enfermedad y antecedentes de tratamiento) y relacionados con el tratamiento (toxicidad, disponibilidad y coste).

Para los pacientes que no pueden tolerar quimioterapia combinada, o con enfermedad progresiva y/o no sintomática, un régimen de quimioterapia de toxicidad potencialmente baja, como la monoterapia con 5-FU, podría permitir la adición de un solo agente biológico con mayor seguridad.

7.5.3. Futuro del cáncer colorrectal metastásico

En cuanto al futuro, se están desarrollando terapias prometedoras para el tratamiento de CCRm. Actualmente se están evaluando varios fármacos en diferentes ensayos clínicos incluyendo [36, 95, 96]:

- Agentes de quimioterapia: topotecan (inhibidor de la topoisomerasa I).
- Terapias dirigidas: trastuzumab (dirigido al receptor del factor de crecimiento epidérmico humano [HER] 2), erlotinib (dirigido a HER1 sobre-expresado), lapatinib (inhibidor doble HER1/2), onartuzumab (inhibidor del factor de crecimiento de hepatocitos), mapatumumab (inhibidor del ligando receptor

inductor de apoptosis 1), astivantinib, brivanib, cediranib y cabozantinib (inhibidor de tirosina quinasa), vismodegib, dasatinib, saracatinib, bosutinib.

- Inmunoterapias: nivolumab (anticuerpo monoclonal anti-receptor programado de muerte-1), ipilimumab (anticuerpo monoclonal anti-citotóxico T-linfocito-4).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Choong MK, Tsafnat G. Genetic and Epigenetic Biomarkers of Colorectal Cancer. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012;10(1):9-15.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 2015;136(5):359-86.
3. Watson AJM, Collins PD. Colon Cancer: A Civilization Disorder. Dig Dis. 2011;29(2):222-8.
4. Incidencia del cáncer de colon. Asociación Española Contra el Cáncer [consultado Octubre 2017]. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdecolon/Paginas/incidencia.aspx>
5. Iravani S, Kashfi SMH, Azimzadeh P, Lashkari MH. Prevalence and Characteristics of Colorectal Polyps in Symptomatic and Asymptomatic Patients Undergoing Colonoscopy from 2009-2013. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(22):9933-7.
6. Moussata D, Boschetti G, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Nancey S, Berger F et al. Endoscopic and histologic characteristics of serrated lesions. World J Gastroenterol. 2015;21(10):2896–904.
7. Anderson JC, Shaw RD. Update on Colon Cancer Screening: Recent Advances and Observations in Colorectal Cancer Screening. Curr Gastroenterol Rep. 2014;16(9):403-11.

8. Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2015;107:1-9.
9. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature.* 2012;487(7407):330–7.
10. Hong Shen, Jiao Yang, Qing Huang, Meng-Jie Jiang, Yi-Nuo Tan, Jian-Fei Fu, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(21): 6470–8.
11. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal *versus* distal colorectum. *Gut.* 2012;61(6):847-54.
12. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum cancer staging (7th edition) [consultado Octubre 2017]. Disponible en: <http://cancerstaging.org/referencetools/quickreferences/documents/colonnmedium.pdf>
13. Jorgensen B, Knudtson J. Stop colon cancer. *Colorectal Cancer Screening-Updated guidelines.* *S D Med.* 2015;Spec No:82-7.
14. Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Epidemiología poblacional de Cáncer colorrectal: revisión de la causalidad. *ANALES Sis San Navarra* 2003;26(1):79-97.

15. American Cancer Society. Colorectal cancer prevention and early detection. 2014 [consultado Octubre 2017]. Disponible en: <https://old.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003170-pdf.pdf>
16. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Linos A, Xinopoulos D. The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development in the context of the Mediterranean diet. *Public Health Nutr.* 2013;16(5):928-35.
17. Genkinger JM, Koushik A. Meat Consumption and Cancer Risk. *PLoS Med.* 2007;4(12):e345.
18. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A. Metabolic Syndrome and Colorectal Cancer: The Protective Role of Mediterranean Diet—A Case–Control Study. *Angiology.* 2012;63(5):390-6.
19. Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Curr Nutr Rep.* 2016;5:9–17.
20. Giovannucci E. Insulin, Insulin-Like Growth Factors and Colon Cancer: A Review of the Evidence. *J Nutr.* 2001;131(11):3109–20.
21. Lee YC; Lee YL, Chiang JP, Lee JC. Differences in survival between colon and rectal cancer from SEER data. *PLoS One* 2013. 8(11):e78709.
22. Slattery ML, Edwards S, Curtin K, Ma K, Edwards R, Holubkov R, Schaffer D. Physical activity and colorectal cancer. *Am J Epidemiol.* 2003;158(3):214-24.

23. Mehta M, Shike M. Diet and physical activity in the prevention of colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(12):1721-6.
24. Rosenberg L, Boggs D, Wise LA, Palmer JR, Roltsch MH, Makambi KH et al. A follow-up study of physical activity and incidence of colorectal polyps in African-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(8):1438-42.
25. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of Physical Activity and Diet After Colorectal Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol*. 2015;33(16):1825-34.
26. Wolin KY, Patel AV, Campbell PT, Jacobs EJ, McCullough ML, Colditz GA et al. Change in physical activity and colon cancer incidence and mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19(12):3000-4.
27. Riondino S, Roselli M, Palmirotta R, Della-Morte D, Ferroni P, Guadagni F. Obesity and colorectal cancer: role of adipokines in tumor initiation and progression. *World J Gastroenterol*. 2014;20(18):5177-90.
28. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One*. 2013;8(1):e53916.
29. Diergaarde B, Vrieling A, Van Kraats AA, Van Muijen GN, Kok FJ, Kampman E. Cigarette smoking and genetic alterations in sporadic colon carcinomas. *Carcinogenesis*. 2003;24(3):565-71.
30. Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, Van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004;140(8):603-13.

31. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann* 2011;22(9):1958-72.
32. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A et al. Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study. *Dis Colon Rectum*. 2012 Jun;55(6):703-10.
33. World Health Organization. World Health Statistics 2015 [consultado Octubre 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf?ua=1&ua=1.
34. López Torres G, Hernández Carmona A. Cribado del cáncer colorrectal. *AMF* 2010;6(6):338-45.
35. Dhaliwal A, Vlachostergios PJ, Oikonomou KG, Moshenyat Y. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: Molecular targets and perspectives. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(10):178–83.
36. Singh S, Slingh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, Risk Factors and Outcomes of Interval Colorectal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1375-89.
37. Chattree A, Lee T, Guota S, Rutter MD. Management of colonic polyps and the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2015;76(3):132-7.
38. Cheng Y, Yang H, Chen G, Zhang Z. Molecularly targeted drugs for metastatic colorectal cancer. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7: 1315–22.

39. Price TJ, Segelov E, Burge M, Haller DG, Ackland SP, Tebbutt NC et al. Current opinion on optimal treatment for colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13(5):597-611.
40. Van der Wilt CL, Pinedo HM, Smid K, Cloos J, Noordhuis P, Peters GJ. Effect of folinic acid on fluorouracil activity and expression of thymidylate synthase. *Semin Oncol.* 1992;19(3):16-25.
41. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau Sn, Labianca R, Hamilton SR et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracilbased adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(20), 3219–26.
42. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3768–74.
43. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465–71.
44. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wong A et al. Capecitabine *versus* 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1190-7.

45. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109-16.
46. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
47. Nabala M, Pascual A, Llombarth A. Valoración general del paciente oncológico avanzado. Principios de control de síntomas. *Aten Primaria* 2006;38(2):21-8.
48. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3117-25.
49. Ribocco AS, Pino MS, Cipriani G, Marinozzi C, Fioretto L. Molecularly targeted therapy: toxicity and quality of life considerations in advanced colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2013;13(10):1181-91.
50. 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(22):4866-75.
51. Tournigand C, André 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(2):229-37.
52. Montagnani F, Chiriatti A, Turrisi G, Francini G, Fiorentini G. A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. *Colorectal Dis.* 2011;13(8):846-52.
53. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer.* 2006;94(6):798-805.
54. Cersosimo RJ. Management of advanced colorectal cancer, Part 1. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(5):395-406.
55. Cersosimo RJ. Management of advanced colorectal cancer, Part 2. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(6):491-506.
56. Díaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Chaves M et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(27):4224-30.
57. Antonuzzo L, Giommoni E, Pastorelli D, Latiano T, Pavese I, Azzarello D et al. Bevacizumab plus XELOX as first-line treatment of metastatic

- colorectal cancer: The OBELIX study. *World J Gastroenterol.* 2015;21(23):7281-8.
58. 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(12):2006-12.
59. Guo Y, Xiong BH, Zhang T, Cheng Y, Ma L. XELOX *versus* FOLFOX in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest.* 2016;34(2):94-104.
60. Summary of product characteristics. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [Accessed 25th May 2016]. Available at: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
61. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013-9.
62. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335-42.
63. Puthillath A, Patel A, FakihMG. Targeted therapies in the management of colorectal carcinoma: role of bevacizumab. *Onco Targets Ther.* 2009;2: 1–15.

64. Qu CY, Zheng Y, Zhou M, Zhang Y, Shen F, Cao J et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015. 28;21(16):5072-80.
65. Mello RA, Marques AM, Araújo A. Epidermal growth factor receptor and metastatic colorectal cancer: insights into target therapies. *World J Gastroenterol*. 2013;19(38):6315-8.
66. Qi-Bin Song, Qi Wang, Wei-Guo Hu. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015. 14;21(14): 4365–72.
67. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 2015. 26(1):13-21.
68. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Cutsem EV. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol*. 2012;30(29):3570-7.
69. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(7):692-700.
70. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(11):1023-34.

71. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Braud F et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):663-71.
72. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet*. 2011;377(9783):2103-14.
73. Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2011-9.
74. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(14):1408-17.
75. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE et al. FOLFIRI plus cetuximab *versus* FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065-75.
76. Abstract Number LBA3. 2014 ASCO annual meeting. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Mahoney MR, O'Neil BH et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin

- (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCCR). *J Clin Oncol* 32:5s.
77. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) *Versus* FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(31):4697-705.
78. Kohne C, Mineur L, Greil R, Letocha H, Thaler J, Hofheinz R et al. Primary analysis of a phase II study (20060314) combining first-line panitumumab (pmab) with FOLFIRI in the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCCR). Poster presented at 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium. Chicago, IL; 2010 Jun.
79. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fasola G, Canon JL, Hecht JR et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(21):2240-7.
80. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27(5):672-80.

81. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJM, Schrama JG et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(6):563-72.
82. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007;25(12):1539-44.
83. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP et al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(14):2311–9.
84. Lim R, Sun Y, Im SA, Hsieh RK, Yau TK, Bonaventura A et al. Cetuximab plus irinotecan in pretreated metastatic colorectal cancer patients: The ELSIE study. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(14): 1879–88.
85. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4706-13.
86. Van Cutsem E, Taberero J, Lakomy R, Prenens H, Prausová J, Macarulla T et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients

- with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499–506.
87. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R et al. Ramucirumab *versus* placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015;16(5):499-508.
88. Diaz-Serrano A, Riesco-Martinez MC, Garcia-Carbonero R. The safety and efficacy of ramucirumab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(6):585-95.
89. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013;381(9863):303-12.
90. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H et al. Regorafenib plus best supportive care *versus* placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619-29.
91. Hirano G, Makiyama A, Makiyama C, Esaki T, Oda H, Uchino K et al. Reduced dose of salvage-line regorafenib monotherapy for metastatic colorectal cancer in Japan. *Anticancer Res.* 2015;35(1):371-7.

92. Mayer RJ, Cutsem EV, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2015;372(20):1909-19.
93. Abstract number 0-0022. 16th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer. Phase III Trial Shows Improved Survival With TAS-102 in Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. *Ann Oncol.* 2014;25(2).
94. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):993-1001.
95. Sun W. Angiogenesis in metastatic colorectal cancer and the benefits of targeted therapy. *J Hematol Oncol.* 2012;5:63-72
96. Shukla RK. Recent advances in oral anticancer agents for colon cancer. *Future Oncol.* 2013;9(12):1893-908.

II. SEGURIDAD Y CALIDAD DE VIDA EN EL PACIENTE CON
CARCINOMA COLORRECTAL NO METASTÁTICO:
ESQUEMA FOLFOX *versus* XELOX

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico del cáncer colorrectal (CCR) ha evolucionado mucho en los últimos años. En cuanto a la terapia adyuvante para pacientes diagnosticados de CCR en estadios II y III, 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido la base del tratamiento y se ha ido combinando gradualmente con otros agentes con el objetivo de aumentar la supervivencia de los pacientes. Primeramente se combinó con ácido folínico o leucovorina (LV), lo que mostró un aumento de la tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) [1,2]. Posteriormente, la adición de oxaliplatino a 5-FU/LV demostró mejorar la supervivencia de estos pacientes y distintos estudios multicéntricos abalan esta combinación. Es el caso del estudio MOSAIC [3,4], donde tras comparar grupos de pacientes diagnosticados de CCR en estadio II y III en tratamiento adyuvante con 5-FU en monoterapia o 5-FU en combinación con oxaliplatino (esquema FOLFOX), se observó un aumento tanto de la tasa de SLP a 5 años, de 67.4% a 73.3%, como de la tasa de SG a 6 años, de 76.0% a 78.5% en los pacientes tratados con la combinación. Estos resultados fueron también confirmados con el estudio NSABP c-07 [5,6], donde las tasas de SLP a 3 y 4 años aumentaron en el grupo tratado con oxaliplatino más 5-FU/LV, de 71.8% y 67.0% a 76.1% y 73.2%, respectivamente.

Otro fármaco empleado en estos pacientes es capecitabina, carbamato de fluoropirimidina no citotóxica que, administrada por vía oral, actúa como un precursor del agente citotóxico 5-FU y se activa a través de varios pasos enzimáticos, siendo la timidina fosforilasa la enzima responsable de la conversión final a 5-FU, que se encuentra en tejidos tumorales [7]. Numerosos

estudios han demostrado que cuando capecitabina se usa en pacientes con CCR en estadio III, es una alternativa al menos tan eficaz y bien tolerada como 5-FU/LV en monoterapia [8-9], de manera que 5-FU intravenoso puede ser sustituido por capecitabina con la ventaja de su administración por vía oral. La asociación de capecitabina y oxaliplatino (esquema XELOX) también ha demostrado mejorar la supervivencia cuando se compara con la administración de 5-FU/LV en monoterapia, datos que se concluyen del estudio XELOXA [10,11], donde la tasa de SLP a 3 años fue de 70.9% para los pacientes tratados con el esquema XELOX y de 66.5% para los tratados con 5-FU/LV en monoterapia y donde la tasa de SG a 5 años fue de 77.6% para el grupo XELOX y de 74.2% para el grupo 5-FU/LV.

En cuanto a la comparación del esquema FOLFOX frente a XELOX, existen numerosos estudios comparativos del tratamiento en pacientes diagnosticados de CCR metastásico (CCRm) donde ambos esquemas han demostrado semejantes resultados de supervivencia [12-18], en cambio, no existen muchos estudios comparativos de los esquemas FOLFOX y XELOX como quimioterapia adyuvante en pacientes diagnosticados de CCR en estadio III. Aun así, el estudio llevado a cabo por Schmoll HJ y col. [19] demuestra que el tratamiento adyuvante con 5-FU/LV o capecitabina con o sin oxaliplatino en pacientes con CCR en estadio III proporciona resultados óptimos, concluyendo que ambos esquemas quimioterápicos, FOLFOX y XELOX, son eficaces. La SLP a los 5 años se situó en 64.7% para los pacientes tratados con 5-FU/LV con o sin oxaliplatino y en 64.6% para los tratados con capecitabina con o sin oxaliplatino, mientras que la SG a los 5 años fue de 75.2% y 73.9%,

respectivamente. Lo mismo sucedió con el estudio de Loree JM y col. [20], donde sí se hallaron diferencias en cuanto al aumento de la SLP a favor del esquema XELOX, pero no en la SG.

Al analizar el perfil de toxicidad de ambos esquemas, FOLFOX y XELOX, en pacientes con CCRm se observa que al igual que en la eficacia, ambos esquemas tienen semejante perfil de seguridad, con reacciones adversas (RA) manejables, aunque hay diferencias en cuanto a tasas y severidad de las mismas. Por ejemplo, en dos estudios llevados a cabo en 2007, los autores afirmaron que para ambos esquemas citotóxicos, FOLFOX y XELOX, las RA no-hematológicas grado 3-4 de mayor frecuencia fueron neurotoxicidad, que apareció en el 27% de los pacientes tratados con FOLFOX y en el 25% de los tratados con XELOX, seguido de alteraciones gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) [16]. FOLFOX se asoció con mayor frecuencia a diarrea grado 3-4 (24% *versus* 14%) y a mucositis grado 1-2 (28% *versus* 43%), mientras que XELOX se asoció más frecuentemente a hiperbilirrubinemia grado 1-2 (37% *versus* 21%) y síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (EPP) grado 1-2 (14% *versus* 5%), ambas RA típicas del uso de capecitabina [17]. En cuanto a las RA hematológicas grado 3-4, la neutropenia fue la de mayor frecuencia (7% para ambos esquemas quimioterápicos) [16].

En cambio, estudios posteriores concluyeron que era el esquema XELOX el que más se asociaba a alteraciones gastrointestinales y como habían reflejado los anteriores estudios también era el q más se asociaba a EPP, mientras que FOLFOX se asociaba mayormente con neutropenia grado 3-4 y neutropenia febril [13,14,15,18].

El estudio llevado a cabo en 2008 por Cassidy J y col. [13] concluyó que las tasas de RA grado 3-4 fueron semejantes para ambos grupos, pacientes tratados con FOLFOX y pacientes tratados con XELOX pero, en cambio, cuando las RA de grado 4 eran analizadas por separado se observaba una mayor tasa de éstas en el grupo de pacientes tratados con FOLFOX (25% *versus* 12%), siendo dichas diferencias predominantemente asociadas a las neutropenias grado 4. El esquema FOLFOX por tanto se asociaba más frecuentemente con neutropenias/granulocitopenias grado 3-4 (44% *versus* 7%), neutropenias febriles (4.8% *versus* 0.9%) y eventos tromboembólicos grado 3-4 (6.3% *versus* 3.8%), mientras que el esquema XELOX se asociaba mayormente con diarrea grado 3 (19% *versus* 11%) y EPP grado 3 (6% *versus* 1%). Las tasas de neurotoxicidad fueron semejantes para ambos grupos de pacientes (aproximadamente 17%), como ya se había observado en anteriores estudios. Otro análisis multicéntrico de estos dos esquemas quimioterápicos corroboró los datos anteriores, con la única diferencia de que al analizar conjuntamente las RA grado 3-4, éstos eran más frecuentes en el grupo de pacientes tratados con FOLFOX (65% *versus* 50%), también debido a la mayor presencia de neutropenia grado 3-4 en dicho grupo [15].

Respecto a las reacciones de hipersensibilidad de ambos esquemas quimioterápicos, destacar que un estudio que analizó estas reacciones en los pacientes diagnosticados de CCR tratados con los esquemas FOLFOX y XELOX concluyó que no existían diferencias en la aparición o no de este tipo de reacciones entre los dos grupos [21]. En cuanto a la toxicidad neurológica, el estudio llevado a cabo por Ducreux y col. [18] observó una mayor tasa de neurotoxicidad grado 3-4 en los pacientes tratados con el esquema FOLFOX

(26% *versus* 11%), pero se atribuyó probablemente a la mayor acumulación de dosis de oxaliplatino en los pacientes tratados con este esquema, misma conclusión a la que llegaron posteriormente Argyriou AA y col. [22] donde el 83.1% de los pacientes tratados con el esquema FOLFOX presentaron neurotoxicidad de cualquier grado *versus* el 60.3% del grupo tratado con XELOX.

Al analizar la seguridad de ambos esquemas en pacientes diagnosticados de CCR en estadio III, se observa que hay menos estudios comparativos que cuando se trata de CCRm, pero aun así, los perfiles de seguridad resultaron semejantes a los estudiados en pacientes diagnosticados de CCRm. En el estudio de Schmoll y col., los pacientes tratados con el esquema FOLFOX presentaban más RA grado 3-4 en general (45% *versus* 36%) y más RA grado 3-4 asociados a oxaliplatino, como son neurotoxicidad (8% *versus* 6%), neutropenia (24% *versus* 5%) y neutropenia febril (2% *versus* <1%), datos ya percibidos en los estudios anteriores donde pacientes diagnosticados de CCRm fueron analizados [19]. Sin embargo, como en los estudios anteriormente descritos, el esquema XELOX presentaba mayor frecuencia de alteraciones gastrointestinales grado 3-4, como son diarrea (15% *versus* 12%), vómitos o náuseas (7% *versus* 5%) y EPP grado 3-4 (12% *versus* <1%) [19]. Estos datos fueron semejantes a los obtenidos por Loree JM y col. [20], donde el esquema XELOX se asoció mayormente a toxicidad grado 2, destacando diarrea (25.3% *versus* 3.2%) y EPP (21.7% *versus* 1.1%).

Para tener una mejor perspectiva de cómo el tratamiento quimioterápico influye en los resultados de los pacientes diagnosticados de CCR y por tanto, elegir un esquema quimioterápico sobre otro, es importante analizar también la calidad de vida (CdV). Dicha evaluación es esencial para el proceso de toma de decisiones clínicas ya que proporciona información sobre la experiencia del paciente con la enfermedad y el tratamiento [23]. Sin embargo, la medición de la CdV no es fácil, ya que se encuentra sujeta de forma casi inevitable a cierto grado de subjetividad en relación con la “percepción de enfermedad” por parte del paciente. Es por ello que se intenta estandarizar en la medida de lo posible su evaluación mediante escalas que reflejen con la mayor exactitud posible el impacto, tanto de la enfermedad como de su tratamiento, sobre esta CdV. Es el caso de los autores Commella P y col. [24], que compararon dicha CdV de pacientes diagnosticados de CCRm en tratamiento con los esquemas FOLFOX y XELOX, para ello, los pacientes rellenaron el *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire* (EORTC QLQ-C30 versión 3.0) al inicio del tratamiento y a la semana 8, sin encontrarse diferencias en la CdV entre ambos grupos. Seymour MT y col. [25] también evaluaron con el cuestionario EORTC QLQ-C30 la CdV de pacientes con CCRm en tratamiento con capecitabina o 5-FU con o sin oxaliplatino. Pasaron el cuestionario al inicio del tratamiento y a la semana 12, concluyendo que no existían diferencias en cuanto a CdV entre ambos grupos. Conroy T y col. [26] tampoco encontraron diferencias entre esta CdV y pasaron los cuestionarios EORTC QLQ-C3 en el ciclo 4 y ciclo 8 para los pacientes tratados con FOLFOX y en el ciclo 3 y ciclo 6 para los tratados con XELOX.

En cuanto a la CdV de pacientes diagnosticados de CCR en estadio III, no existen muchos estudios comparativos. Aun así, Lin JK y col. [8] estudiaron dicha CdV entre este tipo de pacientes tratados bien con capecitabina bien con 5-FU/LV con o sin oxaliplatino, concluyendo que el tratamiento con capecitabina no ofrecía inferior CdV que el tratamiento con 5-FU/LV. Compararon la CdV mediante el cuestionario EORTC QLQ-C30 al inicio y al final del tratamiento y para ambos grupos hubo mejoras en función física, actividades cotidianas, rol emocional, estado global de salud y fatiga. Lo mismo sucedió con el estudio llevado a cabo por Chen HH y col. [27], que pasaron el cuestionario EORTC QLQ-C30 al inicio del tratamiento y a la semana 12 y 28, sin encontrar diferencias entre la CdV de ambos grupo de pacientes, sólo existieron diferencias en la aparición de pérdida de apetito, que fue inferior para el grupo tratado con capecitabina.

Debido a todo lo anteriormente comentado, efectividad, seguridad y CdV, varios factores contribuyen en la decisión de tratar a los pacientes diagnosticados de CCR con el esquema FOLFOX o con el esquema XELOX. Estos factores incluyen principalmente comorbilidades del paciente, perfil de seguridad y preferencias del propio paciente, a los cuales se les plantean las ventajas e inconvenientes de cada uno de los esquemas quimioterápicos, incluyendo perfil de seguridad, vías de administración y posología.

OBJETIVO

El objetivo principal de este estudio es conocer y comparar la seguridad y la CdV de pacientes diagnosticados de CCR estadio II o III en tratamiento adyuvante con los esquemas FOLFOX y XELOX. El esquema FOLFOX se basa en la administración intravenosa de los fármacos 5-FU y oxaliplatino y el esquema XELOX se basa en la administración por vía oral de capecitabina y en la administración intravenosa de oxaliplatino

Para alcanzar el objetivo principal se propusieron los siguientes objetivos parciales:

1.- Evaluar las diferencias en la aparición de RA sintomáticas en los pacientes, debidas al esquema quimioterápico administrado: FOLFOX o XELOX.

2.- Comparar las RA a nivel hematológico debidas al esquema quimioterápico administrado: FOLFOX o XELOX.

3.- Determinar la toxicidad hepática como consecuencia de la administración del esquema FOLFOX o del esquema XELOX.

4.- Evaluar y comparar la CdV de los pacientes tratados bien con el esquema quimioterápico FOLFOX, bien con el esquema XELOX, en base al cuestionario de la EORTC QLQ-C30 versión 3.0.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.- Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio descriptivo prospectivo de pacientes diagnosticados de CCR no metastásico en estadio II y III en tratamiento adyuvante con los esquemas FOLFOX-6 yXELOX. El esquema FOLFOX-6 se basa una dosis de oxaliplatino de 85 mg/m^2 intravenoso + una dosis de LV de 400 mg/m^2 intravenoso + una dosis de 5-FU de 400 mg/m^2 en bolo intravenoso el día 1 del ciclo, luego consiste en una infusión continua durante dos días de 5-FU de $1200 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (total 5-FU 2400 mg/m^2 durante 46-48 horas). Todo ello repetido cada dos semanas, ciclos de 14 días, durante un total de 24 semanas (12 ciclos totales). El esquema XELOX en cambio se basa en una dosis de oxaliplatino de 130 mg/m^2 intravenoso el día 1 de cada ciclo + capecitabina 1000 mg/m^2 dos veces al día (total 2000 mg/m^2 diarios) vía oral durante 14 días, comenzando también el día uno del ciclo. Todo ello repetido cada tres semanas, 21 días, durante un total de 24 semanas (8 ciclos totales) [28,29]. En los pacientes con cáncer de recto se puede administrar un número inferior de ciclos, pues estos pacientes previamente al tratamiento adyuvante pueden ser tratados con quimioterapia y radioterapia, dependiendo de la localización del tumor. Esta quimiorradiación se administra antes o después de la cirugía con el objetivo de reducir el tamaño del tumor o reducir las células tumorales residuales para así disminuir el riesgo de recaídas o recidivas locales, pero siempre antes del tratamiento adyuvante.

2.- Ámbito del estudio

El estudio se realizó en el Hospital Virgen de la Luz (Cuenca, España) durante 24 meses (octubre 2015-octubre 2017) e incluyó pacientes que durante este periodo estuvieron en tratamiento adyuvante para CCR estadio II o III.

3.- Inclusión de pacientes

Se incluyeron pacientes que durante el periodo de estudio empezaban y terminaban el tratamiento adyuvante, es decir, completaban las 24 semanas de tratamiento adyuvante.

También se incluyeron aquellos pacientes que habían iniciado la adyuvancia previo al inicio del estudio, pero que la terminaron una vez comenzado el mismo, a partir de octubre 2015.

Los pacientes que iniciaron tratamiento a partir de abril 2017 no se incluyeron, pues no terminaban el tratamiento adyuvante hasta después de 24 semanas, después de octubre 2017, fecha fin del estudio.

Además, todos los pacientes debían firmar su consentimiento para participar en el estudio tras ser informados de los objetivos del mismo.

4.- Criterios de exclusión de pacientes del estudio

Pacientes cuyo deterioro cognitivo les impidiese entender y responder a los cuestionarios, pacientes con incapacidad de entender el castellano y pacientes que por cualquier motivo no accediesen a firmar el consentimiento para participar en el estudio.

5.- Recogida de datos

Los datos se recogieron según iban acudiendo los pacientes diagnosticados de CCR estadio II y III en tratamiento adyuvante con esquema FOLFOX y XELOX a la Consulta de Oncología. Se identificaban en el Servicio de Farmacia, al prepararse los ciclos de quimioterapia correspondientes. A continuación, se procedía a informar a dichos pacientes de los objetivos del estudio (anexo I) y, tras la firma del consiguiente consentimiento informado (anexo II), se les facilitaba el cuestionario (anexo III) que rellenaban en el momento.

Posteriormente, se revisaba:

- Historia clínica informatizada (Mambrino XXI®).
- Historia farmacoterapéutica del módulo de Pacientes Externos de Farmatools-Dominion®.
- Historia farmacoterapéutica del programa informático Farhos-Oncología® v.5.0.

La recogida de datos se llevó a cabo en una base de datos Excel y otra base de datos Access. Además, la gestión y mantenimiento de toda la información garantizaba los derechos de intimidad y protección de datos personales de acuerdo a la legislación vigente (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal [30]).

6.- Cuestionarios sobre calidad de vida

Se pasó a los pacientes el cuestionario de CdV EORTC QLQ-C30 versión 3.0 [31] al principio y a la mitad del tratamiento adyuvante (en el ciclo 7 para los pacientes tratados con el esquema FOLFOX y en el ciclo 5 para los tratados

con XELOX, en la semana 12 en todos los casos). Se trata de un cuestionario validado y desarrollado por la *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life* para medir la CdV de pacientes oncológicos.

Dicho cuestionario está recogido en el anexo III y consta de 30 preguntas repartidas en 3 escalas:

- **Escala funcional** (*función física*, preguntas del 1 al 5; *actividades cotidianas*, preguntas 6 y 7; *rol emocional*, preguntas del 21 al 24; *función cognitiva*, preguntas 20 y 25; y *función social*, preguntas 26 y 27).
- **Escala de síntomas** (*fatiga*, preguntas 10, 12 y 18; *dolor*, preguntas 9 y 19; *náuseas/vómitos*, preguntas 14 y 15; *disnea*, pregunta 8; *insomnio*, pregunta 11; *anorexia*, pregunta 13; *estreñimiento*, pregunta 16; *diarrea*, pregunta 17; e *impacto económico*, pregunta 28).
- **Escala de estado global de salud** (preguntas 29 y 30).

7.- Variables recogidas:

VARIABLES DE EXPOSICIÓN

- Esquema quimioterápico FOLFOX
- Esquema quimioterápico XELOX

VARIABLES DE CONTROL

Datos demográficos:

- Edad.

- Sexo.

Datos de la enfermedad:

- Localización.
- Estadio.
- ECOG.

Datos relacionados con el tratamiento:

- Existencia o no de quimiorradiación previa.
- Número de ciclos recibidos.
- Tiempo (meses) desde diagnóstico hasta inicio de tratamiento adyuvante.
- Dosis de inicio.
- Reducción o no de la dosis durante el tratamiento.
- Motivo de la reducción.
- Motivo de suspensión del tratamiento en el caso de que se suspendiera.

VARIABLES DE RESPUESTA

Datos relacionados con la seguridad:

- Aparición de RA al tratamiento.
- Grado de severidad de las sospechas de RA.

Se recogieron como RA:

- ✓ Diarrea y/o estreñimiento.
- ✓ Náuseas y/o vómitos
- ✓ Mucositis.
- ✓ EPP.
- ✓ Neurotoxicidad.
- ✓ Alteraciones hematológicas (anemia, trombopenia, linfopenia, neutropenia).
- ✓ Alteraciones hepáticas (aumento de la bilirrubina total e hipertransaminemia, entendiéndose como tal aumentos de la transaminasa glutámico-oxalacética (GOT) o aspartato aminotransferasa, aumentos de la transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) o alanina aminotransferasa y aumentos de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT)).

La gravedad de las RA se estableció siguiendo el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v.4.03), recogida en la tabla 2.1, a excepción de las alteraciones hepáticas. Éstas no vienen estadificadas en dicho documento y sólo se analizó la presencia o no de estas alteraciones, estableciendo los valores límites según los indicados por el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital en el que se realizó el estudio.

Datos relacionados con la CdV:

Para el análisis del cuestionario EORTC QLQ-C30 se asignaron valores de 1 y 2 (1: no, 2: sí) para las preguntas de la 1 a la 7; valores entre 1 y 4 para las preguntas de la 8 a la 28 (1: nada, 2: un poco, 3: bastante, 4: mucho); y sólo en los ítems 29 y 30 se evaluaron con puntajes de 1 a 7 (1: extremadamente mala, 2: muy mala, 3: mala, 4: regular, 5: buena, 6: muy buena, 7: extremadamente buena). Las puntuaciones obtenidas se estandarizaron y se obtuvo un *score* entre 0 y 100, de manera que los valores altos en la escala de estado global de salud y escala de síntomas indicaban una mejor CdV y valores altos en la escala funcional indicaban una peor CdV, debido a mayor nivel de sintomatología o problemas relacionados con la salud.

Todo ello queda detallado en la imagen 2.1, según la estandarización manual de la EORTC-QLQ-C30 [33].

Tabla 2.1. Gravedad de los efectos adversos estudiados según el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v.4.03).

<u>Eventos adversos</u>	<u>Grado 1</u>	<u>Grado 2</u>	<u>Grado 3</u>	<u>Grado 4</u>	<u>Grado 5</u>
<i>Diarrea</i>	Hasta 4 deposiciones diarias; leve incremento del débito de una ostomía.	De 4 a 6 deposiciones diarias; necesidad de hidratación IV por menos de 24 horas; incremento moderado del débito de una ostomía. No existe interferencia con AVD.	7 o más deposiciones diarias; necesidad de hidratación IV por más de 24 horas; necesidad de hospitalización; aumento acentuado del débito de una ostomía. Interferencia con AVD.	Riesgo de mortalidad (shock hemodinámico).	Muerte.
<i>Estreñimiento</i>	Síntomas ocasionales o intermitentes; uso esporádico de laxantes, cambios de la dieta o necesidad de enemas.	Síntomas persistentes con uso frecuente de laxantes o enemas.	Síntomas que interfieren con las AVD (estreñimiento grave con necesidad de evacuación manual).	Riesgo de mortalidad (obstrucción, megacolon tóxico).	Muerte.
<i>Náuseas</i>	Hiporexia sin alteraciones del hábito alimentario.	Menor ingesta por VO, sin pérdida de peso significativa, deshidratación o desnutrición; necesidad de hidratación IV por	Inadecuada ingesta de calorías o líquidos por VO; necesidad de hidratación IV, NE o NPT por más de 24 horas.	Consecuencias potencialmente mortales.	Muerte.

		menos de 24 horas.			
Vómitos	Un episodio en 24 horas.	2 a 5 episodios en 24 horas; necesidad de hidratación IV por menos de 24 horas.	No menos de 6 episodios en 24 horas; necesidad de hidratación IV, NE o NPT por más de 24 horas.	Consecuencias potencialmente mortales.	Muerte.
Eritrodisestesia palmo-plantar	Cambios mínimos en la piel o dermatitis (por ejemplo, eritema, edema o hiperqueratosis) sin dolor.	Cambios en la piel (por ejemplo, pelado, ampollas, sangrado, edema o hiperqueratosis) con dolor, limitando las AVD.	Cambios severos en la piel (por ejemplo, pelado, ampollas, sangrado, edema o hiperqueratosis) con dolor, limitando el autocuidado.	---	---
Mucositis	Eritema (exantema) de la mucosa.	Ulceraciones o pseudomembranas focales.	Ulceraciones o pseudomembranas confluentes; hemorragia con traumatismos mínimos.	Necrosis tisular, hemorragia espontánea significativa; consecuencias potencialmente mortales.	Muerte.
Anemia	Desde 10 g/dL (6.2 mmol/L, 100 g/L) hasta el límite inferior normal.	Desde 8 g/dL (4.9 mmol/L, 80 g/L) hasta 10 g/dL (6.2 mmol/L,	Inferior a 8 g/dL (4.9 mmol/L, 80 g/L); transfusión indicada.	Consecuencias potencialmente mortales; indicada	Muerte.

		100 g/L).		intervención urgente.	
Trombopenia	Por debajo de 75000/mm ³ (75 x 10 ⁹ /L) hasta el límite inferior normal.	Desde 50000/mm ³ (50 x 10 ⁹ /L) hasta 75000/mm ³ (75 x 10 ⁹ /L).	Desde 25000/mm ³ (25 x 10 ⁹ /L) hasta 50000/mm ³ (50 x 10 ⁹ /L).	Inferior a 25000/mm ³ (25 x 10 ⁹ /L).	Muerte.
Linfopenia	Desde 800/mm ³ (0.8 x 10 ⁹ /L) hasta el límite inferior normal.	Desde 500/mm ³ (0.5 x 10 ⁹ /L) hasta 800/mm ³ (0.8 x 10 ⁹ /L).	Desde 200/mm ³ (0.2 x 10 ⁹ /L) hasta 500/mm ³ (0.5 x 10 ⁹ /L).	Inferior a 200/mm ³ (0.2 x 10 ⁹ /L).	Muerte.
Neutropenia	Desde 1500/mm ³ (1.5 x 10 ⁹ /L) hasta el límite inferior normal.	Desde 1000/mm ³ (1 x 10 ⁹ /L) hasta 1500/mm ³ (1.5 x 10 ⁹ /L).	Desde 500/mm ³ (0.5 x 10 ⁹ /L) hasta 1000/mm ³ (1 x 10 ⁹ /L).	Inferior a 500/mm ³ (0.5 x 10 ⁹ /L).	Muerte.

AVD: actividades de la vida diaria. IV: intravenosa. VO: vía oral. NE: nutrición enteral. NPT: nutrición parenteral total. Eventos adversos: Grado 1 (evento adverso leve), Grado 2 (evento adverso moderado), Grado 3 (evento adverso grave), Grado 4 (evento adverso con riesgo de mortalidad o discapacidad), Grado 5 (muerte asociada con un evento adverso).

Imagen 2.1. Estandarización de los valores de las distintas áreas del cuestionario.

En términos prácticos, si los ítems $I_1, I_2, I_3, \dots, I_n$ están incluidos en las distintas escalas, el proceso es el siguiente:

Puntuación total

Calcular la puntuación total

$$\text{Puntuación total} = PT = (I_1 + I_2 + \dots + I_n)/n$$

Transformación lineal

Aplicar la transformación lineal de 0 a 100 para obtener el score S,

Escala funcional:
$$S = \left\{ 1 - \frac{(PT - 1)}{\text{rango}} \right\} \times 100$$

Escala de síntomas:
$$S = \left\{ \frac{(PT - 1)}{\text{rango}} \right\} \times 100$$

Escala de estado global de salud:
$$S = \left\{ \frac{(PT - 1)}{\text{rango}} \right\} \times 100$$

Rango es la diferencia entre el valor máximo posible de la PT y el valor mínimo posible. El cuestionario EORTC QLQ-C30 está diseñado de manera que todos los ítems de cualquier escala toman los mismos valores. La mayoría de los ítems se puntúan del 1 al 4, por tanto el rango es igual a 3. La excepción son los ítems en relación a la escala de estado global de salud, que tiene 7 posibles respuestas con un rango igual a 6, y los ítems iniciales con respuesta sí/no (función física y actividades cotidianas de la escala funcional) que tomarán un rango igual a 1.

Cambios en la escala EORTC superior a 10 puntos de las puntuaciones basales se consideraron clínicamente relevantes, ya fueran a mejor o a peor. Alteraciones de 5 a 10 puntos en las puntuaciones medias de los distintos ítems conllevaban un “pequeño” cambio, alteraciones de 10 a 20 puntos informaban de cambios “moderados” y más de 20 puntos de diferencia implicaban “mucho” cambio [33].

8.- Tratamiento de datos

El análisis estadístico de los datos se efectuó con el programa SPSS® 15.0. (versión para Windows®). Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas o numéricas utilizando medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (rango) y para las variables categóricas o cualitativas se emplearon frecuencias absolutas y relativas. En el análisis bivalente, la relación entre las diferentes variables independientes categóricas nominales (fármaco y esquema quimioterápico administrado) y la variable dependiente se estudió mediante la prueba *chi-cuadrado (FISHER)* en el caso de aparición o ausencia de alguna de las RA estudiadas. Se tomó $p < 0.05$ como relación estadísticamente significativa.

En cuanto a la evaluación de la CdV, el valor medio de cada una de los ítems en los que está dividido el cuestionario se obtuvo a partir de la media de las preguntas que los componen. La comparación de medias de una variable cuantitativa por otra cualitativa dicotómica se realizó con la *prueba T para muestras independientes*. Se consideró estadísticamente significativa la $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se analizaron 39 pacientes, de los cuáles, uno fue excluido del estudio por incapacidad para entender el castellano. De los 38 pacientes inicialmente incluidos en el estudio, 5 tuvieron que salir del mismo una vez iniciado el tratamiento adyuvante por varios motivos: 1 paciente tuvo que suspender el tratamiento debido a una RA (cardiotoxicidad), 2 pacientes tuvieron que suspenderlo por progresión de la enfermedad y otros 2 pacientes por no completar la adyuvancia con el mismo esquema quimioterápico (alternaron ciclos del esquema FOLFOX con ciclos del esquema XELOX durante el tratamiento adyuvante). Además, de estos 33 pacientes, 3 fueron identificados a mitad del tratamiento adyuvante, pues habían iniciado dicho tratamiento antes del inicio del estudio. Por tanto, para el análisis de la seguridad de los esquemas FOLFOX y XELOX en adyuvancia para pacientes diagnosticados de CCR estadio II o III se incluyeron 33 pacientes, pero para el análisis de la CdV, sólo se incluyeron 30, pues los 3 identificados a mitad del tratamiento adyuvante no habían rellenado el cuestionario de CdV al inicio (no estaba en marcha el estudio).

Seguridad

Estudio comparativo de seguridad de los esquemas quimioterápicos empleados (FOLFOX o XELOX) y análisis de frecuencia y severidad de las reacciones adversas acontecidas.

33 pacientes fueron incluidos en el estudio, con una edad media de 61 años (rango: 21-76) y predominio masculino (24 pacientes; 73%). En cuanto a la enfermedad, 17 (52%) pacientes presentaban localización colónica frente a 16 (48%) que presentaban localización rectal y todos los pacientes (100%) presentaban ECOG menor o igual a 2. XELOX fue el esquema quimioterápico más frecuente (21 pacientes; 64%) frente a FOLFOX (12 pacientes; 36%) y 12 pacientes recibieron quimiorradiación previa (36%; 5 tratados con FOLFOX y 7 tratados con XELOX). De estos 12 pacientes, todos ellos diagnosticados de carcinoma rectal, 6 pacientes recibieron un número de ciclos inferior al resto (1 paciente recibió 10 ciclos de FOLFOX y 5 pacientes recibieron 6 ciclos de XELOX). La mediana de meses desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento adyuvante fue de 3 meses (rango: 1-7). Las dosis de inicio fueron todas acordes con lo indicado en ficha técnica a excepción de 4 pacientes (12%) que iniciaron el tratamiento adyuvante con dosis reducidas por empeoramiento del estado general. Las características de los pacientes en función del esquema quimioterápico recibido quedan recogidas en la tabla 2.2, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables.

Tabla 2.2. Características de los 33 pacientes en función del esquema quimioterápico recibido.

	Esquema FOLFOX (n=12) N (%)	Esquema XELOX (n=21) N (%)	valor p
Edad (años)			
Media (rango)	60 (38-70)	62 (21-76)	p = 0.600
Sexo			
Hombre	10 (83%)	14 (67%)	p = 0.289
Mujer	2 (17%)	7 (33%)	
Localización			
Rectal	7 (58%)	9 (43%)	p = 0.392
Colónica	5 (42%)	12 (57%)	
Estadio			
2	3 (25%)	5 (24%)	p = 0.939
3	9 (75%)	16 (76%)	
Quimiorradiación previa			
Sí	5 (42%)	7 (33%)	p = 0.633
No	7 (58%)	14 (67%)	
Número de ciclos recibidos			
Mediana (rango)	12 (10-12)	8 (6-8)	p=0.105
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio tratamiento (meses)			
Mediana (rango)	3 (1-7)	3 (1-6)	p = 0.431
Dosis de inicio			
Completas	11 (92%)	18 (86%)	p = 0.605
Reducidas	1 (8%)	3 (14%)	

Respecto a las reducciones de dosis o suspensiones del tratamiento en la primera mitad de la terapia adyuvante (entre el ciclo 1 y 7 para los pacientes tratados con FOLFOX y entre el ciclo 1 y 5 para los tratados con XELOX, 12 primeras semanas), 13 (39%) pacientes redujeron la dosis de oxaliplatino, 11 (33%) pacientes redujeron la dosis de fluoropirimidinas y 3 (9%) pacientes suspendieron el tratamiento con oxaliplatino, todo ello debido a RA. Al final del tratamiento adyuvante (tras las 24 semanas de tratamiento), 15 (45%) pacientes habían reducido la dosis de oxaliplatino, 15 (45%) pacientes habían reducido la dosis de fluoropirimidinas, 13 (39%) pacientes habían suspendido el tratamiento con oxaliplatino y 7 pacientes (21%) habían suspendido el tratamiento con fluoropirimidinas. En total, 7 pacientes (21%) habían suspendido el tratamiento quimioterápico completo. El motivo de reducción de dosis fue en todos los casos la aparición de RA, principalmente neurotoxicidad grado 2-4 (11 pacientes; 33%), trombopenia grado 1-2 (10 pacientes; 30%), neutropenia grado 2-3-4 (10 pacientes; 30%) y mucositis grado 2 (4 pacientes; 12%). Otras RA que conllevaron la reducción de dosis fueron náuseas grado 2 (1 paciente; 3%), anemia grado 2 (1 paciente; 3%), EPP grado 2 (1 paciente; 3%), trombosis venosa profunda (1 paciente; 3%) y edemas en miembros inferiores (1 paciente; 3%). El principal motivo de suspensión del tratamiento completo fue también la aparición de RA (3 pacientes; 9%), seguido de progresión (1 paciente; 3%), deseo de incorporación a la vida laboral por motivos económicos (1 paciente; 3%) y prolapso de la colostomía (1 paciente; 3%). Las RA que conllevaron la suspensión del tratamiento fueron neutropenia grado 3, infección urinaria con manejo tórpido con antibióticos y reacción vagal.

Los tratamientos se suspendieron en el ciclo 10-11 para los pacientes tratados con el esquema FOLFOX y en el ciclo 6 para los tratados con XELOX.

Las reducciones de dosis y suspensiones de tratamiento quedan recogidas en la tabla 2.3 y sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la dosis de oxaliplatino al final del tratamiento.

Tabla 2.3. Reducciones de dosis y suspensiones de tratamiento según el esquema quimioterápico recibido.

	Esquema FOLFOX (n=12) N (%)	Esquema XELOX (n=21) N (%)	valor p
Dosis oxaliplatino a mitad del tratamiento			
Completa	5 (42%)	12 (57%)	p=0.094
Reducida	7 (58%)	6 (29%)	
Suspendida	-	3 (14%)	
Dosis fluoropirimidina a mitad del tratamiento			
Completa	7 (58%)	15 (71%)	p=0.446
Reducida	5 (42%)	6 (29%)	
Suspendida	-	-	
Dosis oxaliplatino al final del tratamiento			
Completa	-	5 (24%)	p=0.039*
Reducida	8 (67%)	7 (33%)	
Suspendida	4 (33%)	9 (43%)	
Dosis fluoropirimidina al final del tratamiento			
Completa	3 (25%)	8 (38%)	p=0.734
Reducida	6 (50%)	9 (43%)	
Suspendida	3 (25%)	4 (19%)	

*p<0.05.

Al analizar la aparición de RA según el esquema quimioterápico administrado, se observó que el 100% de los pacientes tratados con FOLFOX y el 100% de los pacientes tratados con XELOX presentaron alguna de las RA estudiadas. El número de pacientes con toxicidad grado 1-2 fue 7 (58%) para el grupo FOLFOX y 17 (81%) para el grupo XELOX; y con grado 3-4 fue de 5 (42%) y 4 (19%) pacientes, respectivamente.

Reacciones adversas sintomáticas

Las RA sintomáticas más frecuentes para ambos grupos, pacientes tratados con FOLFOX y pacientes tratados con XELOX, fueron neurotoxicidad y diarrea y/o estreñimiento. Las RA menos frecuentes fueron EPP y mucositis para los pacientes tratados con FOLFOX y mucositis para los tratados con XELOX.

Al analizar las RA sintomáticas más en profundidad, se observa que en el grupo tratado con el esquema FOLFOX, 12 (100%) pacientes presentaron neurotoxicidad, 10 (83%) pacientes diarrea y/o estreñimiento, 5 (42%) pacientes náuseas y/o vómitos, 2 (16%) pacientes mucositis y 1 (8%) paciente EPP. Respecto al grupo tratado con el esquema XELOX, 19 (90%) pacientes presentaron neurotoxicidad, 14 (67%) pacientes diarrea y/o estreñimiento, 12 (57%) pacientes náuseas y/o vómitos, 8 (38%) pacientes EPP y 6 (28%) pacientes mucositis. Además, en el grupo FOLFOX todas las RA sintomáticas fueron grado 1-2 a excepción de 1 (8%) paciente que presentó mucositis grado 3 y otro paciente (8%) que presentó neurotoxicidad también grado 3. Para los pacientes tratados con el esquema XELOX, todas estas RA fueron grado 1-2. Las RA sintomáticas en función del esquema quimioterápico administrado quedan recogidas en la tabla 2.4 y en las figuras 2.1 y 2.2, encontrándose

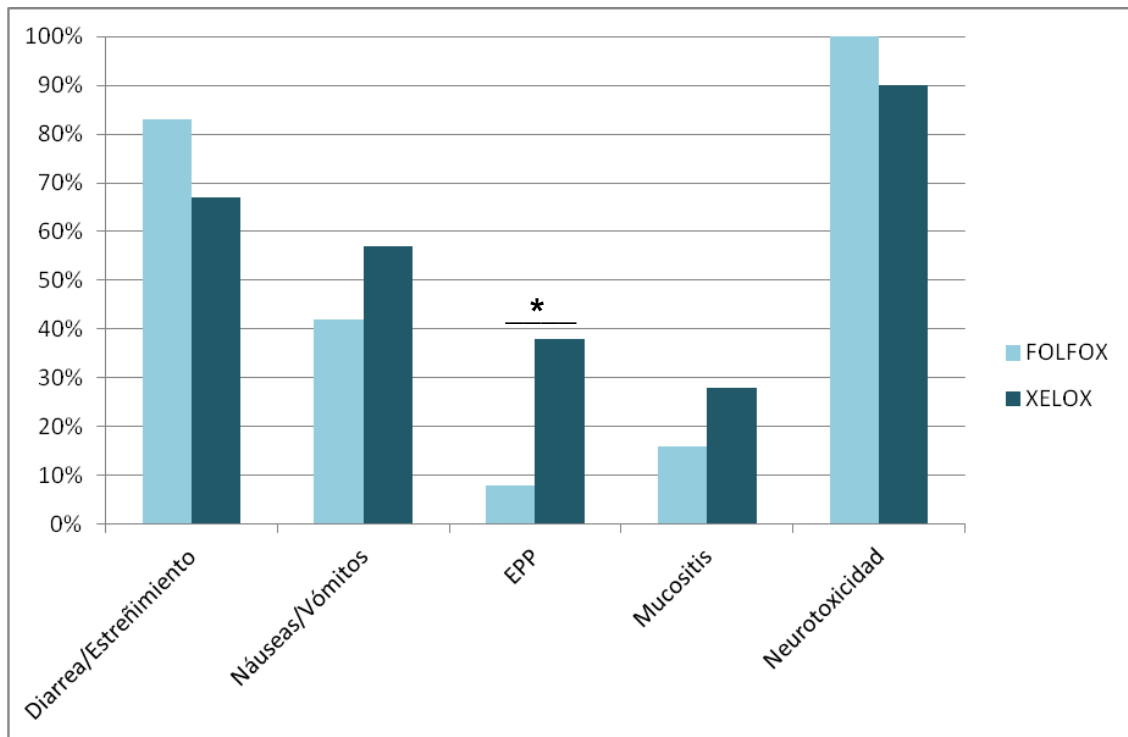
diferencias estadísticamente significativas exclusivamente en la aparición de EPP, con mayor porcentaje para el grupo tratado con el esquema XELOX.

Tabla 2.4. Reacciones adversas sintomáticas en función del esquema quimioterápico administrado.

	Esquema FOLFOX (n= 12) N (%)	Esquema XELOX (n=21) N (%)	valor p
Diarrea y/o estreñimiento			
Presencia	10 (83%)	14 (67%)	p = 0.289
Grado 1	9 (75%)	14 (67%)	
Grado 2	1 (8%)	-	
Náuseas y/o vómitos			
Presencia	5 (42%)	12 (57%)	p = 0.392
Grado 1	5 (42%)	9 (43%)	
Grado 2	-	3 (14%)	
EPP			
Presencia	1 (8%)	8 (38%)	p = 0.049*
Grado 1	1 (8%)	7 (33%)	
Grado 2	-	1 (5%)	
Mucositis			
Presencia	2 (16%)	6 (28%)	p = 0.433
Grado 1	1 (8%)	3 (14%)	
Grado 2	-	3 (14%)	
Grado 3	1 (8%)	-	
Neurotoxicidad			
Presencia	12 (100%)	19 (90%)	p = 0.170
Grado 1	3 (25%)	11 (52%)	
Grado 2	8 (67%)	8 (38%)	
Grado 3	1 (8%)	-	

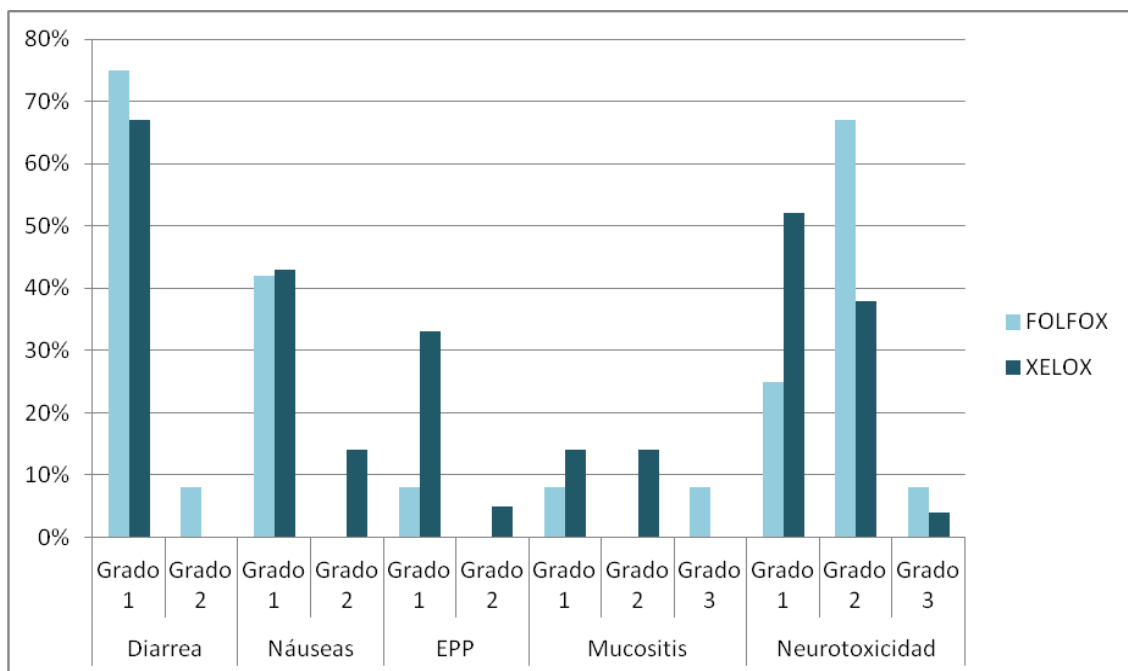
*p<0.05.

Figura 2.1. Frecuencia de reacciones adversas sintomáticas en función del tipo del esquema quimioterápico administrado.



*p<0.05.

Figura 2.2. Severidad de las reacciones adversas sintomáticas en función del tipo de esquema quimioterápico administrado.



Reacciones adversas hematológicas

La RA hematológica más frecuente para ambos grupos, pacientes tratados con FOLFOX y pacientes tratados conXELOX, fue trombopenia y la menos frecuente fue anemia para el grupo tratado con FOLFOX y neutropenia para el grupo tratado con XELOX.

Concretamente, en el grupo de pacientes tratados con FOLFOX, 11 (92%) pacientes presentaron trombopenia, 8 (66%) pacientes linfopenia, 6 (50%) pacientes neutropenia y 4 (33%) pacientes anemia. Respecto al grupo de pacientes tratados con XELOX, 15 (71%) pacientes presentaron trombopenia, 9 (43%) pacientes anemia, 9 (43%) pacientes linfopenia y 8 (38%) pacientes neutropenia. Además, todas las RA que se presentaron como anemia y trombopenia fueron de grado 1-2 y sólo aparecieron RA de grado 3-4 para linfopenia y neutropenia. En el grupo FOLFOX, 2 (17%) pacientes presentaron neutropenia grado 3, 1 (8%) paciente presentó linfopenia grado 3 y 1 (8%) paciente neutropenia grado 4. En el grupo XELOX, 3 (14%) pacientes presentaron linfopenia grado 3 y 1 (5%) paciente presentó neutropenia grado 3. Las RA hematológicas en función del fármaco administrado quedan recogidas en la tabla 2.5 y figuras 2.3 y 2.4, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre ninguna de las variables.

Tabla 2.5. Reacciones adversas hematológicas en función del esquema quimioterápico administrado.

	Esquema FOLFOX (n= 12) N (%)	Esquema XELOX (n=21) N (%)	valor p
Anemia			
Presencia	4 (33%)	9 (43%)	p = 0.588
Grado 1	4 (33%)	9 (43%)	
Trombopenia			
Presencia	11 (92%)	15 (71%)	p = 0.148
Grado 1	10 (84%)	13 (62%)	
Grado 2	1 (8%)	2 (9%)	
Linfopenia			
Presencia	8 (66%)	9 (43%)	p = 0.188
Grado 1	4 (33%)	4 (19%)	
Grado 2	3 (25%)	2 (10%)	
Grado 3	1 (8%)	3 (14%)	
Neutropenia			
Presencia	6 (50%)	8 (38%)	p = 0.506
Grado 2	3 (25%)	7 (33%)	
Grado 3	2 (17%)	1 (5%)	
Grado 4	1 (8%)	-	

Figura 2.3. Frecuencia de las reacciones adversas hematológicas en función del tipo del esquema quimioterápico administrado.

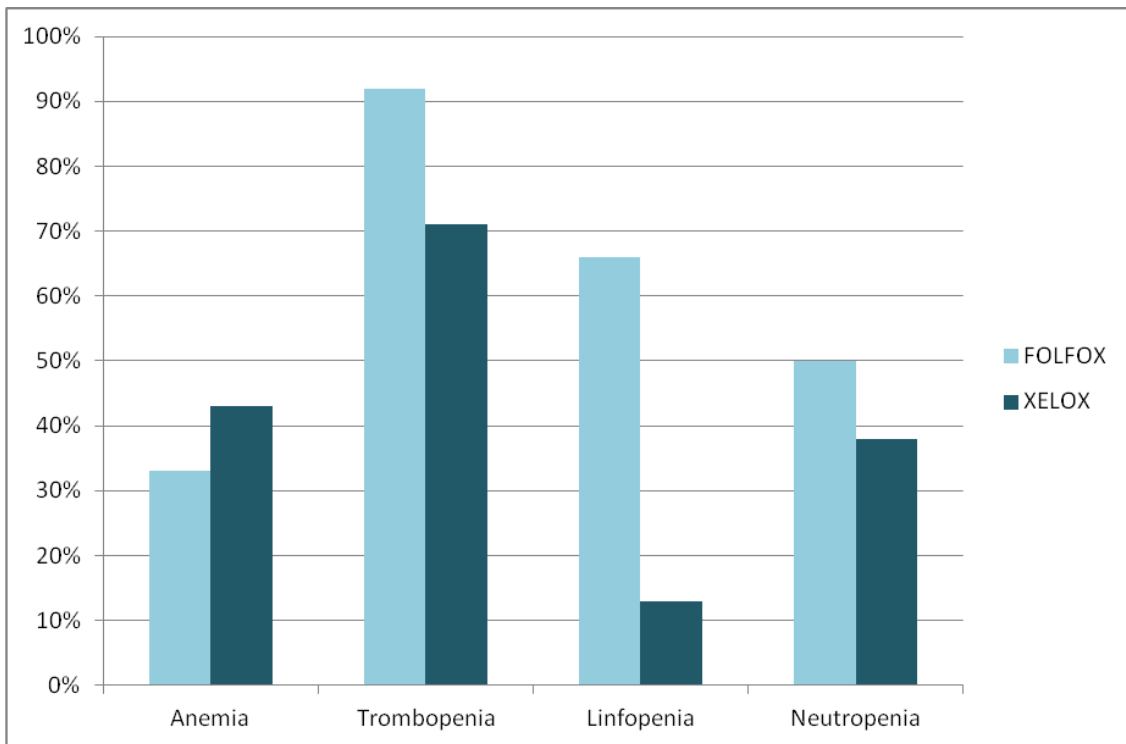
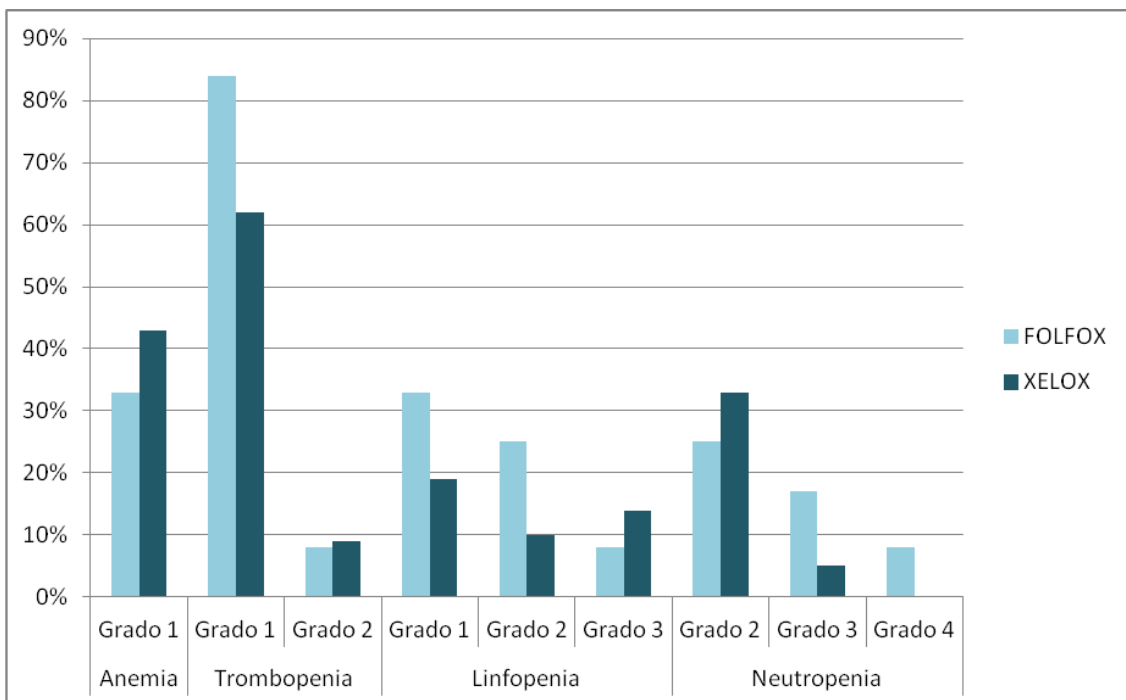


Figura 2.4. Severidad de las reacciones adversas hematológicas en función del tipo del esquema quimioterápico administrado.



Reacciones adversas hepáticas

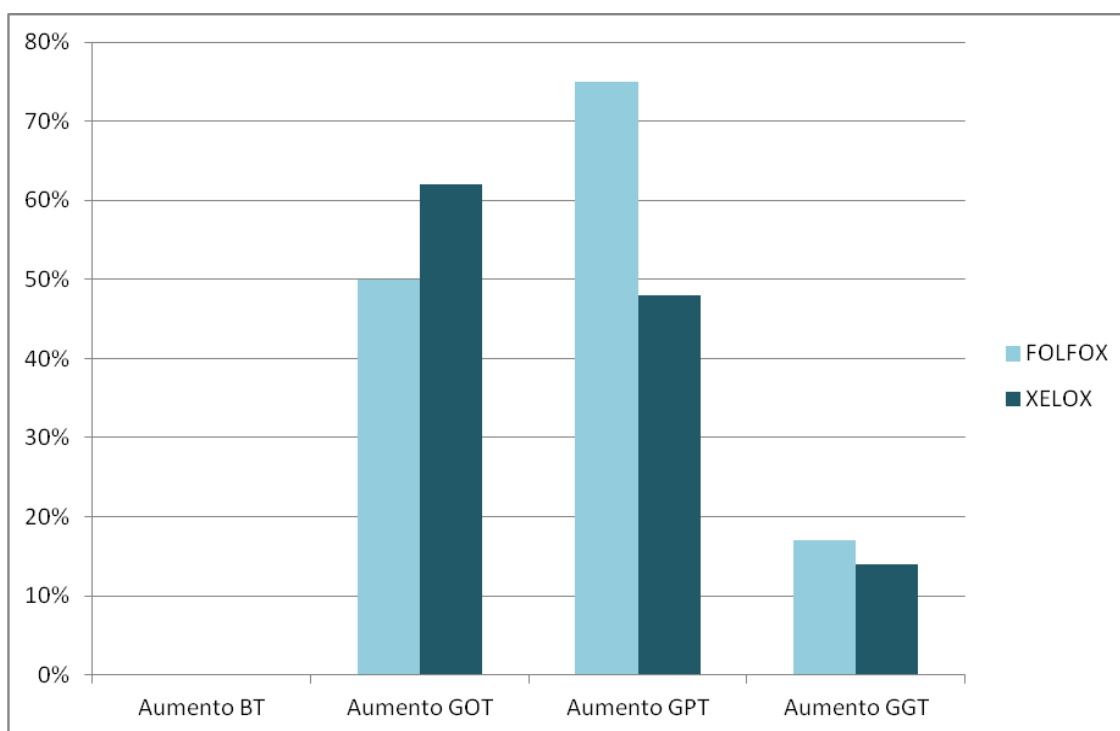
Finalmente, la RA hepática más frecuente para el grupo tratado con FOLFOX fue el aumento de GPT y para el grupo tratado con XELOX el aumento de GOT. Las RA menos frecuentes para ambos grupo fue el aumento de bilirrubina, que no aumentó en ninguno de los pacientes del estudio, y el aumento de GGT.

Al analizar más en profundidad las RA hepáticas, en el grupo de pacientes tratados con el esquema FOLFOX, 9 (75%) pacientes presentaron aumento de GPT, 6 (50%) pacientes aumento de GOT y 2 (17%) pacientes aumento de GGT. Respecto al grupo de pacientes tratado con el esquema XELOX, 13 (62%) pacientes presentaron aumento de GOT, 10 (48%) pacientes aumento de GPT y 3 (14%) pacientes aumento de GGT. Las RA hepáticas en función del fármaco administrado quedan recogidas en la tabla 2.6 y figura 2.5, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables.

Tabla 2.6. Reacciones adversas hepáticas en función del esquema quimioterápico administrado.

	Esquema FOLFOX (n= 12) N (%)	Esquema XELOX (n=21) N (%)	valor p
<i>Aumento bilirrubina total</i>			
Presencia	-	-	-
<i>Aumento GOT</i>			
Presencia	6 (50%)	13 (62%)	p = 0.506
<i>Aumento GPT</i>			
Presencia	9 (75%)	10 (48%)	p =0.126
<i>Aumento GGT</i>			
Presencia	2 (17%)	3 (14%)	p = 0.855

Figura 2.5. Frecuencia de las reacciones adversas hepáticas en función del esquema quimioterápico administrado.



Calidad de vida

Estudio comparativo de la calidad de vida de los pacientes en función del esquema quimioterápico administrado, FOLFOX o XELOX.

30 pacientes fueron incluidos en el estudio, con una edad media de 61 años (rango: 21-76) y predominio masculino (22 pacientes; 73%). En cuanto a la enfermedad, 17 pacientes presentaban localización rectal (57%) frente a 13 que presentaban localización colónica (43%) y todos los pacientes presentaban ECOG menor o igual a 2. FOLFOX fue el esquema quimioterápico más infrecuente (11 pacientes; 37%) frente a XELOX (19 pacientes; 63%) y 12 pacientes recibieron quimiorradiación previa (40%; 5 tratados con FOLFOX y 7 tratados con XELOX). De estos 12 pacientes, todos ellos diagnosticados de carcinoma rectal, 6 pacientes recibieron un número de ciclos inferior al resto (1 paciente recibió 10 ciclos de FOLFOX y 5 pacientes recibieron 6 ciclos de XELOX). La mediana de meses desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento adyuvante fue de 3 meses (rango: 1-7). Las dosis de inicio fueron todas acordes con lo indicado en ficha técnica a excepción de 4 pacientes (13%) que iniciaron el tratamiento adyuvante con dosis reducidas por empeoramiento del estado general. Las características de los pacientes en función del esquema quimioterápico recibido quedan recogidas en la tabla 2.7, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables.

Tabla 2.7. Características de los 30 pacientes en función del esquema quimioterápico recibido.

	Esquema FOLFOX (n=11) N (%)	Esquema XELOX (n=19) N (%)	valor p
Edad (años)			
Media (rango)	59 (38-70)	62 (21-76)	p = 0.589
Sexo			
Hombre	9 (82%)	13 (68%)	p = 0.415
Mujer	2 (18%)	6 (32%)	
Localización			
Rectal	7 (64%)	10 (53%)	p = 0.389
Colónica	4 (36%)	9 (47%)	
Estadio			
2	3 (27%)	5 (26%)	p = 0.954
3	8 (73%)	14 (74%)	
Quimiorradiación previa			
Sí	5 (45%)	7 (37%)	p = 0.643
No	6 (55%)	12 (63%)	
Tiempo desde diagnóstico hasta inicio tratamiento (meses)			
Mediana (rango)	2 (1-4)	2 (1-3)	p = 0.436
Dosis de inicio			
Completas	10 (91%)	16 (84%)	p = 0.594
Reducidas	1 (9%)	3 (16%)	

Respecto a las reducciones de dosis o suspensiones del tratamiento en la primera mitad de la terapia adyuvante (entre el ciclo 1 y 7 para los pacientes tratados con FOLFOX y entre el ciclo 1 y 5 para los tratados con XELOX, 12 primeras semanas), 12 (40%) pacientes redujeron la dosis de oxaliplatino, 10 (33%) redujeron la dosis de fluoropirimidinas y 3 (10%) pacientes suspendieron el tratamiento con oxaliplatino. Al final del tratamiento adyuvante, 14 (47%) pacientes habían reducido la dosis de oxaliplatino, 14 (47%) pacientes habían reducido la dosis de fluoropirimidinas, 11 (37%) pacientes habían suspendido el tratamiento con oxaliplatino y 5 (17%) pacientes habían suspendido el tratamiento con fluoropirimidinas. En total, 5 (17%) pacientes habían suspendido el tratamiento adyuvante completo. El motivo de reducción de dosis fue en todos los casos la aparición de RA, principalmente neurotoxicidad grado 2-3 (11 pacientes; 37%), trombopenia grado 1-2 (9 pacientes; 30%), neutropenia grado 2-3 (9 pacientes; 30%) y mucositis grado 2 (3 pacientes; 10%). Otras RA que conllevaron la reducción de dosis fueron anemia grado 2 (1 paciente; 3%), EPP grado 2 (1 paciente; 3%), trombosis venosa profunda (1 paciente; 3%) y edemas en miembros inferiores (1 paciente; 3%). Los motivos de suspensión del tratamiento completo fue también la aparición de RA (1 paciente; 3%, infección urinaria con manejo tórpido con antibióticos), progresión (1 paciente; 3%), deseo de incorporación a la vida laboral por motivos económicos (1 paciente; 3%) y prolapso de la colostomía (1 paciente; 3%). Los tratamientos se suspendieron en el ciclo 10-11 para los pacientes tratados con el esquema FOLFOX y en el ciclo 6 para los tratados con XELOX.

Las reducciones de dosis y suspensiones de tratamiento quedan recogidas en la tabla 2.8 y sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la dosis de oxaliplatino al final del tratamiento.

Tabla 2.8. Reducciones de dosis y suspensiones de tratamiento según el esquema quimioterápico recibido.

	Esquema FOLFOX (n=12) N (%)	Esquema XELOX (n=21) N (%)	valor p
Dosis oxaliplatino a mitad del tratamiento			
Completa	5 (45%)	10 (53%)	p=0.157
Reducida	6 (55%)	6 (31%)	
Suspendida	-	3 (16%)	
Dosis fluoropirimidina a mitad del tratamiento			
Completa	7 (64%)	13 (68%)	p=0.789
Reducida	4 (36%)	6 (32%)	
Suspendida	-	-	
Dosis oxaliplatino al final del tratamiento			
Completa	-	5 (26%)	p=0.025*
Reducida	8 (73%)	6 (32%)	
Suspendida	3 (27%)	8 (42%)	
Dosis fluoropirimidina al final del tratamiento			
Completa	3 (27%)	8 (42%)	p=0.709
Reducida	6 (55%)	8 (42%)	
Suspendida	2 (18%)	3 (16%)	

*p<0.05.

Los resultados del análisis de los distintos ítems del cuestionario de CdV EORTC QLQ-C30 quedan recogidos en la tabla 2.9, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de los ítems cuando se comparan los pacientes en tratamiento con los esquemas FOLFOX y XELOX al inicio y a la mitad del tratamiento adyuvante. Sólo se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el ítem rol emocional a la mitad del tratamiento, punto en el que los pacientes tratados con el esquema FOLFOX se encontraban mejor emocionalmente que los tratados con XELOX.

Por otro lado, al analizar los cambios que perciben los pacientes a lo largo del tratamiento, en función de si reciben FOLFOX o XELOX, sí que se encontraron diferencias clínicamente relevantes entre ambos grupos de pacientes (diferencias mayores a 10 puntos entre el valor basal y el valor a mitad del tratamiento adyuvante). Los pacientes tratados con FOLFOX, presentaron un empeoramiento clínicamente relevante en cuanto a las actividades cotidianas, estreñimiento e insomnio a lo largo del tratamiento. El empeoramiento para los dos primeros ítems se consideró como “moderado” y para el último como “mucho”. También se halló un empeoramiento considerado como “pequeño” y por tanto no clínicamente relevante para los ítems fatiga, náuseas, vómitos, disnea y diarrea. Al analizar los pacientes tratados con XELOX, se observó un empeoramiento clínicamente relevante en las actividades cotidianas, estreñimiento, fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea a lo largo del tratamiento, considerado este empeoramiento para todos los ítems como “moderado”. Además, también se halló un empeoramiento considerado como “pequeño” y por tanto no clínicamente relevante para el impacto económico.

En los ítems de función física, función cognitiva, función social y dolor no se encontraron diferencias de ningún tipo en ninguno de los grupos de pacientes, a lo largo del tratamiento adyuvante, desde su inicio hasta su fin. Respecto a la escala sintomática, escala funcional global y escala de salud global, la primera de ellas empeoró en ambos grupos, sin ser en ninguno clínicamente relevante, considerándose el cambio como “pequeño” y las dos últimas no variaron, sin encontrarse diferencias de ningún tipo en ninguno de los grupos de pacientes a lo largo del tratamiento adyuvante.

Tabla 2.9. Análisis de los distintos ítems del cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30.

	Esquema FOLFOX		Esquema XELOX		p valor
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Función física					
Inicio	93	13.5	89	18.1	p=0.609
Mitad de tto	89	13.7	87	19.1	p=0.777
Actividades cotidianas					
Inicio	95	15.1	92	18.7	p=0.618
Mitad de tto	82	33.7	79	30.3	p=0.812
Rol emocional					
Inicio	86	13.4	84	12.5	p=0.705
Mitad de tto	92	10.1	82	14.2	p=0.036*
Función cognitiva					
Inicio	94	11.2	96	11.9	p=0.569
Mitad de tto	92	11.3	93	13.9	p=0.916
Función social					
Inicio	86	19.5	88	19.2	p=0.855
Mitad de tto	85	21.7	85	18.3	p=0.976
Escala funcional global					
Inicio	93	5.9	92	7.3	p=0.732
Mitad de tto	93	7.3	90	7.9	p=0.283
Fatiga					
Inicio	15	17.4	18	20.3	p=0.686
Mitad de tto	21	18.2	28	19.1	p=0.345
Dolor					
Inicio	6	8.3	10	17.8	p=0.438
Mitad de tto	9	17.2	10	14.8	p=0.819
Náuseas/vómitos					
Inicio	0	0.0	3	8.8	p=0.104
Mitad de tto	5	10.8	13	15.2	p=0.086
Disnea					
Inicio	0	0.0	2	7.6	p=0.456
Mitad de tto	9	15.4	5	16.7	p=0.550

Insomnio					
Inicio	2	39.0	24	34.9	p=0.839
Mitad de tto	24	39.7	24	31.2	p=0.979
Anorexia					
Inicio	12	30.8	10	19.4	p=0.861
Mitad de tto	15	31.1	30	24.7	p=0.165
Estreñimiento					
Inicio	9	15.4	3	10.4	p=0.307
Mitad de tto	21	22.4	14	23.1	p=0.420
Diarrea					
Inicio	12	27.1	9	18.7	p=0.684
Mitad de tto	21	34.2	24	21.8	p=0.753
Impacto económico					
Inicio	18	34.6	14	32.0	p=0.740
Mitad de tto	15	27.4	9	24.4	p=0.511
Escala sintomática global					
Inicio	10	9.4	11	10.1	p=0.841
Mitad de tto	15	13.6	18	17.1	p=0.468
Estado de salud global					
Inicio	65	16.2	68	14.0	p=0.682
Mitad de tto	69	15.3	66	16.7	p=0.663

Tto: tratamiento. *p<0.05.

DISCUSIÓN

En este estudio se observan diferencias estadísticamente significativas en la seguridad del esquema quimioterápico administrado, pues los pacientes con CCR estadio II o III en tratamiento adyuvante con el esquema XELOX presentan EPP con mayor frecuencia que los pacientes tratados con el esquema FOLFOX.

Los datos obtenidos en nuestro estudio se asemejan a los obtenidos en otros donde pacientes con el mismo perfil de enfermedad son evaluados, es decir, pacientes diagnosticados de CCR no metastático en estadio III. De esta manera, las RA grado 3-4 son más frecuentes en los pacientes tratados con el esquema FOLFOX (la bibliografía refleja un 45% y en nuestro estudio se obtiene un porcentaje del 42%), que en los pacientes tratados con XELOX (la bibliografía refleja un 36% y nuestro estudio un 19%) [19]. Además, esta diferencia se debe principalmente a la neutropenia. La bibliografía refleja neutropenia grado 3-4 en un 24% de los pacientes tratados con FOLFOX *versus* un 5% de los pacientes tratados con XELOX, datos semejante también a los hallados en nuestro estudio, donde un 24% de los pacientes tratados con FOLFOX presentaban neutropenia grado 3-4 *versus* un 5% de los pacientes tratados con XELOX [19]. Probablemente este mayor porcentaje de RA grado 3-4 en los pacientes tratados con FOLFOX implica la existencia de mayor número de reducciones de dosis y suspensiones de tratamiento en estos pacientes, sobre todo reducciones y suspensiones de oxaliplatino, pues dichas reducciones y suspensiones están en su mayoría relacionadas a la gravedad de las RA producidas por los fármacos.

El hecho de que la neutropenia y en general la RA hematológicas, a excepción de la anemia, sean **RA no sintomáticas** y que por tanto el paciente no pueda

percibir, puede conllevar a una ligera mayor CdV en los pacientes tratados con el **esquema FOLFOX**, pues aunque presentan mayor frecuencias de RA grado 3-4, éstas no son percibidas por lo pacientes. Lo contrario sucede con los pacientes tratados con **el esquema XELOX**, pues presentan mayor frecuencias de **RA sintomáticas**, como es el caso de la EPP. La aparición de esta EPP en los pacientes tratados con XELOX resulta muy superior y por tanto se encuentran diferencias estadísticamente significativas respecto a los tratados con FOLFOX, puesto que es una RA propia de la capecitabina [19, 20], al igual que las náuseas y vómitos, que aunque no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en nuestro estudio, sí se encuentran en otros, siendo más frecuentes en los pacientes tratados con XELOX [20]. La neurotoxicidad resultó semejante para ambos grupos [19,20,22].

En cambio, en nuestro estudio, los pacientes tratados con FOLFOX, a diferencia de los estudios anteriores presentan mayor frecuencia de diarrea y/o estreñimiento, si bien es cierto que esta toxicidad es leve, de grado 1-2 sin existir RA de mayor grado. Esta diferencia respecto a los otros estudios se puede deber a la dificultad en recoger dicha RA, pues se trata de pacientes colostomizados que presentan alteraciones del tránsito gastrointestinal debido a la propia intervención quirúrgica. Además, ambos grupos de pacientes perciben este **estreñimiento** como síntoma limitante en su CdV, pues dicho ítem presenta un **empeoramiento clínicamente relevante** a lo largo del tratamiento adyuvante para el grupo tratado con el esquema **FOLFOX** y para el grupo tratado con el esquema **XELOX**. En cambio, **sólo los pacientes tratados con XELOX** perciben la **diarrea** como **síntoma limitante y clínicamente relevante**. Estos datos no concordantes entre la frecuencia de

aparición de diarrea y/o estreñimiento y su implicación en la CdV, avalan la dificultad en recoger dicha RA al tratarse de pacientes colostomizados.

Los diferentes perfiles de toxicidad podrían condicionar la elección de un tratamiento adyuvante sobre otro y permitirían analizar que pacientes se beneficiarían más de un esquema y que pacientes se beneficiarían más del otro, dependiendo de la edad, comorbilidades y fragilidad de los pacientes. En cuanto a las RA asociadas a la vía de administración existen las extravasaciones asociadas a la vía intravenosa, pero que pueden darse en todos los pacientes, tanto los del esquema FOLFOX como los del esquema XELOX, pues ambos esquemas llevan oxaliplatino, fármaco de administración intravenosa.

En cuanto al análisis de la CdV, los pacientes con CCR estadio II o III en tratamiento adyuvante con el esquema **XELOX** presentan un **empeoramiento estadísticamente significativo del rol emocional** a mitad del tratamiento adyuvante, lo que significa que a mitad de dicho tratamiento se encuentran peor emocionalmente que los pacientes tratados con FOLFOX. Este empeoramiento del rol emocional quizás esté en relación con las RA, pues los pacientes tratados con FOLFOX presentan en general mayor porcentaje de RA hematológicas, a excepción de la anemia, y los pacientes tratados con XELOX presentaban mayor número de RA sintomáticas. Las RA hematológicas como neutropenia, linfopenia y trombopenia no son percibidas por los pacientes pues no les limitan sus actividades diarias, en cambio, las RA sintomáticas y la anemia, sí les condiciona y limita en las actividades diarias, pues las RA

sintomáticas implican EPP, mucositis, náuseas y/o vómitos y la anemia implica mayor cansancio.

Por todo lo anterior, la CdV parece ser ligeramente mayor para los pacientes tratados con FOLFOX, aunque es cierto que las escalas de función global y de salud global ni mejoran ni empeoran para ambos grupos a lo largo del tratamiento y la escala sintomática empeora ligeramente para ambos grupos. La similitud en algunos aspectos de ambos esquemas quimioterápicos parece ser debida a que ambos tratamientos presentan semejante perfil de eficacia y seguridad [34], quitando en nuestro estudio el porcentaje de aparición de EPP, que fue mayor para los pacientes tratados con XELOX. Al comparar los ítems de la escala de CdV uno a uno, se observó que los pacientes tratados con FOLFOX presentan mayor empeoramiento de insomnio y disnea que los tratados con XELOX y en cambio estos últimos presentan mayor empeoramiento de la fatiga, náuseas, vómitos, anorexia, diarrea e impacto económico entre el inicio y la mitad del tratamiento adyuvante. Estos datos parecen ser concordantes con los datos de seguridad hallados en este estudio, donde, a pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas, los pacientes tratados con el esquema XELOX presentan mayor porcentaje de náuseas, vómitos y anemia, en probable relación ésta última con el empeoramiento de la fatiga en estos pacientes.

En comparación con otros estudio ya publicados, éstos han demostrado que los pacientes tratados con FOLFOX presentaban mayor incidencia de insomnio y disnea frente a los tratados con XELOX, pero a lo largo del tratamiento no existía empeoramiento respecto a ambos ítems, sí observado en nuestro

estudio [8,26]. Además, el trabajo llevado a cabo por Comella P y col. [24] en pacientes diagnosticados de CCRm, mostró lo contrario a lo hallado en nuestro estudio, una mejora del insomnio a lo largo del tratamiento en los pacientes tratados con FOLFOX y un empeoramiento de la disnea en los tratados con XELOX. Otras discrepancias en cuanto a nuestro estudio las hallamos en el trabajo llevado a cabo por Lin JK y col. [8] y el de Comella P y col. [24]. En el primero, los pacientes tratados con FOLFOX presentaban mejoría de la función social y los tratados con XELOX presentaban mejoría de la función cognitiva y del dolor [8], ítems que en nuestro estudio no han presentado cambios para ninguno de los dos grupos. En el segundo estudio, el de Comella P y col. [24], se observó una mejora en el ítem estreñimiento de los pacientes con CCRm tratados con XELOX, mientras que en nuestro estudio estos pacientes presentan un empeoramiento clínicamente relevante clasificado como “moderado”.

Respecto a la anorexia, el estudio de Chen HH y col. [27] halló diferencias entre ambos esquemas, pues los pacientes con FOLFOX presentaban mayor incidencia de anorexia que los tratados con XELOX tanto al inicio como a la mitad del tratamiento quimioterápico, en cambio no se mostró un empeoramiento a lo largo de dicho tratamiento. En nuestro estudio por el contrario, estos datos no se corroboraron, sino que la única conclusión que se ha hallado es que en los pacientes tratados con FOLFOX no empeora dicho ítem a lo largo de la adyuvancia y sí empeoraba en los tratados con el esquema XELOX, considerándose este cambio clínicamente relevante. Esta diferencia puede deberse al perfil de pacientes que constituye cada estudio, pues el estudio de Chen HH y col. [27] analizó pacientes diagnosticados de

CCRm, los cuáles, presentan de base una mayor incidencia de anorexia que los pacientes de nuestro estudio, pacientes con CCR en estadio no metastásico.

Otro factor a tener en cuenta en la elección de un esquema quimioterápico sobre otro es la vía de administración de los fármacos. En cuanto a las preferencias de dicha vía de administración, varios estudios llevados a cabo en pacientes oncológicos diagnosticados de CCRm concluyeron que este tipo de pacientes preferían en general la administración oral a la administración intravenosa [35,36], puesto que el tratamiento oral ofrece mayor independencia y control sobre la terapia, es fácil de administrar, evita los problemas asociados con la inserción de accesos venosos, como pueden ser las infecciones, y todo ello con la misma eficacia.

En cambio, al analizar más en profundidad el motivo por el cual los pacientes preferían la vía de administración oral a la intravenosa, se observó que el principal motivo es el perfil de seguridad de los esquemas quimioterápicos. En el estudio de Borner M y col. [37] se comparó el tratamiento oral tegafur con el tratamiento intravenoso 5-FU (esquema Mayo) en pacientes diagnosticados de CCRm, los cuáles preferían el de menor toxicidad, que en este caso era esquema con tegafur, administración oral, puesto que el esquema Mayo es probablemente el esquema basado en 5-FU más tóxico. Y lo mismo se demostró en el estudio llevado a cabo por Twelves C y col. [38], dónde los pacientes con CCRm preferían el esquema quimioterápico con menores RA, que en este caso también implicaba el esquema de administración oral, puesto

que también se comparó con el esquema intravenoso Mayo. En cambio, en el estudio de Pfeiffer P y col. [39] que comparó las preferencias en cuanto a la vía de administración en pacientes diagnosticados de CCR, pero en este caso en su mayoría en estadio no metastásico (53 pacientes recibieron tratamiento adyuvante y 7 tratamiento paliativo), tratados bien con 5-FU bien con capecitabina, se observó que los pacientes presentaban más RA cuando eran tratados con capecitabina y por tanto el 61% de los pacientes preferían el esquema basado en 5-FU frente al 39% que preferían el esquema con capecitabina, puesto que sus preferencias eran la menor toxicidad, independientemente de si el tratamiento se administraba por vía oral o por vía intravenosa [40]. Por tanto, parece ser que el perfil de seguridad de los esquemas quimioterápicos juega un papel importante a la hora de que el paciente se decida por una vía de administración u otra y no tanto las comodidades que puedan suponer la vía en cuestión.

De esta manera, no se puede seleccionar de forma general un esquema sobre otro, siendo necesaria una valoración individual de cada paciente en cuanto a su estado general, estilo de vida, edad e incluso nivel de formación.

En resumen, ambos esquemas quimioterápicos, FOLFOX y XELOX, parecen ser seguros, aunque se encuentran diferencias en cuanto a la aparición de EPP y al empeoramiento del rol emocional en ambos grupos de pacientes. De esta manera, los pacientes con CCR estadio II o III en tratamiento adyuvante con el esquema XELOX presentan EPP con mayor frecuencia y se encuentran peor emocionalmente a mitad del tratamiento adyuvante que los pacientes tratados con el esquema FOLFOX. Esto sumado al empeoramiento moderado, a lo

largo del tratamiento adyuvante, y por tanto clínicamente relevante en los ítems fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea para los pacientes tratados con el esquema XELOX puede conllevar una ligera peor CdV para estos pacientes respecto a los tratados con el esquema FOLFOX. Sin embargo, se debería tener en cuenta que los pacientes tratados con FOLFOX parecen presentar una mayor frecuencia de RA hematológicas, a excepción de la anemia, que son difíciles de percibir por parte del paciente. En cambio, los pacientes tratados con XELOX parecen presentar una mayor frecuencia de RA sintomáticas y que por tanto sí pueden percibir, lo que probablemente conduzca a esta ligera mayor CdV para los pacientes tratados con el esquema quimioterápico FOLFOX. Estos similares perfiles de toxicidad, aunque con las diferencias previamente señaladas, no nos permiten seleccionar ninguno de los dos esquemas sobre el otro, a pesar de que uno se administra por vía oral y el otro por vía intravenosa.

Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio es el tamaño muestral, hecho que limita el poder sacar conclusiones estadísticamente significativas. Un mayor estudio aleatorizado podría realizarse para confirmar estos resultados.

Otra limitación es el número de ciclos recibidos por cada paciente, pues 6 pacientes no completaron el tratamiento de 24 semanas por suspender la terapia adyuvante previamente. Esta limitación sólo tiene importancia en el análisis de la seguridad de los esquemas quimioterápicos y no en el análisis de la CdV, pues los cuestionarios para la evaluación de la CdV fueron rellenados por los pacientes al principio del tratamiento (ciclo 1) y a mitad (semana 12;

ciclo 5 para los pacientes tratados con FOLFOX y ciclo 7 para los tratados con XELOX) y en todos los casos se suspendió la terapia adyuvante después de la semana 12.

La última limitación sería que 12 pacientes recibieron quimiorradiación previa, aunque este dato no resulta limitante, pues 5 pacientes fueron a continuación tratados con FOLFOX y 7 con XELOX. Estos porcentajes son muy semejantes para ambos grupos de pacientes. En cuanto a la seguridad, supone un 42% para los pacientes tratados con FOLFOX y un 33% para los tratados con XELOX y respecto a la CdV, 45% y 37%, respectivamente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol. 1992;10(6):896-903.
2. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. J Clin Oncol. 1992;10(6):896-903.
3. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Lancet. 1995;345(8955):939-44.
4. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T y col. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med. 2004;350(23):2343-51.
5. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C y col. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol. 2009;27(19):3109-16.
6. Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G y col. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol. 2007;25(16):2198-204.

7. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ y col. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3768-74.
8. Summary of product characteristics. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [Accessed 25th May 2016]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=buscar>
9. Lin JK, Tan EC, Yang MC. Comparing the effectiveness of capecitabine *versus* 5-fluorouracil/leucovorin therapy for elderly Taiwanese stage III colorectal cancer patients based on quality-of-life measures (QLQ-C30 and QLQ-CR38) and a new cost assessment tool. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:61.
10. Twelves CJ. Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy (X-ACT) trial: overview of efficacy, safety, and cost-effectiveness. *Clin Colorectal Cancer*. 2006 ;6(4):278-87.
11. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E y col.. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1465-71.
12. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E y col. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015;33(32):3733-40

13. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M y col. 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(21):4097-106.
14. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R y col. 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(12):2006–12.
15. Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R y col. XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer: NO16966 updated results. *Br J Cancer.* 2011; 105(1):58–64.
16. Rothenberg ML, Cox JV, Butts C, Navarro M, Bang YJ, Goel R y col. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) *versus* 5-fluorouracil/ folinic acid plus oxaliplatin (FOLFOX-4) as second-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III noninferiority study. *Ann Oncol.* 2008; 19(10):1720–26.
17. Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W y col. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(27): 4217–23.
18. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gomez-Espana A, Massuti B, Sastre J, Chaves M y col. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish

- Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol.* 2007;25(27): 4224–30.
19. Ducreux M, Bennouna J, Hebbar M, Ychou M, Lledo G, Conroy T y col. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) *versus* 5-fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin (FOLFOX-6) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer.* 2011;128(3): 682–90.
 20. Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E y col. Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1481-92.
 21. Loree JM, Mulder KE, Ghosh S, Spratlin JL. CAPOX associated with toxicities of higher grade but improved disease-free survival when compared with FOLFOX in the adjuvant treatment of stage III colon cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2014;13(3):172-7.
 22. Ohta H, Hayashi T, Murai S, Shiouchi H, Ando Y, Kumazawa S y col. Comparison between hypersensitivity reactions to cycles of modified FOLFOX6 and XELOX therapies in patients with colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2017;79(5):1021-9.
 23. Argyriou AA, Velasco R, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P y col. Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3116-22.

24. Guyatt GH, Ferrans CE, Halyard MY, Revicki DA, Symonds TL, Varricchio CG y col. Exploration of the value of health-related quality-of-life information from clinical research and into clinical practice. *Mayo Clin Proc.* 2007;82(10):1229-39.
25. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Farris A, Natale D, Barberis G y col. Randomised trial comparing biweekly oxaliplatin plus oral capecitabine *versus* oxaliplatin plus i.v. bolus fluorouracil/leucovorin in metastatic colorectal cancer patients: results of the Southern Italy Cooperative Oncology study 0401. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(2):217-26.
26. Seymour MT, Thompson LC, Wasan HS, Middleton G, Brewster AE, Shepherd SF y col. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet.* 2011;377(9779):1749-59.F
27. Conroy T, Hebbar M, Bennouna J, Ducreux M, Ychou M, Liédo G y col. Quality-of-life findings from a randomised phase-III study of XELOX vs FOLFOX-6 in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(1):59-67.
28. Chen HH, Chen WT, Lee HC, Lin JK, Fang CY, Chou YH y col. Health-related quality of life and cost comparison of adjuvant capecitabine *versus* 5-fluorouracil/leucovorin in stage III colorectal cancer patients. *Qual Life Res.* 2015;24(2):473-84.
29. NCCN guidelines. Colon cancer. [citado el 26 Julio 2017]
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx

30. NCCN guidelines. Rectal cancer. [citado el 26 Julio 2017]
https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
31. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. [citado el 5 julio 2017]. Disponible en:
<https://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>
32. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ y col. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
33. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels 2001.
34. Osoba D , Rodrigues G , Myles J , Zee B , Pater J . Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16:139–44.
35. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun y col. (2007). Phase III trial of capecitabina plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: A planned safety analysis in 1,864 patients. *Journal of Clinical Oncology.* 25(1), 102–9.
36. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E. Patient preferences for oral *versus* intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997 Jan;15(1):110-5.

37. Pelusi J. Capecitabine *versus* 5-FU in metastatic colorectal cancer: considerations for treatment decision-making. *Commun Oncol* 2006;3(1):19–27.
38. Borner M, Schoffski P, de Wita R, Caponigroa F, Comellaa G, Sulkesa A y col. Patient preferences and pharmacokinetics of oral modulated UFT *versus* intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2002;38(3):349–58.
39. Twelves C, Gollins S, Grieve R, Samuel L. A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2006; 17(2):239-45.
40. Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B, Eckhoff L, Schønnemann K, Sandberg E y col. Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2006;42(16):2738-43.

**III. CAPECITABINA FORMULACIÓN INNOVADORA Y
FORMULACIÓN GENÉRICA: ANÁLISIS DE SEGURIDAD**

INTRODUCCIÓN

La capecitabina, como ya se ha indicado en el capítulo 2, es una fluoropirimidina carbamato oral no citotóxica autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento adyuvante tras cirugía del cáncer de colon estadio III y tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm), tanto en monoterapia como en terapia combinada con otros agentes citotóxicos [1].

La dosis recomendada de capecitabina en monoterapia es de 1 250 mg/m² administrados cada 12 horas durante 14 días, seguidos de 7 días de descanso. En el tratamiento en combinación con oxaliplatino (XELOX), la dosis recomendada es de 800–1 000 mg/m² administrada cada 12 horas durante 14 días seguidos de 7 días de descanso o de 625 mg/m² cada 12 horas cuando se administra de forma continuada [1].

Al igual que los demás tratamientos quimioterápicos, la capecitabina no sólo ejerce su efecto sobre células tumorales sino que también lo ejerce sobre tejidos sanos, lo que conlleva una serie de efectos secundarios. El índice terapéutico o la relación entre estas dos acciones determinan la toxicidad del fármaco a dosis terapéuticas, toxicidad que queda incluida en el coeficiente beneficio/riesgo a evaluar en cada paciente.

Las reacciones adversas (RA) relacionadas con capecitabina clínicamente más relevantes según su ficha técnica son: alteraciones gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, náuseas, vómitos, dolor abdominal), mucositis, síndrome eritrodisestesia palmo-plantar (EPP), fatiga, astenia, anorexia, neurotoxicidad (neuropatía periférica, alteración del gusto, cefalea), hepatotoxicidad (alteración de la bilirrubina total y transaminasas) y tromboembolismo [1]. En cuanto a la

práctica clínica, el perfil de seguridad descrito en la ficha técnica. Un estudio llevado a cabo en Alemania en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal (CCR) en estadio avanzado, que no eran candidatos a terapia paliativa, y tratados en primera línea con capecitabina, demostró que sin tener en cuenta la edad ni el esquema quimioterápico (capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación), la toxicidad tanto hematológica como no hematológica de grado 3-4 fueron infrecuentes, menores a un 6%. La toxicidad más frecuente fueron síntomas gastrointestinales y EPP, apareciendo en el 42% de los pacientes, y esta última de mayor prevalencia según iba aumentando el número de ciclos de quimioterapia recibidos [2]. También está descrito en la bibliografía que la frecuencia de aparición de EPP, de todos los grados, varía entre 22-63% según la dosis recibida, la diarrea se observa en más del 50% de los pacientes tratados con capecitabina y la neutropenia de grado 3-4 en el 19.8% [3]. Otro estudio llevado a cabo en los Países Bajos [4] en pacientes diagnosticados de CCRm y que habían recibido 8 ciclos de tratamiento con capecitabina en monoterapia, reflejó que la tasa de EPP (46.5%) era semejante a la de los ensayos clínicos en fase III (30-53.5%) y a la de otros estudios observacionales (42%) y la tasa de RA gastrointestinales fue de 44.2%, también semejante a la detallada en estudios previos (11-50%). La cardiotoxicidad fue infrecuente, como estaba reflejado en la bibliografía existente [4]. Por último, un estudio reciente llevado a cabo por Fernández-Ribeiro F y col. [5] donde se analizó el perfil de seguridad de la capecitabina para pacientes diagnosticados de distintos carcinomas (colon, mama, estómago, páncreas y colangiocarcinoma) y con distintos esquemas quimioterápicos (capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación)

reflejó que el 33% de los pacientes presentaba toxicidad cutánea, 25% astenia, 24% toxicidad gastrointestinal y 24% toxicidad neurológica, especialmente en aquellos pacientes tratados con el esquema XELOX (capecitabina y oxaliplatino), necesitando por tanto una reducción o suspensión temporal del oxaliplatino. Las RA de grado 1 más frecuentes (>10%) fueron toxicidad cutánea, diarrea y neurotoxicidad; de grado 2 (>7%) toxicidad cutánea y astenia; de grado 3 (>3%) toxicidad gastrointestinal; y no hubo toxicidad grado 4. Además, todas las RA relacionadas con la capecitabina fueron reversibles y no precisaron suspensión del tratamiento, percibiéndose una buena tolerancia.

Independientemente del perfil de seguridad propio del fármaco, existen otros factores dependientes del paciente y del fármaco que pueden potenciar dicha toxicidad. Entre los primeros cabe destacar: ECOG, edad, administración de tratamientos previos de quimioterapia y patologías concomitantes del paciente. En cuanto a los factores dependientes del fármaco, los más importantes a tener en cuenta son: número de ciclos administrados y esquema quimioterápico administrado [6].

En España, la capecitabina se comercializó por primera vez en febrero de 2001, con el nombre comercial de XELODA[®] 150 mg comprimidos recubierto con película y XELODA[®] 500 mg comprimidos recubierto con película. A partir de junio de 2012 se comenzaron a desarrollar las presentaciones genéricas, que, como la legislación vigente requiere, son medicamentos que han demostrado bioequivalencia con el medicamento original. En la tabla 3.1 se detallan las presentaciones de capecitabina comercializadas en la actualidad.

Tabla 3.1. Presentaciones de capecitabina comercializadas en la actualidad.

Nombre comercial	Dosis	Fecha de comercialización
<i>Xeloda comprimidos recubiertos con película EFG</i>	150 mg	22/02/2001
	500 mg	22/02/2001
<i>Capecitabina Kern Pharma comprimidos recubiertos con película EFG</i>	150 mg	25/06/2012
	500 mg	25/06/2012
	300 mg	12/06/2015
<i>Capecitabina Aurovitas Spain comprimidos recubiertos con película EFG</i>	150 mg	21/01/2013
	500 mg	21/01/2013
<i>Capecitabina Fresenius Kabi comprimidos recubiertos con película EFG</i>	150 mg	25/03/2013
	500 mg	25/03/2013
<i>Capecitabina Accord comprimidos recubiertos con película EFG</i>	150 mg	24/04/2013
	300 mg	24/04/2013
	500 mg	24/04/2013
<i>Xelcip comprimidos recubiertos con película EFG</i>	150 mg	01/12/2014
	500 mg	01/12/2014
<i>Capecitabina Normon comprimidos recubiertos con película EFG</i>	150 mg	28/07/2015
	500 mg	30/07/2015
<i>Zapecine comprimidos recubiertos con película EFG</i>	150 mg	11/09/2015
	500 mg	11/09/2015

En la bibliografía se encuentran recogidos algunos estudios clínicos post-comercialización en los que se compara la eficacia y toxicidad de medicamentos innovadores y genéricos, en especial de fármacos con bajo índice terapéutico y/o con farmacocinética no lineal, que resultan especialmente complejos de manejar en clínica.

Entre ellos, se ha documentado una mayor toxicidad y/o intolerancia relacionada con la utilización de formulaciones genéricas frente a formulaciones innovadoras de diferentes fármacos antiepilépticos como fenitoína, primidona, ácido valproico y carbamazepina [7], pero en cambio, en otros campos como la cardioangiología se demuestra igualdad en el perfil de seguridad de ambas formulaciones, innovadoras y genéricas, para fármacos como beta-bloqueantes, diuréticos, antagonistas de canales de calcio, agentes antiplaquetarios, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas, alfa-bloqueantes y warfarina [8-12].

En el caso de medicamentos utilizados en Oncología, existen algunos estudios en los que se analiza la toxicidad y/o intolerancia relacionada con la utilización de formulaciones genéricas de distintos agentes antitumorales administrados por vía intravenosa frente al uso del medicamento innovador. En este sentido, el estudio llevado a cabo por Sekine I y col. [13] en pacientes diagnosticados de distintos carcinomas, en tratamiento con cisplatino en primera línea administrado a dosis de 80 mg/m^2 , reflejó que la toxicidad renal era ligeramente más severa en pacientes tratados con cisplatino formulación genérica frente a los tratados con la formulación innovadora, especialmente en los pacientes del sexo masculino, sin poderse asociar esta toxicidad a la edad, escala ECOG, dosis de cisplatino o ciclos de quimioterapia recibidos, pues estas variables estaban igualmente distribuidas entre los pacientes tratados con la formulación innovadora y genérica. En cambio, otro estudio de las mismas características llevado a cabo posteriormente por Niho S y col. [14] concluyó que el empleo de la formulación genérica no aumentaba la nefrotoxicidad frente a la formulación innovadora, sino que esta toxicidad renal aumentaba debido al mayor número

de ciclos administrados en los pacientes tratados con la formulación genérica. Ochi N y col. [15] también realizaron un estudio de nefrotoxicidad entre pacientes tratados con una formulación innovadora y genérica de cisplatino. Incluyeron pacientes diagnosticados de distintos carcinomas en tratamiento con esquemas quimioterápicos que contenían cisplatino en primera línea. Analizaron la presencia o no de hiponatremia en ambos grupos de pacientes, considerando hiponatremia como concentraciones séricas de sodio menores a 130 mEq/L y concluyeron que la incidencia de hiponatremia aumentaba significativamente en el grupo de pacientes tratados con la formulación genérica, sin embargo la nefrotoxicidad fue semejante en ambos grupos.

La frecuencia y severidad de la toxicidad hematológica secundarias al cisplatino en pacientes tratados con formulación innovadora y formulación genérica también han sido estudiadas en la serie de casos llevada a cabo por Oike T y col. [16], dónde se analizaron pacientes con cáncer de cuello uterino en tratamiento con regímenes que incluían 40 mg/m² de cisplatino semanal. Dicho estudio demostró una incidencia mayor de leucopenias grado 3-4 en pacientes tratados con la formulación genérica, mientras que la presencia de leucopenias grado 1-2 y trombopenias de cualquier grado fue semejante para ambos grupos, sin encontrarse diferencias entre los pacientes tratados con formulación innovadora y los pacientes tratados con formulación genérica.

Existen estudios de otros antineoplásicos comparando pacientes tratados con formulaciones innovadoras *versus* pacientes tratados con formulaciones genéricas, todos ellos antineoplásicos de administración intravenosa. Como por ejemplo carboplatino, donde un estudio francés asoció en dos pacientes el

medicamento genérico a reacciones de hipersensibilidad no producidas por la marca comercial [17]. En cambio, otro estudio llevado a cabo por Tampellini M y col. [18] en pacientes diagnosticados de CCR en tratamiento con regímenes que contenían oxaliplatino innovador y oxaliplatino genérico, siendo en su mayoría los esquemas FOLFOX y XELOX, demostró que no existieron diferencias en cuanto al perfil de seguridad entre los pacientes tratados con ambas formulaciones de oxaliplatino al analizar las reacciones de hipersensibilidad, englobando dichas reacciones: rash, urticaria, erupción, eritema palmar, edema de cara y manos, cólicos abdominales, diarrea, dolor de espalda, taquicardia, broncoespasmo, hipotensión, hipertensión o convulsiones durante o inmediatamente después de la infusión de oxaliplatino.

Lo mismo sucedió con los estudios de Tsukiyama I y col. [19] y de Poirier E y col. [20], dónde se comparó la seguridad de diferentes formulaciones innovadoras y genéricas, sin encontrarse diferencias entre ambas. El primer estudio incluyó varios pacientes en tratamiento con formulaciones innovadora y genérica, de paclitaxel, demostrándose que no existían diferencias en la incidencia de daño vascular y flebitis en ambos grupos, ni tampoco aparecieron diferencias en la frecuencia de hipersensibilidad al fármaco ni toxicidad hepática. Respecto al segundo estudio, éste comparó la formulación innovadora y genérica del docetaxel en pacientes diagnosticados de cáncer de mama y como conclusión, los autores destacaron que las RA evaluadas (neutropenia febril, EPP, perforación intestinal y eventos trombóticos) fueron semejantes para ambos grupos de pacientes aunque la neutropenia febril grado 4 fue más frecuente y las hospitalizaciones más prolongadas en los pacientes tratados con docetaxel genérico, a pesar del uso de factores

estimulantes de colonias. Sin embargo, la baja frecuencia de estas RA impidió cualquier conclusión específica sobre estos eventos, lo cual sugería que ambas formulaciones eran seguras [20].

Respecto al tratamiento citotóxico oral, no se han publicado estudios comparando perfiles de seguridad de medicamentos innovadores y genéricos de antineoplásicos que pueden ser administrados por vía oral. Este dato resulta especialmente importante puesto que es un campo que va ampliándose, siendo cada vez mayor el número de moléculas citotóxicas que permiten ser adaptadas a formas farmacéuticas para su administración por vía oral y que están aprobadas por la AEMPS. Además, la quimioterapia oral, frente a la intravenosa, permite una mayor autonomía al paciente y evita pinchazos y riesgos asociados al uso de catéteres o reservorios en vías centrales [21].

OBJETIVO

El objetivo principal de este estudio fue analizar la frecuencia y/o severidad en la aparición de RA en pacientes oncológicos diagnosticados de CCR no metastático, debidas al tratamiento adyuvante con dos formulaciones de capecitabina, una innovadora y una genérica, y/o al régimen quimioterápico empleado, capecitabina en monoterapia o en combinación con oxaliplatino.

Para alcanzar este objetivo general se propusieron los siguientes objetivos parciales:

1.- Evaluar las diferencias en la aparición de toxicidad sintomática en los pacientes, debida al esquema quimioterápico administrado: capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con oxaliplatino

2.- Comparar la toxicidad a nivel hematológico debida al esquema quimioterápico administrado: capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con oxaliplatino.

3.- Determinar la toxicidad a nivel hepático como consecuencia de la administración de dos esquemas quimioterápicos: capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con oxaliplatino.

4.- Evaluar las diferencias en la aparición de toxicidad sintomática en los pacientes, debida a su tratamiento con una formulación de capecitabina innovadora o genérica.

5.- Comparar la toxicidad a nivel hematológico debida a la administración del medicamento innovador o medicamento genérico de capecitabina.

6.- Determinar la toxicidad a nivel hepático como consecuencia de la administración de capecitabina formulación innovadora y formulación genérica.

MATERIALES Y MÉTODOS

1.- Medicamentos utilizados

XELODA[®], principio activo capecitabina. Medicamento innovador. Comprimidos recubiertos con película de color melocotón y de forma oblonga y biconvexa.

Lista de excipientes:

- Núcleo del comprimido: lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, hipromelosa, celulosa microcristalina, estearato magnésico.
- Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), talco.

Capecitabina EFG. Medicamento genérico. Comprimidos recubiertos con película de color melocotón, oblongos y biconvexos. Lista de excipientes:

- Núcleo del comprimido: lactosa anhidra, croscarmelosa sódica, hipromelosa, celulosa microcristalina, estearato magnésico.
- Recubrimiento del comprimido: hipromelosa, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro amarillo (E172), óxido de hierro rojo (E172), talco.

Oxaliplatino EFG. Concentrado para solución para perfusión. Solución transparente e incolora, sin partículas visibles, pH de 3.5 a 6.5 y osmolalidad de 125 mOsm/L a 175 mOsm/L. Lista de excipientes: lactosa monohidrato y agua para inyectables.

2.- Diseño del estudio

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo de pacientes diagnosticados de CCR no metastásico en tratamiento adyuvante con capecitabina, bien en monoterapia o bien en combinación con oxaliplatino (esquema XELOX).

3.- Ámbito del estudio

El estudio se realizó en el Hospital Virgen de la Luz (Cuenca, España) en dos periodos de tiempo: desde noviembre 2013 hasta abril 2014, periodo en el que coexistieron en el hospital ambas formulaciones, innovadora y genérica; y desde agosto 2016 hasta mayo 2017, periodo en el que sólo estaba disponible en el hospital la formulación genérica. Los dos periodos de estudio surgen por el pequeño número de pacientes tratados exclusivamente con formulación genérica durante el tiempo que coexistieron ambas formulaciones, innovadora y genérica.

4.- Pacientes incluidos en el estudio

Se incluyen en el estudio todos los pacientes que en los dos periodos de estudio recibieron capecitabina como tratamiento adyuvante para el CCR no metastático. Se excluyeron del estudio aquellos pacientes que sólo recibieron un ciclo de quimioterapia como tratamiento adyuvante.

Con los pacientes reclutados se realizan dos tipos de análisis:

A) Evaluación de la relevancia del esquema quimioterápico empleado en la aparición y severidad de RA. Para este análisis se dividieron a todos los pacientes en 2 grupos distintos:

- Grupo 1: Pacientes tratados con capecitabina en monoterapia.
- Grupo 2: Pacientes tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino (esquema XELOX).

B) Evaluación de la relevancia del tipo de medicamento de capecitabina administrado en la aparición y severidad de RA. Para este análisis se dividió a

los pacientes según si habían sido tratados con medicamento innovador y/o medicamento genérico durante el periodo de estudio:

- Grupo 1: medicamento innovador.
- Grupo 2: medicamento genérico.
- Grupo 3: medicamento innovador + medicamento genérico.

Este grupo se debe a la coexistencia en el hospital de ambos medicamentos durante un cierto periodo de tiempo.

5.- Recogida de datos

La recogida de datos se realizó mediante revisión de:

- Historia Clínica informatizada de los pacientes (Mambrino XXI®).
- Historia Farmacoterapéutica del módulo de Pacientes Externos de Farmatools-Dominion® y del programa informático Farhos-Oncología® v.5.0.

6.- Variables del estudio

VARIABLES DE EXPOSICIÓN

Según el análisis realizado:

Análisis (A): Régimen quimioterápico administrado (capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con oxaliplatino).

Análisis (B): Medicamento administrado de capecitabina (innovador, genérico o combinación de ambos).

VARIABLES DE CONTROL: se recogen, de cada paciente, los siguientes datos:

Datos demográficos:

- Edad.
- Sexo.

Datos de la enfermedad:

- Escala ECOG.

Datos relacionados con el tratamiento:

- Dosis de inicio. Se considera dosis al 100% la indicada en ficha técnica.
- Reducción o no de la dosis en cualquier momento del tratamiento.
- Suspensión o no del tratamiento, recogándose también el motivo de suspensión en el caso de que se suspendiera.
- Número de ciclos administrados.

Además, en el caso del análisis (A) se incluye como variable de control el tipo de medicamento administrado de capecitabina (innovador, genérico o combinación de ambos); y en el caso del análisis (B) se incluye como variable de control el régimen quimioterápico administrado (capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con oxaliplatino).

VARIABLES DE RESPUESTA: Aparición de RA al tratamiento.

- Grado de severidad de las sospechas de RA.

Se recogieron como RA a los medicamentos:

- Diarrea y/o estreñimiento.
- Náuseas y/o vómitos.
- Eritrodisestesia palmo-plantar (EPP).
- Mucositis.
- Neurotoxicidad.
- Alteraciones hematológicas:
 - anemia,
 - trombopenia,
 - linfopenia,
 - neutropenia.
- Alteraciones hepáticas:
 - aumento de la bilirrubina total (BT),
 - aumento de la transaminasa glutámico-oxalacética(GOT) o aspartato aminotransferasa,
 - aumento de la transaminasa glutámico-pirúvica (GPT) o alanina aminotransferasa,
 - aumento de la gamma glutamil transpeptidasa (GGT).

La gravedad de las RA se estableció siguiendo el *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v.4.03), a excepción de las alteraciones hepáticas. Éstas no vienen estadificadas en dicho documento y sólo se analizó la presencia o no de dichas alteraciones, estableciendo los valores límites

según los indicados por el laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Virgen de la Luz.

7.- Tratamiento de datos

El análisis estadístico de los datos se efectuó con el programa SPSS®15.0. (versión para Windows®). Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas o numéricas utilizando medidas de tendencia central (mediana) y de dispersión (rango) y para las variables categóricas o cualitativas se emplearon frecuencias absolutas y relativas. En el análisis bivalente, la relación entre las diferentes variables independientes categóricas nominales (medicamento administrado, esquema quimioterápico administrado) y la variable dependiente (aparición o ausencia de alguna de RA) se estudió mediante la prueba *chi-cuadrado (FISHER)*. Para el análisis de medias se empleó la *prueba T para muestras independientes*. Se tomó $p < 0.05$ como relación estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se analizaron un total de 50 pacientes, con una edad mediana de 68 años (rango: 47-88) y predominio masculino (34 pacientes; 68%). Todos los pacientes presentaban ECOG menor o igual a 2 al inicio del tratamiento.

El régimen de quimioterapia más frecuente fue la monoterapia en 27 pacientes (54%), frente a la combinación con oxaliplatino (23 pacientes; 46%). En cuanto al medicamento administrado de capecitabina, 22 (44%) pacientes recibieron medicamento innovador, 15 (30%) genérico y 13 (26%) pacientes fueron tratados con la combinación, medicamento innovador más medicamento genérico.

Las dosis de inicio fueron todas acordes con lo indicado en ficha técnica a excepción de 5 (10%) pacientes que iniciaron el tratamiento con dosis reducidas por empeoramiento del estado general. Durante el tratamiento, 32 (64%) pacientes tuvieron que reducir la dosis de quimioterapia debido a RA. Estas RA que conllevaron reducción de dosis fueron principalmente: EPP (17 pacientes; 34%), toxicidad hematológica (7 pacientes; 14%), neurotoxicidad (6 pacientes; 12%) y diarrea (5 pacientes; 10%). Además, 12 (24%) pacientes tuvieron que suspender el tratamiento, 3 (25%) pacientes por progresión, 4 (33%) pacientes por RA (cardiopatía hipertrófica hipertensiva, trombopenia, enteritis y desnutrición, EPP y neurotoxicidad), 2 (17%) paciente por decisión familiar y por decisión propia y 3 (25%) paciente por otras causas (operación, ictus cerebral reciente y biopsia endometrial).

La mediana de ciclos administrados fue de 7 (rango: 2-8) y todos los pacientes presentaron alguna de las RA estudiadas a excepción de un paciente, lo que supone un 98%. La paciente que no presentó toxicidad se trataba de una mujer de 88 años en tratamiento con capecitabina innovadora más capecitabina genérica en monoterapia durante un total de 5 ciclos, suspendido el tratamiento por recaída ganglionar.

Las características de los pacientes en función del esquema quimioterápico quedan recogidas en la tabla 3.2, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los ítems. Al igual que las características de los pacientes en función del medicamento administrado de capecitabina, recogidas en la tabla 3.3, sin observarse diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 3.2. Características de los pacientes en función del esquema quimioterápico recibido.

	Monoterapia (n= 27) N (%)	XELOX (n=23) N (%)	valor p
Edad (años)			
Media (rango)	69 (47-88)	67 (50-80)	p = 0.492
Sexo			
Hombre	18 (67%)	16 (70%)	p = 0.827
Mujer	9 (33%)	7 (30%)	
Medicamento administrado			
Formulación innovadora	13 (48%)	9 (39%)	p = 0.758
Formulación genérica	7 (26%)	8 (35%)	
Combinación	7 (26%)	6 (26%)	
Dosis de inicio			
Total	24 (89%)	21 (91%)	p = 0.776
Reducida	3 (11%)	2 (9%)	
Número de ciclos administrados			
Mediana (rango)	7 (2-8)	7 (2-8)	p = 0.744
Reducción de dosis			
No	12 (44%)	6 (26%)	p = 0.178
Sí	15 (56%)	17 (74%)	
Suspensión			
No	22 (81%)	16 (70%)	p = 0.325
Sí	5 (19%)	7 (30%)	

Tabla 3.3. Características de los pacientes en función del medicamento de capecitabina administrado.

	Grupo 1 (n=22) N (%)	Grupo 2 (n=15) N (%)	Grupo 3 (n=13) N (%)	valor p
Edad (años)				
Media (rango)	70 (50-80)	67 (47-83)	67 (54-88)	p = 0.665
Sexo				
Hombre	15 (68%)	9 (60%)	10 (77%)	p = 0.628
Mujer	7 (32%)	6 (40%)	3 (23%)	
Régimen quimioterapia				
Monoterapia	13 (59%)	7 (47%)	7 (54%)	p = 0.758
XELOX	9 (41%)	8 (53%)	6 (46%)	
Dosis de inicio				
Total	18 (82%)	14 (93%)	13 (100%)	p = 0.117
Reducida	4 (18%)	1 (7%)	0 (0%)	
Número de ciclos administrados				
Mediana (rango)	6 (2-8)	8 (2-8)	7 (3-8)	p>0.05
Reducción de dosis				
No	8 (36%)	5 (33%)	5 (38%)	p = 0.960
Sí	14 (64%)	10 (66%)	8 (62%)	
Suspensión				
No	14 (64%)	12 (80%)	12 (92%)	p = 0.122
Sí	8 (36%)	3 (20%)	1 (8%)	

Influencia del esquema quimioterápico administrado sobre las reacciones adversas estudiadas

Se comparan las RA acontecidas en función del esquema quimioterápico administrado: capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con oxaliplatino, esquema XELOX.

Para su análisis, las RA se dividieron en RA sintomáticas, hematológicas y hepáticas.

Reacciones adversas sintomáticas

Las RA sintomáticas más frecuentes fueron EPP y diarrea y/o estreñimiento para el grupo tratado con capecitabina en monoterapia, y neurotoxicidad y diarrea y/o estreñimiento para el grupo tratado con el esquema XELOX. Las menos frecuentes fueron neurotoxicidad y náuseas y/o vómitos para el grupo tratado con capecitabina en monoterapia, y mucositis y náuseas y/o vómitos para el grupo tratado con XELOX.

Al analizar las RA sintomáticas más en profundidad, se observó que en el grupo tratado con capecitabina en monoterapia, 20 (74%) pacientes presentaron EPP, 13 (48%) pacientes diarrea y/o estreñimiento, 6 (22%) pacientes mucositis, 3 (11%) pacientes náuseas y/o vómitos y 1 (4%) paciente neurotoxicidad. Respecto al grupo tratado con capecitabina en combinación con oxaliplatino, 17 (74%) pacientes presentaron neurotoxicidad. 15 (65%) pacientes diarrea y/o estreñimiento, 10 (43%) pacientes EPP, 7 (30%) pacientes náuseas y/o vómitos, y 5 (22%) pacientes mucositis. Además, estas RA se presentaron en distintos grados a excepción de las náuseas y/o vómitos

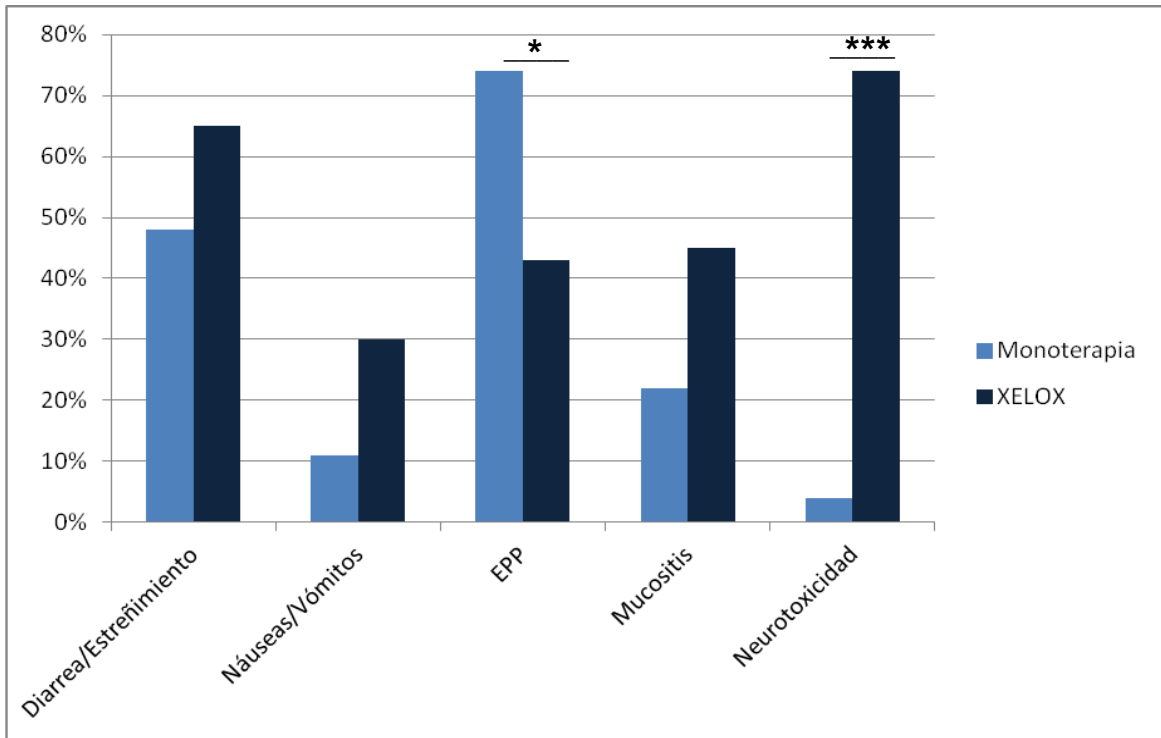
y la mucositis, que sólo se presentaron de grado 1, no aparecieron estas RA en mayor grado. La diarrea y/o estreñimiento mayoritaria para los dos grupos fue la de grado 1, al igual que la neurotoxicidad, que mayoritariamente se presentó en forma de grado 1, en cambio, la EPP se presentó principalmente en forma de grado 2 para los dos grupos. De esta manera, en el grupo tratado con capecitabina en monoterapia, 16 (59%) pacientes presentaron EPP grado 1-2 frente a 4 (15%) pacientes que presentaron grado 3, 13 (48%) pacientes presentaron diarrea y/o estreñimiento grado 1-2 y 1 (4%) paciente neurotoxicidad grado 1. En el grupo tratado con capecitabina en combinación con oxaliplatino, 16 (70%) pacientes presentaron neurotoxicidad grado 1-2 frente a 1 (4%) paciente que presentó grado 3, 14 (61%) pacientes presentaron diarrea y/o estreñimiento grado 1-2 frente a 1 (4%) paciente que presentó grado 3 y 10 (41%) pacientes presentaron EPP grado 1-2. Las RA sintomáticas en función del esquema quimioterápico administrado quedan recogidas en la tabla 3.4 y figura 3.1 y 3.2. Tras realizar el análisis estadístico se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de EPP y neurotoxicidad. La EPP fue más frecuente en los pacientes tratados con capecitabina en monoterapia ($p=0.028$) y por el contrario, la neurotoxicidad fue más frecuente en pacientes tratados con el esquema XELOX ($p=0.001$).

Tabla 3.4. Reacciones adversas sintomáticas en función del esquema quimioterápico administrado.

	Monoterapia (n= 27) N (%)	XELOX (n=23) N (%)	valor p
Diarrea y/o estreñimiento			
Presencia	13 (48%)	15 (65%)	p = 0.226
Grado 1	10 (37%)	13 (57%)	
Grado 2	3 (11%)	1 (4%)	
Grado 3	-	1 (4%)	
Náuseas y/o vómitos			
Presencia	3 (11%)	7 (30%)	p = 0.087
Grado 1	3 (11%)	7 (30%)	
EPP			
Presencia	20 (74%)	10 (43%)	p = 0.028*
Grado 1	7 (26%)	4 (17%)	
Grado 2	9 (33%)	6 (26%)	
Grado 3	4 (15%)	-	
Mucositis			
Presencia	6 (22%)	5 (22%)	p = 0.967
Grado 1	6 (22%)	5 (22%)	
Neurotoxicidad			
Presencia	1 (4%)	17 (74%)	p = 0.001***
Grado 1	1 (4%)	13 (57%)	
Grado 2		3 (13%)	
Grado 3		1 (4%)	

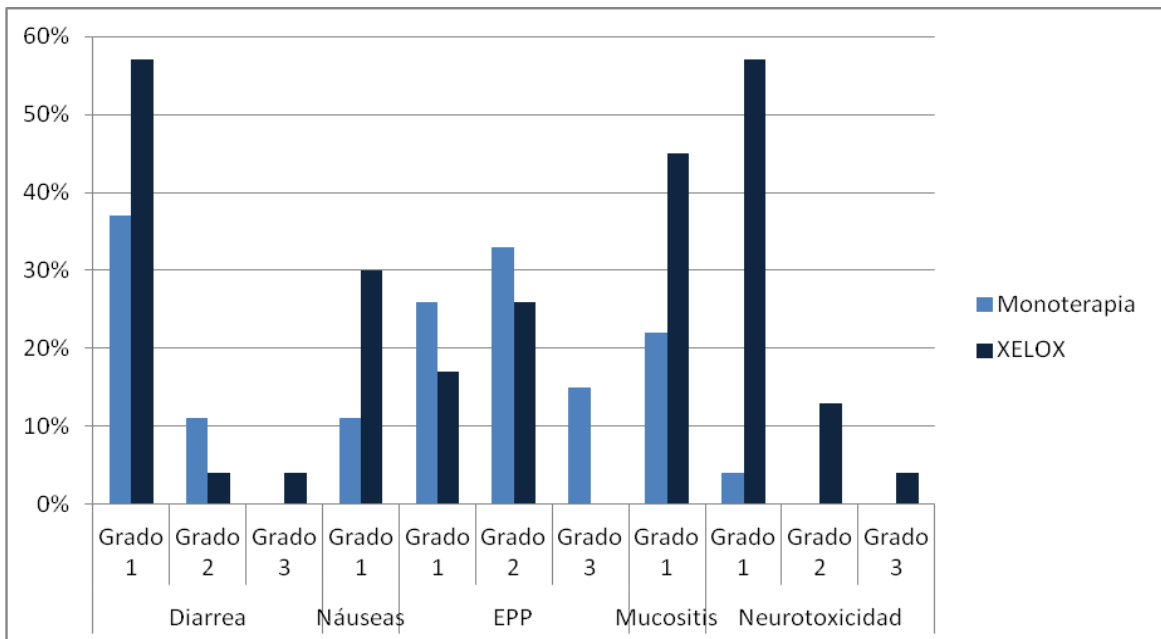
*p<0.05; ***p<0.001.

Figura 3.1. Frecuencia de reacciones adversas sintomáticas en función del esquema quimioterápico administrado.



*p<0.05; ***p<0.001.

Figura 3.2. Severidad de las reacciones adversas sintomáticas en función del esquema quimioterápico administrado.



Reacciones adversas hematológicas

En cuanto a la toxicidad hematológica, se observa mayor número de RA en pacientes tratados con el esquema XELOX. Para los pacientes tratados con capecitabina en monoterapia linfopenia fue la RA más frecuente y neutropenia la menos frecuente. En el grupo tratado con el esquema XELOX la RA más frecuente fue trombopenia y la menos frecuente anemia.

Al analizar las RA hematológicas más en profundidad, se observó que en el grupo tratado con capecitabina en monoterapia, 8 (30%) pacientes presentaron anemia, 6 (22%) pacientes trombopenia, 9 (33%) pacientes linfopenia y 3 (11%) pacientes neutropenia. Respecto al grupo tratado con capecitabina en combinación con oxaliplatino, 10 (44%) pacientes presentaron anemia, 16 (70%) pacientes presentaron trombopenia, 12 (52%) pacientes linfopenia y 11 (48%) pacientes neutropenia. Las RA que se presentaron como anemia y trombopenia fueron de grado 1-2 y sólo aparecieron RA de mayor grado para linfopenia y neutropenia. Así, en el grupo tratado con capecitabina en monoterapia, todos los pacientes presentaron neutropenia grado 1-2 (3 pacientes; 11%) y 7 (26%) pacientes presentaron linfopenia grado 1-2 frente a 2 (7%) pacientes que presentaron grado 3. En el grupo tratado con capecitabina en combinación con oxaliplatino, 11 (48%) pacientes presentaron linfopenia grado 1-2 frente a 1 (4%) paciente que presentó grado 3 y 9 (39%) pacientes presentaron neutropenia grado 1-2 frente a 2 (9%) pacientes que presentaron grado 3. Las RA hematológicas en función del esquema quimioterápico administrado quedan recogida en la tabla 3.5 y en las figuras 3.3 y 3.4. Tras realizar el análisis estadístico, se hallaron diferencias significativas en la aparición de trombopenia y neutropenia, ambas más

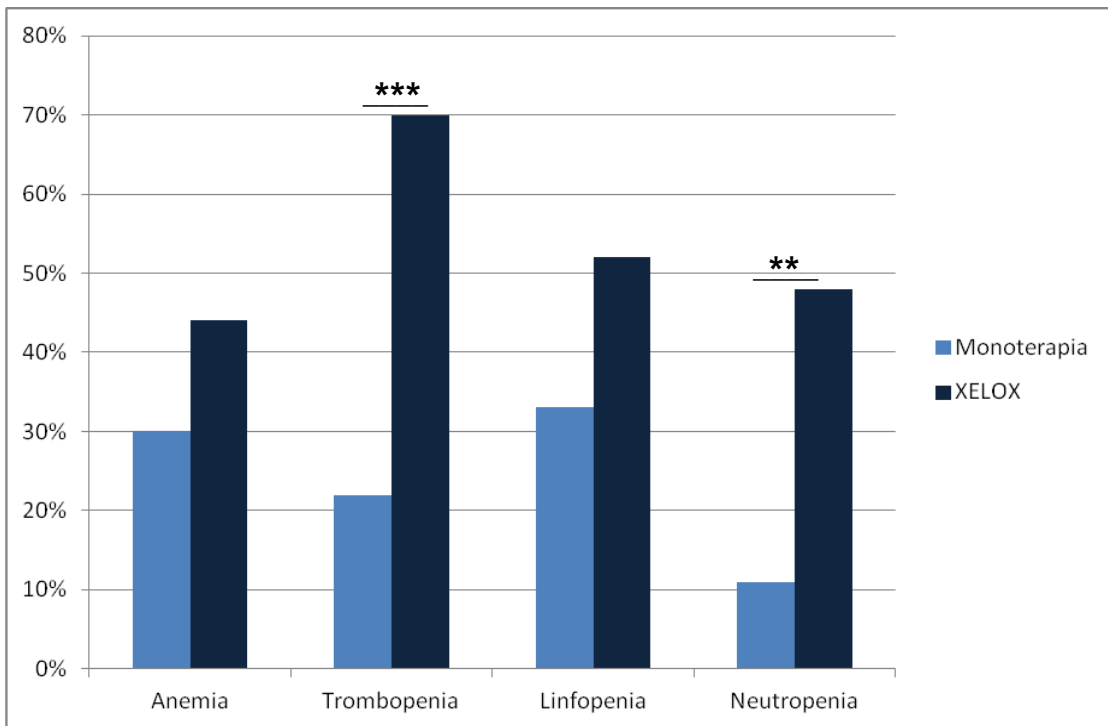
frecuentes en pacientes tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino.

Tabla 3.5. Reacciones adversas hematológicas en función del esquema quimioterápico administrado.

	Monoterapia (n= 27) N (%)	XELOX (n=23) N (%)	valor p
Anemia			
Presencia	8 (30%)	10 (44%)	p = 0.309
Grado 1	7 (26%)	8 (35%)	
Grado 2	1 (4%)	2 (9%)	
Trombopenia			
Presencia	6 (22%)	16 (70%)	p = 0.001***
Grado 1	6 (22%)	14 (61%)	
Grado 2	-	2 (9%)	
Linfopenia			
Presencia	9 (33%)	12 (52%)	p = 0.179
Grado 1	2 (7%)	6 (26%)	
Grado 2	5 (19%)	5 (22%)	
Grado 3	2 (7%)	1 (4%)	
Neutropenia			
Presencia	3 (11%)	11 (48%)	p = 0.005**
Grado 1	1 (4%)	4 (17%)	
Grado 2	2 (7%)	5 (22%)	
Grado 3	-	2 (9%)	

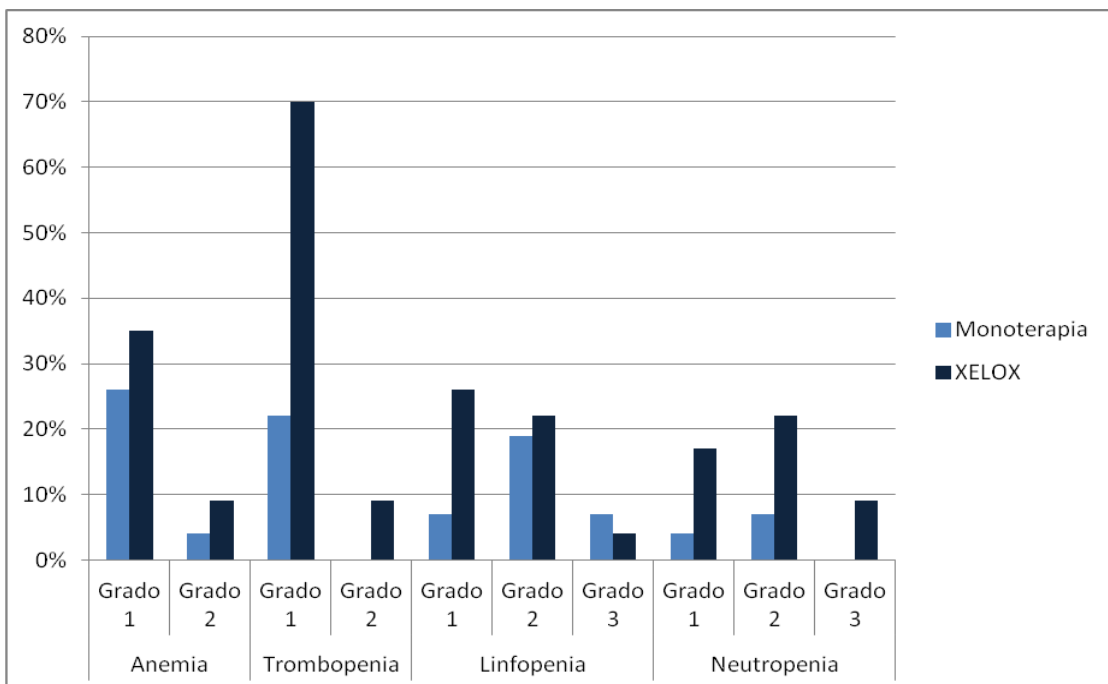
p<0.01; *p<0.001.

Figura 3.3. Frecuencia de reacciones adversas hematológicas en función del esquema quimioterápico administrado.



p<0.01; *p<0.001.

Figura 3.4. Severidad de las reacciones adversas hematológicas en función del esquema quimioterápico administrado.



Reacciones adversas hepáticas

Las RA hepáticas más frecuentes fueron la alteración de GPT para el grupo tratado con capecitabina en monoterapia y la alteración de GOT y GGT para el grupo tratado con la combinación XELOX. La RA menos frecuente fue para ambos grupos la alteración de BT, sin aparecer dicha RA en los pacientes tratados con el esquema XELOX.

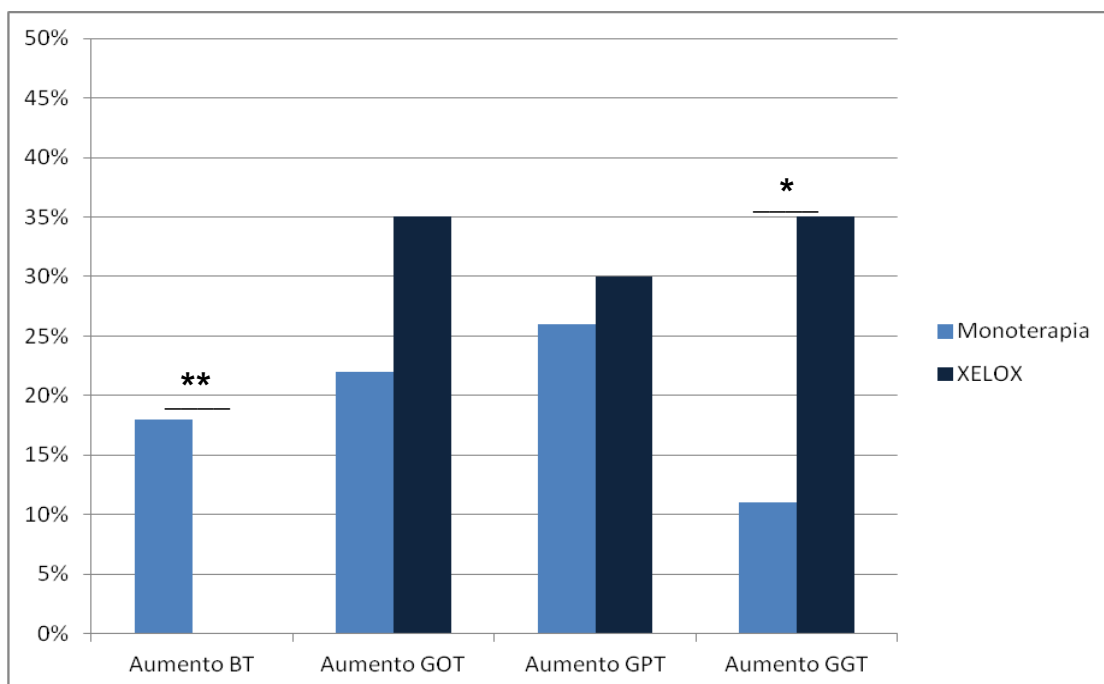
En el grupo tratado con capecitabina en monoterapia, 5 (18%) pacientes presentaron aumento de BT, 6 (22%) pacientes aumento de GOT, 7 (26%) pacientes aumento de GPT y 3 (11%) pacientes aumento de GGT. Respecto al grupo tratado con capecitabina en combinación con oxaliplatino, ningún paciente presentó aumento de bilirrubina total, 8 (35%) pacientes presentaron aumento de GOT, 7 (30%) pacientes aumento de GPT y 8 (35%) pacientes aumento de GGT. La toxicidad hepática en función del esquema quimioterápico administrado queda recogida en la tabla 3.6 y en la figura 3.5. Tras realizar el análisis estadístico se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el aumento de bilirrubina total y GGT. La bilirrubina total aumentó más en los pacientes tratados con capecitabina en monoterapia ($p=0.001$) y la GGT en los pacientes tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino ($p=0.042$).

Tabla 3.6. Reacciones adversas hepáticas en función del esquema quimioterápico administrado.

	Monoterapia (n= 27) N (%)	XELOX (n=23) N (%)	valor p
Aumento bilirrubina total			
Presencia	5 (19%)	-	p = 0.010**
Aumento GOT			
Presencia	6 (22%)	8 (35%)	p=0.324
Aumento GPT			
Presencia	7 (26%)	7 (30%)	p=0.723
Aumento GGT			
Presencia	3 (11%)	8 (35%)	p = 0.042*

*p<0.05; ** p<0.01

Figura 3.5. Reacciones adversas hepáticas en función del esquema quimioterápico administrado.



*p<0.05; ** p<0.01

Influencia del tipo de medicamento administrado sobre las reacciones adversas estudiadas

Se comparan las reacciones adversas acontecidas en función del tipo de medicamento de capecitabina administrado: el grupo 1 recibió la formulación innovadora, el grupo 2 la formulación genérica y el grupo 3: recibió la combinación de ambas formulaciones, innovadora y genérica.

Para su análisis, las RA se dividieron en RA sintomáticas, hematológicas y hepáticas.

Reacciones adversas sintomáticas

Las RA sintomáticas más frecuentes fueron EPP y diarrea y/o estreñimiento para los grupos 1 y 3, y neurotoxicidad y diarrea y/o estreñimiento para el grupo 2. Las menos frecuentes fueron mucositis y náuseas y/o vómitos para todos los grupos.

Al analizar más en profundidad estas RA sintomáticas, se observó que en el grupo 1, 16 (73%) pacientes presentaron EPP, 14 (64%) pacientes diarrea y/o estreñimiento, 6 (27%) pacientes mucositis, 6 (27%) pacientes neurotoxicidad y 4 (18%) pacientes náuseas y/o vómitos. Respecto a los grupos 2 y 3, 6 (40%) y 8 (62%) pacientes presentaron EPP, 7 (47%) y 7 (54%) pacientes diarrea y/o estreñimiento, 7 (47%) y 5 (38%) pacientes neurotoxicidad, 3 (20%) y 3 (23%) pacientes náuseas y/o vómitos y 4 (27%) y 1 (8%) pacientes mucositis, respectivamente. Además, estas RA se presentaron en distintos grados a excepción de las náuseas y/o vómitos y la mucositis, que sólo se presentaron de grado 1, no aparecieron estas RA en mayor grado. La diarrea y/o

estreñimiento mayoritario para todos los grupos fue la de grado 1, al igual que la neurotoxicidad, que mayoritariamente se presentó en forma de grado 1. En cambio, la EPP se presentó principalmente en forma de grado 2 para todos los grupos. De esta manera, en el grupo 1 (pacientes tratados con la formulación innovadora), 13 (59%) pacientes presentaron EPP grado 1-2 frente a 3 (14%) pacientes que presentaron grado 3; 13 (59%) pacientes presentaron diarrea y/o estreñimiento de grado 1-2 frente a 1 (5%) paciente que lo presentó grado 3; y 5 (23%) pacientes presentaron neurotoxicidad grado 1-2 frente a 1 (4%) paciente que presentó grado 3. En el grupo 2 (pacientes tratados con la formulación genérica), todos los pacientes que presentaron diarrea y/o estreñimiento (7 pacientes; 47%) lo hicieron en grado 1, neurotoxicidad siempre en grado 1-2 (7 pacientes; 46%) y EPP siempre en grado 1-2 (6 pacientes; 40%). En el grupo 3 (pacientes tratados con la combinación de ambas formulaciones, innovadora y genérica), todos los pacientes que presentaron diarrea y/o estreñimiento (7 pacientes; 54%) lo hicieron en grado 1-2, neurotoxicidad siempre en grado 1 (5 pacientes; 38%), y 7 (54%) pacientes presentaron EPP grado 1-2 frente a 1 (8%) paciente que presentó EPP grado 3. Las RA sintomáticas en función del tipo de medicamento administrado quedan recogidas en la tabla 3.7 y en las figuras 3.6 y 3.7. Tras realizar el análisis estadístico no se detectaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las RA sintomáticas estudiadas.

Tabla 3.7. Reacciones adversas sintomáticas en función del medicamento administrado.

	Grupo 1 (n=22) N (%)	Grupo 2 (n=15) N (%)	Grupo 3 (n=13) N (%)	valor p
<i>Diarrea y/o estreñimiento</i>				
Presencia	14 (64%)	7 (47%)	7 (54%)	p = 0.584
Grado 1	11 (50%)	7 (47%)	5 (39%)	
Grado 2	2 (9%)	-	2 (15%)	
Grado 3	1 (5%)	-	-	
<i>Náuseas y/o vómitos</i>				
Presencia	4 (18%)	3 (20%)	3 (23%)	p = 0.941
Grado 1	4 (18%)	3 (20%)	3 (23%)	
<i>EPP</i>				
Presencia	16 (73%)	6 (40%)	8 (62%)	p = 0.135
Grado 1	6 (27%)	2 (13%)	3 (23%)	
Grado 2	7 (32%)	4 (27%)	4 (31%)	
Grado 3	3 (14%)	-	1 (8%)	
<i>Mucositis</i>				
Presencia	6 (27%)	4 (27%)	1 (8%)	p = 0.292
Grado 1	6 (27%)	4 (27%)	1 (8%)	
<i>Neurotoxicidad</i>				
Presencia	6 (27%)	7 (47%)	5 (38%)	p = 0.472
Grado 1	4 (19%)	5 (34%)	5 (38%)	
Grado 2	1 (4%)	2 (13%)	-	
Grado 3	1 (4%)	-	-	

Figura 3.6. Frecuencia de reacciones adversas sintomáticas en función del tipo de medicamento de capecitabina administrado.

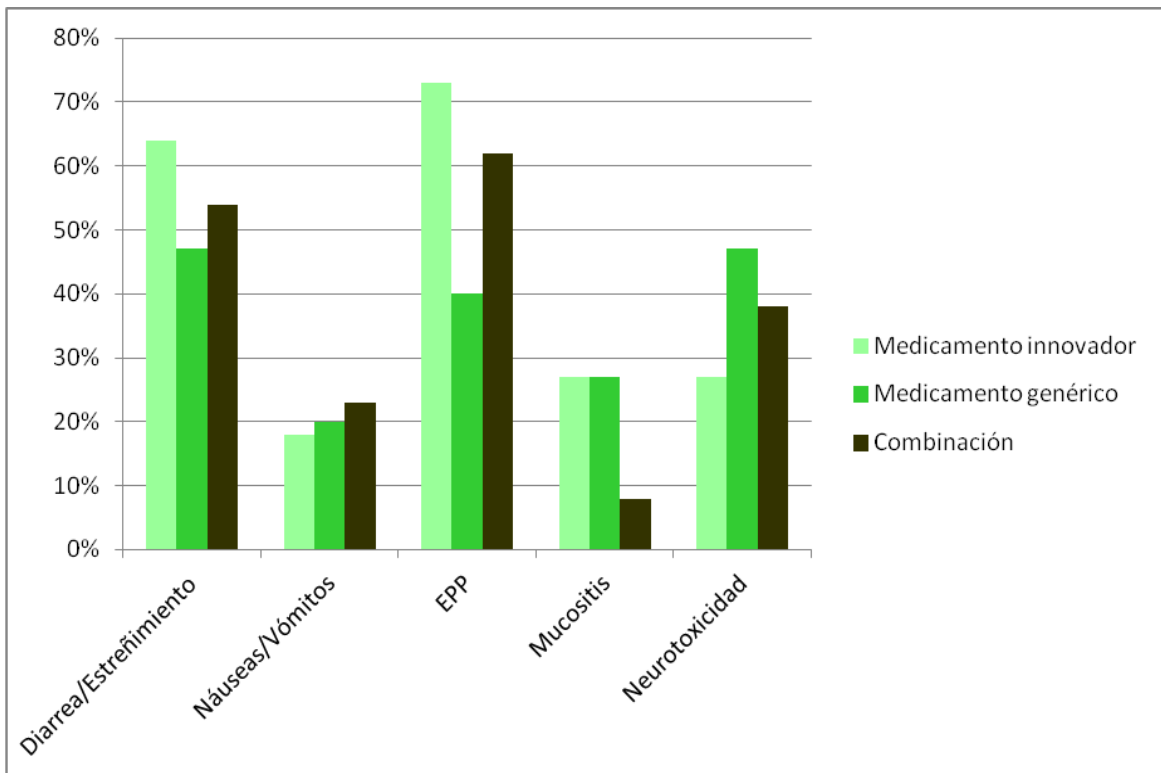
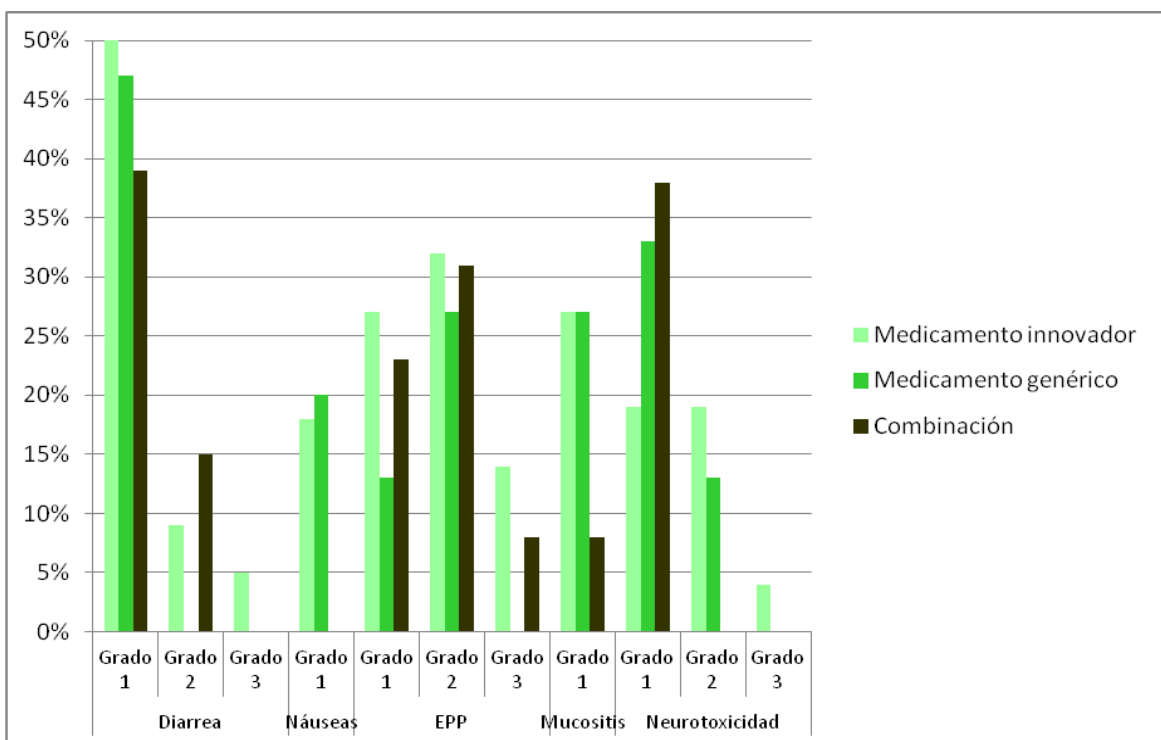


Figura 3.7. Severidad de las reacciones adversas sintomáticas en función del tipo de medicamento de capecitabina administrado.



Reacciones adversas hematológicas

Las RA hematológicas más frecuentes fueron linfopenia para el grupo 1 y trombopenia para los grupos 2 y 3. La menos frecuente fue la neutropenia para todos los grupos.

Al analizar más en profundidad esta toxicidad hematológica, en el grupo 1, 10 (45%) pacientes presentaron linfopenia, 9 (41%) presentaron anemia, 9 (41%) pacientes trombopenia y 8 (36%) pacientes neutropenia. Respecto a los grupos 2 y 3, 6 (40%) y 7 (54%) pacientes presentaron trombopenia, 5 (33%) y 6 (46%) pacientes presentaron linfopenia, 6 (40%) y 3 (23%) pacientes presentaron anemia y 4 (27%) y 2 (16%) pacientes presentaron neutropenia, respectivamente. Además, las RA que se presentaron como anemia y trombopenia fueron de grado 1-2 y sólo aparecieron RA de mayor grado para linfopenia y neutropenia. Así, en el grupo 1 (pacientes tratados con la formulación innovadora), 9 (40%) pacientes presentaron linfopenia grado 1-2 frente a 1 (5%) paciente que presentó grado 3, y 7 (31%) pacientes presentaron neutropenia grado 1-2 frente a 1 (5%) paciente que presentó grado 3. En el grupo 2 (pacientes tratados con la formulación genérica), 3 (20%) pacientes presentaron linfopenia grado 1-2 frente a 2 (13%) pacientes que presentaron grado 3, y 3 (20%) pacientes presentaron neurotoxicidad grado 1-2 frente a 1 (7%) paciente que presentó grado 3. Por último, en el grupo 3 (pacientes tratados con la combinación de ambas formulaciones, innovadora y genérica), todas las RA hematológicas fueron grado 1-2, sin existir RA de grado 3 o superior. La toxicidad hematológica en función del medicamento administrado queda recogida en la tabla 3.8 y las figuras 3.8 y 3.9. Tras realizar

el análisis estadístico no se detectaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las RA hematológicas estudiadas.

Tabla 3.8. Reacciones adversas hematológicas en función del medicamento administrado.

	Grupo 1 (n=22) N (%)	Grupo 2 (n=15) N (%)	Grupo 3 (n=13) N (%)	valor p
Anemia				
Presencia	9 (41%)	6 (40%)	3 (23%)	p = 0.512
Grado 1	8 (36%)	4 (27%)	3 (23%)	
Grado 2	1 (5%)	2 (13%)	-	
Trombopenia				
Presencia	9 (41%)	6 (40%)	7 (54%)	p = 0.707
Grado 1	8 (36%)	5 (33%)	7 (54%)	
Grado 2	1 (5%)	1 (7%)	-	
Linfopenia				
Presencia	10 (45%)	5 (33%)	6 (46%)	p = 0.718
Grado 1	3 (13%)	2 (13%)	3 (23%)	
Grado 2	6 (27%)	1 (7%)	3 (23%)	
Grado 3	1 (5%)	2 (13%)	-	
Neutropenia				
Presencia	8 (36%)	4 (27%)	2 (16%)	p = 0.388
Grado 1	3 (13%)	1 (7%)	1 (8%)	
Grado 2	4 (18%)	2 (13%)	1 (8%)	
Grado 3	1 (5%)	1 (7%)	-	

Figura 3.8. Frecuencia de reacciones adversas hematológicas en función del medicamento de capecitabina administrado.

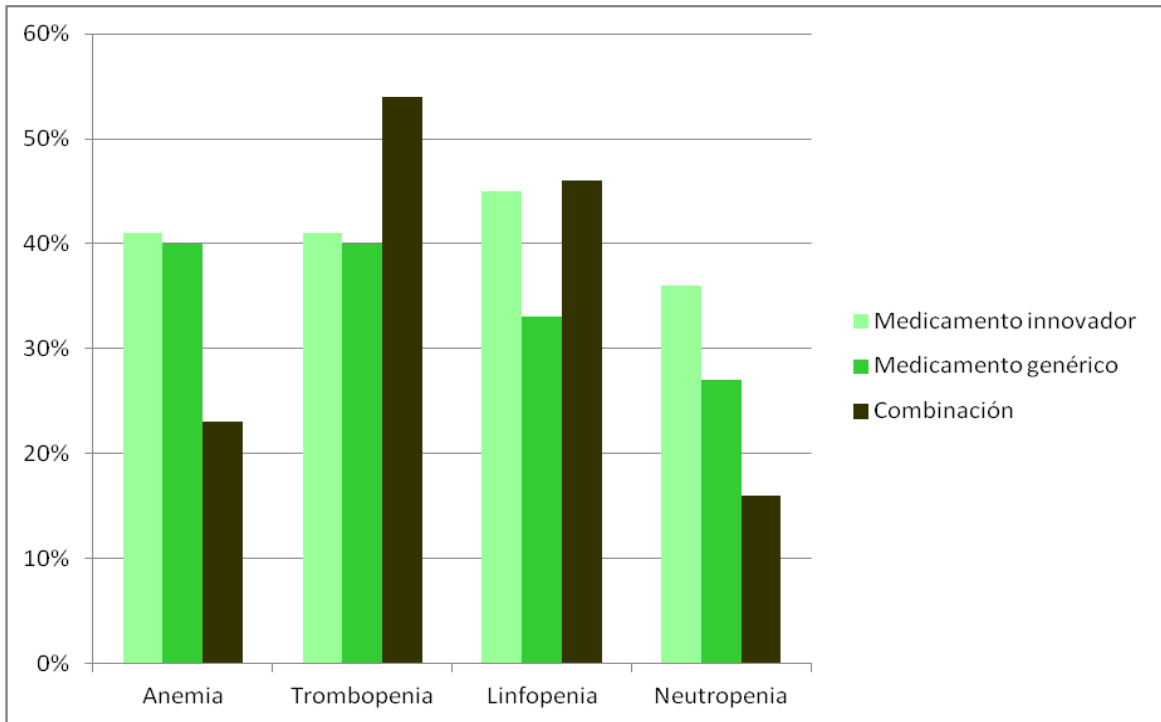
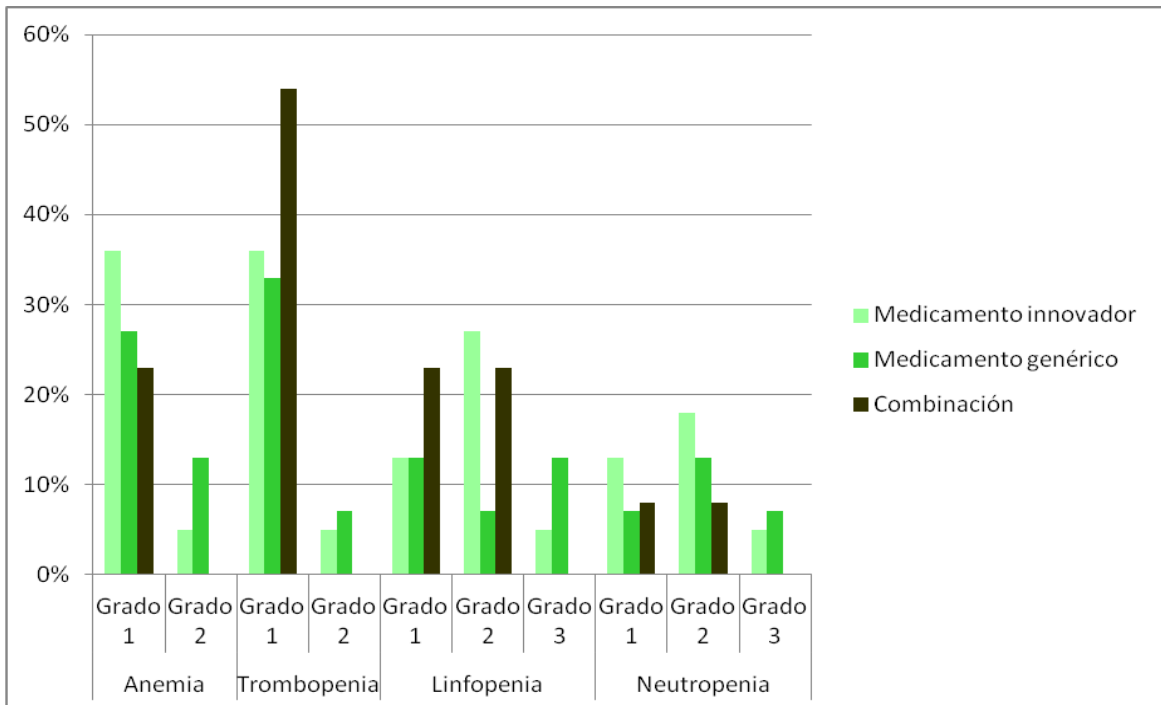


Figura 3.9. Severidad de las reacciones adversas hematológicas en función del medicamento de capecitabina administrado.



Reacciones adversas hepáticas

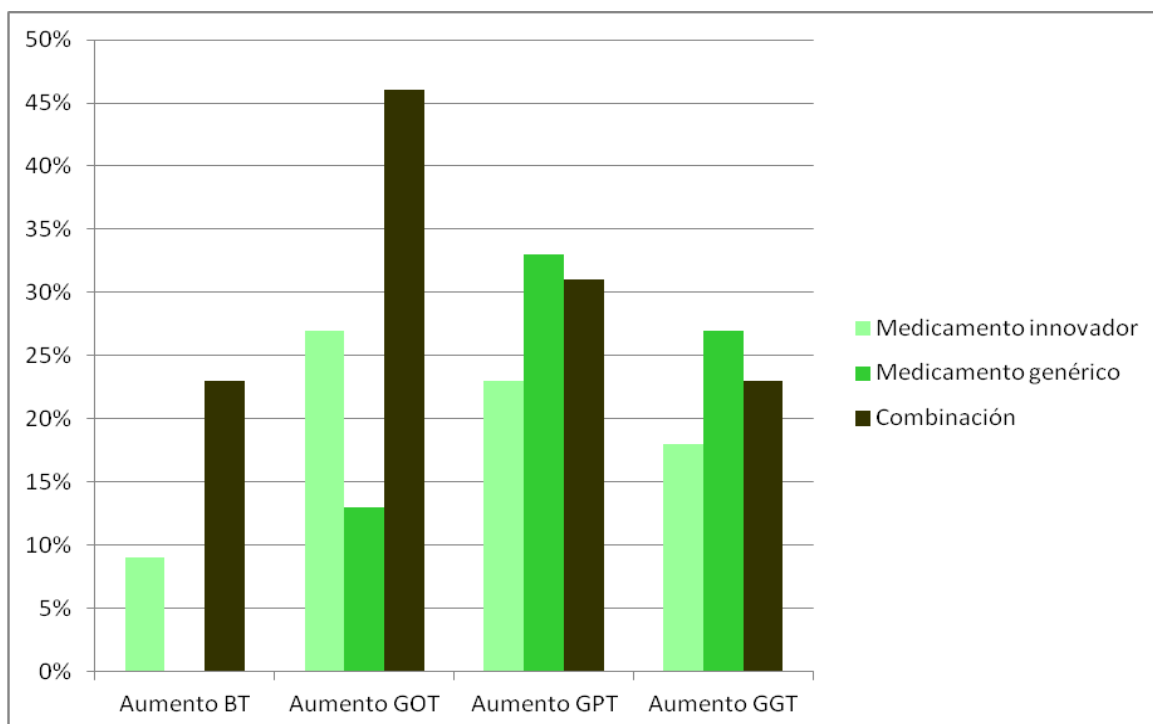
Las RA hepáticas más frecuentes fueron la alteración de GOT para los grupos 1 y 3, y la alteración de GPT para el grupo 2. La menos frecuente para todos los grupos fue la alteración de BT, sin aparecer dicha RA en ninguno de los pacientes del grupo 2.

En el grupo 1 (pacientes tratados con la formulación innovadora), 6 (27%) pacientes presentaron aumento de GOT, 5 (23%) pacientes aumento de GPT, 4 (18%) pacientes aumento de GGT y 2 (9%) pacientes presentaron aumento de BT. En el grupo 2 (pacientes tratados con la formulación genérica), ningún paciente presentó aumento de BT, 5 (33%) pacientes aumento de GPT, 4 (27%) pacientes aumento de GGT y 2 (13%) pacientes presentaron aumento de GOT. Finalmente, en el grupo 3 (pacientes tratados con la combinación de ambas formulaciones, innovadora y genérica), 6 (46%) pacientes presentaron aumento de GOT, 4 (31%) pacientes aumento de GPT, 3 (23%) pacientes presentaron aumento de BT y 3 (23%) pacientes aumento de GGT. Las RA hepáticas en función del medicamento administrado quedan recogidas en la tabla 3.9 y en la figura 3.10. Tras realizar el análisis estadístico no se detectaron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de las RA hepáticas estudiadas.

Tabla 3.9. Reacciones adversas hepáticas en función del medicamento de capecitabina administrado.

	Grupo 1 (n=22) N (%)	Grupo 2 (n=15) N (%)	Grupo 3 (n=13) N (%)	valor p
Aumento bilirrubina total				
Presencia	2 (9%)	-	3 (23%)	p = 0.080
Aumento GOT				
Presencia	6 (27%)	2 (13%)	6 (46%)	p = 0.150
Aumento GPT				
Presencia	5 (23%)	5 (33%)	4 (31%)	p = 0.752
Aumento GGT				
Presencia	4 (18%)	4 (27%)	3 (23%)	p = 0.825

Figura 3.10. Reacciones adversas hepáticas en función del medicamento administrado.



DISCUSIÓN

Es ampliamente conocido que los medicamentos genéricos deben presentar el mismo principio o principios activos, a la misma dosis, en la misma forma farmacéutica y con la misma biodisponibilidad que el medicamento innovador de referencia. Cuando se realiza una solicitud de comercialización de un medicamento innovador, es necesario realizar numerosos ensayos clínicos sobre seguridad y eficacia. Sin embargo, en el caso de un medicamento genérico, los ensayos clínicos se ven significativamente reducidos ya que únicamente se exige el ensayo de bioequivalencia con el medicamento innovador: si los dos medicamentos son bioequivalentes, presentan el mismo perfil de seguridad y eficacia [22].

Los estudios de bioequivalencia son estudios de biodisponibilidad comparativos de dos formulaciones farmacéuticas, generalmente con diseño cruzado, doble ciego y aleatorizado, en los que se suelen medir la concentración plasmática máxima que alcanza el principio activo (C_{max}) y el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática en el tiempo, que cuantifica la cantidad total de principio activo absorbido. De esta manera, según la Agencia Europea del Medicamento, se consideran bioequivalentes aquellos medicamentos en los que, con un intervalo de confianza del 90%, la razón entre las medias de los parámetros C_{max} y AUC esté dentro de los límites del 80-120% (80-125% para datos logotransformados) [23-26].

Para la mayoría de las terapias estos límites de aceptación del ensayo de bioequivalencia no conllevan diferencias clínicamente relevantes en la actividad del principio activo administrado en el medicamento innovador o en el genérico. Sin embargo en algunos campos, como es el de la Oncología, en el que los

fármacos presentan una elevada toxicidad, este intervalo de discrepancia permitido entre el genérico y el innovador podría resultar excesivamente amplio, máxime si tenemos en cuenta que con frecuencia, la dosis terapéutica de los fármacos antineoplásicos viene dictada por el límite de toxicidad aceptable para el paciente, con lo que pequeños incrementos en la dosis podrían tener consecuencias tóxicas graves. Este problema es de especial relevancia cuando se emplea la vía oral para la administración del tratamiento antineoplásico en formas farmacéuticas sólidas, ya que puede ser más frecuente la existencia de formulaciones bioequivalentes próximas a los límites de aceptación, debido a variaciones en la etapa de liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica, variaciones que no existen en el caso de la vía intravenosa, donde las concentraciones plasmáticas dependerán exclusivamente de la velocidad de infusión a la que se administre el preparado. La liberación de un principio activo a partir de una forma farmacéutica sólida oral depende del tipo de forma farmacéutica y sus características, de los excipientes utilizados en su fabricación y de las características del principio activo. Aun siendo la misma forma farmacéutica y el mismo principio activo, dos medicamentos pueden presentar diferentes características de liberación del principio activo sólido en función de características de la forma farmacéutica como densidad, porosidad o tiempo de disgregación, o características del principio activo como forma y tamaño de partícula, o hábito y estado cristalino.

Por lo tanto, en el caso de formas orales sólidas es más probable que medicamento innovador y genérico presenten diferencias en los parámetros de biodisponibilidad más próximas a los límites generales aceptados que en el

caso de disoluciones intravenosas y, cuando se trata de medicamentos antitumorales, también es más probable que estas diferencias puedan conllevar diferencias clínicamente relevantes.

Existen diferentes estudios recogidos en la bibliografía en los que se compara la seguridad y eficacia de medicamentos antitumorales innovadores y genéricos de administración por vía intravenosa, como se ha recogido en la introducción de este capítulo. Sin embargo, hasta la fecha apenas existen estudios comparativos de medicamentos antitumorales innovadores y genéricos de administración por vía oral.

En este estudio se trabaja con dos medicamentos de administración por vía oral del citotástico capecitabina: el medicamento innovador y un medicamento genérico aprobado por la AEMPS.

Los pacientes seleccionados para el estudio reciben al menos uno de estos dos medicamentos, bien en monoterapia o bien en terapia combinada con oxaliplatino (esquema XELOX), de manera que ambos regímenes se distribuyen aleatoriamente entre los pacientes que han recibido los distintos medicamentos, sin que existan diferencias significativas. Además, antes de realizar el análisis de la frecuencia y/o severidad en la aparición de RA debidas a las dos formulaciones de capecitabina, innovadora y genérica, se realiza un primer análisis de la frecuencia y/o severidad en la aparición de RA debidas al régimen quimioterápico empleado, capecitabina en monoterapia o en combinación con oxaliplatino, verificándose previamente que el uso del

medicamento genérico y/o el innovador se distribuye aleatoriamente entre ambos grupos de pacientes, sin que existan diferencias significativas.

En este primer análisis, cuando analizamos el perfil de seguridad de capecitabina en el esquema de monoterapia se observa que las RA más frecuentes son EPP y diarrea y/o estreñimiento y las menos frecuentes neurotoxicidad, náuseas y/o vómitos, neutropenia y aumento de GGT, datos que coinciden con otros estudios, donde se relaciona la capecitabina principalmente con la aparición de EPP (22-63%) y diarrea (más del 50%), mientras que la neutropenia es poco común (2%) [3,4].

Cuando se emplea capecitabina con oxaliplatino (esquema XELOX), las RA más frecuentes son neurotoxicidad, diarrea y/o estreñimiento y trombopenia y las menos frecuentes mucositis y náuseas y/o vómitos, datos que también coinciden con estudios anteriores, donde se asoció XELOX con neurotoxicidad grado 3-4 (25%) y alteraciones gastrointestinales grado 3-4 [27].

En nuestro estudio, al analizar la aparición de toxicidad según se administre capecitabina en monoterapia o capecitabina en combinación con oxaliplatino, se observaron **diferencias estadísticamente significativas** para alguna de las RA evaluadas. De esta manera, existe una **mayor frecuencia de EPP y un aumento de la bilirrubina total en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia** y una **mayor frecuencia de neurotoxicidad, trombopenia, neutropenia y aumento de GGT en pacientes tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino**. Estos datos están acordes con la bibliografía donde se observa mayor frecuencia de neurotoxicidad y toxicidad hematológica

(trombopenia, neutropenia y anemia) en pacientes tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino *versus* capecitabina en monoterapia [28]. Además, la frecuencia de EPP y aumento de la bilirrubina total cuando se emplea capecitabina en monoterapia son semejantes a las reportadas en estudios previos. En nuestro estudio, la RA más frecuente es EPP de cualquier grado, que aparece con una frecuencia del 74% y en estudios anteriores esta frecuencia es del 62%, siendo también la RA más frecuente de capecitabina cuando se compara dicho tratamiento con 5-FU. En cuanto a la hiperbilirrubinemia, en nuestro estudio la tasa se sitúa en 19% y en estudios previos en 20% [29]. En cuanto a la severidad de estas RA, en nuestro estudio se observa una menor frecuencia de RA de grado 3-4, muy probablemente debido a que en la práctica clínica habitual se reducen dosis una vez aparecen RA de grado 1-2, sin permitir en muchas ocasiones que aparezcan RA de mayor grado de severidad. En concreto, en estudios previos aparece EPP grado 3-4 en un 3-4% (no aparece EPP grado 3-4 en nuestro estudio) y neurotoxicidad grado 3-4 en un 17% (4% en nuestro estudio) [30,31].

Estos datos hallados no resultan llamativos pues la EPP es una RA muy frecuente (más de 1 paciente de cada 10) propia de capecitabina y la neurotoxicidad es un RA muy frecuente propia de oxaliplatino [1]. La mayor trombopenia y neutropenia en pacientes tratados con la combinación se atribuyen al acúmulo de toxicidad producida por la administración conjunta de dos o más fármacos citostáticos.

La existencia de diferencias estadísticamente significativas en la aparición de EPP probablemente se deba, tal y como indican estudios anteriores, a las dosis empleadas en un esquema y otro, pues en el esquema de capecitabina en

monoterapia se emplean dosis de 1 250 mg/m² administrados cada 12 horas durante 14 días, seguidos de 7 días de descanso y en el tratamiento en combinación con oxaliplatino se emplean dosis de capecitabina de 800–1 000 mg/m² administrada cada 12 horas durante 14 días seguidos de 7 días de descanso, aproximadamente un 20% menos de la dosis de capecitabina [30,31]. Esta diferencia de dosis probablemente implica que en los pacientes tratados con capecitabina en monoterapia la frecuencia de EPP sea mayor, atribuyéndose la aparición de dicha RA a la dosis empleada y no al medicamento administrado en cuestión, innovador o genérico. Lo contrario sucede con la neurotoxicidad, RA muy frecuente y propia de oxaliplatino, no descrita en la ficha técnica de capecitabina y que implica que los pacientes tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino la presenten y los pacientes tratados con capecitabina en monoterapia no. Esta neurotoxicidad típica del oxaliplatino aparece con semejante frecuencia al emplear dicho fármaco en combinación con otros agentes como pueden ser 5-FU y bevacizumab, esquemas frecuentes en el tratamiento del CCR [32]. En relación al uso de oxaliplatino en monoterapia, la neurotoxicidad también es una RA frecuente, incluso más que si se administra en combinación. La ficha técnica del fármaco refleja que puede aparecer toxicidad neurológica hasta en un 95% de los casos [1], al igual que otros trabajos que sitúan este porcentaje en 66-97% [33,34,35] o incluso superior, como es el caso del estudio fase II llevado a cabo en Japón para pacientes con CCRm refractario a 5-FU y en tratamiento exclusivo con oxaliplatino, donde este porcentaje se elevó al 100%, 21% neurotoxicidad de grado 1 y 79% de grado 2 [36]. Respecto a la neutropenia y trombopenia, la frecuencia de aparición en pacientes tratados con el esquema

XELOX es superior a la reportada en la bibliografía. La neutropenia se presenta en nuestro estudio en un 48% y la trombopenia en un 70% *versus* porcentajes en torno a 20-30% reportados en otros trabajos [30,31,37,38]. En cambio, al analizar estas RA acorde al grado de severidad, los datos son semejantes para neutropenia grado 3-4 (9% en nuestro estudio *versus* 7-9% en la bibliografía) y favorables en nuestro estudio para trombopenia grado 3-4 (0% *versus* 2-6%) [30,31,37,38]. Estas diferencias sobre todo en las RA de grado 1-2 pueden ser debidas a los valores marcados como estándares según los distintos laboratorios donde se analizan las muestras biológicas de los pacientes, pues el CTCAE v.4.03 no establece un intervalo concreto para las RA hematológicas de grado 1.

En cuanto a las RA en las que **no se encuentran diferencias estadísticamente significativas**, resaltar que existe una tendencia de mayor diarrea y/o estreñimiento, náuseas y/o vómitos, anemia y linfopenia para pacientes tratados con la combinación capecitabina más oxaliplatino, muy probablemente, como se ha indicado anteriormente, debido a la administración conjunta de los dos fármacos antineoplásicos.

En resumen, según nuestro estudio existe una mayor frecuencia de EPP y un aumento de bilirrubina total en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia y por el contrario, existe una mayor frecuencia de neurotoxicidad, trombopenia, neutropenia y aumento de GGT en pacientes tratados con capecitabina en combinación con oxaliplatino. Probablemente, la mayor frecuencia de aparición de EPP en pacientes tratados con capecitabina en monoterapia se deba a la mayor dosis de capecitabina empleada en el esquema monoterapia *versus* el esquema XELOX. Por el contrario, la mayor

frecuencia de neurotoxicidad, trombopenia y neutropenia en pacientes tratados con el esquema XELOX se deba posiblemente a la toxicidad acumulada del empleo de ambos fármacos en combinación.

Una vez relacionadas las RA detectadas con los dos regímenes de uso de capecitabina (monoterapia y XELOX) con los fármacos utilizados en cada caso, se realiza el segundo análisis, en el que se comparan los dos medicamentos del antineoplásico capecitabina: el innovador y un genérico. Ambos medicamentos se presentan en la misma forma farmacéutica, comprimidos, recubiertos con película, de liberación inmediata. La composición cualitativa de ambos medicamentos también es la misma de manera que incluso ambas formulaciones contienen lactosa, excipiente de declaración obligatoria que puede dar lugar a RA en personas intolerantes

Cuando se analizan las RA sintomáticas (diarrea y/o estreñimiento, náuseas y/o vómitos, EPP, mucositis o neurotoxicidad) en función del tipo de medicamento administrado de capecitabina (innovador y/o genérico) no se observan diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de pacientes, aunque sí se observa una tendencia de mayor aparición de EPP en pacientes tratados con la formulación innovadora y un mayor porcentaje de neurotoxicidad en pacientes tratados con la formulación genérica. Estas tendencias podrían justificarse porque la formulación innovadora se emplea mayormente como capecitabina en monoterapia (esquema asociado a mayor porcentaje de EPP) y la formulación genérica como capecitabina en combinación con oxaliplatino (esquema asociado a mayor neurotoxicidad).

Además, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las RA hematológicas (anemia, trombopenia, linfopenia y neutropenia) ni hepáticas (aumento de bilirrubina, GOT, GPT y GGT) entre los tres grupos estudiados, ni tampoco claras tendencias en la frecuencia de aparición de dichas RA. Por tanto, podemos indicar que, en nuestro caso, no existe una relación entre el tipo de medicamento administrado de capecitabina (innovador y/o genérico) y la aparición de las RA estudiadas.

Como ya se ha indicado, no existen estudios en los que se compare el perfil de seguridad de dos formulaciones, innovadora y genérica, de capecitabina ni otros fármacos citotóxicos administrados por vía oral, aunque sí existen estudios en esta línea de otros antineoplásicos de administración intravenosa, como es el caso de paclitaxel. Los estudios realizados por Tsukimaya y col. y Nakamura y col., no encontraron diferencias significativas en cuanto al perfil de seguridad entre dos formulaciones de paclitaxel, una innovadora y otra genérica. El primer estudio demuestra que no existen diferencias en cuanto a la aparición de daño vascular, flebitis, reacciones de hipersensibilidad y alteraciones hepáticas cuando ambas formulaciones son estudiadas en pacientes [19]. El segundo demuestra que no existen diferencias respecto a la toxicidad neurológica, incluyendo hormigueo, parestesia y/o un dolor, cuando ambas formulaciones son estudiadas en ratas [39].

Tampoco se encontraron diferencia significativas en el estudio realizado por Tampellini M y col., cuando analizan dos formulaciones de oxaliplatino, innovadora y genérica. Los resultados obtenidos por estos autores no mostraron diferencias en las concentración de principio activo de ambas formulaciones tras su análisis cromatográfico *in vitro*, ni diferencias en el perfil

de seguridad de ambos medicamentos tras su análisis en pacientes tratados con distintos esquemas quimioterápicos. Analizaron como RA, reacciones de hipersensibilidad, toxicidad hematológica, náuseas, diarrea, mucositis y neurotoxicidad [18].

En resumen, en nuestro estudio no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de aparición de ninguna de las RA estudiadas aunque sí se observó una tendencia de mayor aparición de EPP en pacientes tratados con la formulación innovadora y un mayor porcentaje de neurotoxicidad en pacientes tratados con la formulación genérica. Estas tendencias podrían justificarse porque la formulación innovadora se emplea mayormente como capecitabina en monoterapia (esquema asociado a mayor porcentaje de EPP) y la formulación genérica como capecitabina en combinación con oxaliplatino (esquema asociado a mayor neurotoxicidad).

Limitaciones del estudio

La principal limitación del estudio es el reducido número de pacientes incluidos, siendo un número inferior en el grupo tratado exclusivamente con capecitabina medicamento genérico, hecho que limita el poder sacar más conclusiones estadísticamente significativas. La variación de un sujeto en el grupo 1 (pacientes tratados con capecitabina medicamento innovador) supondría un porcentaje del 4.5%, mientras que un sujeto del grupo 2 (pacientes tratados con capecitabina medicamento genérico) supondría un porcentaje del 6.7% y un sujeto del grupo 3 (pacientes tratados con la combinación de ambas formulaciones) un porcentaje del 7.7%. En cuanto al régimen quimioterápico empleado, una sujeto del grupo tratado con capecitabina en monoterapia

supondría un porcentaje del 3.7% y un sujeto del grupo tratado con capecitabina en combinación con oxaliplatino supondría un porcentaje del 4.3%. Otra limitación es que no se recogió si los pacientes habían recibido o no algún tratamiento previo a la adyuvancia, como puede ser radioterapia más/menos fluoropirimidinas. Por todo ello, un mayor estudio aleatorizado podría realizarse para confirmar estos resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fichas técnicas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [ficha técnica en Internet]. [consultado Noviembre 2014].
Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
2. Stein A, Quinde J, Schröder JK, Göhler T, Tschechne B, Valdix AR y col. Capecitabine in the routine first-line treatment of elderly patients with advanced colorectal cancer - results from a non-interventional observation study. BMC Cancer. 2016;16:82.
3. Lozano Blázquez A, Cortiñas Villazón L. Capecitabina, informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital de Cabueñes [Internet]. Gijón: Hospital de Cabueñes. Servicio de Farmacia. Centro de Información de Medicamentos; 2012 [consultado Noviembre 2014].
Disponible en: http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Capecitabina_HCABUENES_12_2012.pdf
4. Leicher LW, de Graaf JC, Coers W, Tascilar M, de Groot JW. Tolerability of Capecitabine Monotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Real-World Study. Drugs R D. 2017;17(1): 117–24.
5. Fernández-Ribeiro F, Olivera-Fernández R, Crespo-Diz C. Adherence and safety study in patients on treatment with capecitabine. Farm Hosp. 2017;41(2):204-21.
6. Ferreiro J, García JL, Barceló R, Rubio I. Quimioterapia: efectos secundarios. Gac Méd Bilbao. 2003; 100: 69-74.
7. Andermann F, Dug MS, Gosselin A, Paradis PE. Compulsory Generic Switching of Antiepileptic Drugs: High Switchback Rates to Branded

- Compounds Compared with Other Drug Classes. *Epilepsia*. 2007; 48(3): 464-9.
8. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL, Stedman MR, Brookhart MA, Choudhry NK y col. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(21):2514–26.
 9. Dentali F, Donadini MP, Clark N, Crowther MA, Garcia D, Hylek E y col. Brand name *versus* generic warfarin: a systematic review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2011;31(4):386–93.
 10. Caldeira D, Fernandes RM, Costa J, David C, Sampaio C, Ferreira JJ. Branded *versus* generic clopidogrel in cardiovascular diseases: a systematic review. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013;61(4):277–82.
 11. Kim SH, Park K, Hong SJ, Cho YS, Sung JD, Moon GW y col. Efficacy and tolerability of a generic and a branded formulation of atorvastatin 20 mg/d in hypercholesterolemic Korean adults at high risk for cardiovascular disease: a multicenter, prospective, randomized, double-blind, double-dummy clinical trial. *Clin Ther*. 2010;32(11):1896–1905.
 12. Schneeweiss S, Walker AM, Glynn RJ, Maclure M, Dormuth C, Soumerai SB. Outcomes of reference pricing for angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *N Engl J Med*. 2002;346(11):822-9.
 13. Sekine I, Kubota K, Tamura Y, Asahina H, Yamada K, Horinouchi H y col. Innovator and generic cisplatin formulations: Comparison of renal toxicity. *Cancer Sci*. 2011; 102(1): 162-5.

14. Niho S, Yamanaka T, Umemura S, Matsumoto S, Yoh K, Goto K y col. Renal Toxicity Caused by Brand-name *Versus* Generic Cisplatin: A Comparative Analysis. *Jpn J Clin Oncol*. 2013; 43(4): 390-5.
15. Ochi N, Yamane H, Hotta K, Fujii H, Isozaki H, Honda Y y col. Cisplatin-induced hyponatremia in malignancy: comparison between brand-name and generic formulation. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2401–8.
16. Oike T, Ohno T, Noda SE, Sato H, Tamaki T, Kiyohara H y col. Comparison of hematological toxicities between innovator and generic cisplatin formulations in cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *J Radiat Res*. 2013; 54(3): 474-8.
17. Gernez Y, Barlesi F, Astoul P, Magnan A. Hypersensibilité au carboplatine: Un rôle pour les génériques?. *Rev Mal Respir*. 2006; 23(3): 269-72.
18. Tampellini M, Benedetto S, Rubatto E, Baratelli C, Di Scipio F, Pirro E y col. Bioequivalence of Branded and Generic Oxaliplatin: From Preclinical Assessment to Clinical Incidence of Hypersensitivity Reactions. *Anticancer Res*. 2016;36(10):5163-70.
19. Tsukiyama I, Hotta K, Takeuchi M, Onishi M, Toyama Y, Saito H y col. Evaluation of safety in clinical use of generic paclitaxel [NK] for injection. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2012;39(4):613–7.
20. Poirier E, Desbiens C, Poirier B, Hogue JC, Lemieux J, Doyle C y col. Comparison of serious adverse events between the original and a generic docetaxel in breast cancer patients. *Ann Pharmacother*. 2014;48(4):447-55.

- 21.Documento de Consenso de antineoplásicos orales GEDEFO. [monografía en internet]. Madrid: GEDEFO; 2009. [consultado Diciembre 2014]. Disponible en: http://www.sefh.es/gedefo/documentos/consenso_gedefo_antineoplasicos_orales.pdf
- 22.Kefalas CH, Ciociola AA. The FDA's generic-drug approval process: similarities to and differences from brand-name drugs. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(6):1018–1021.
- 23.Zapater P, Horga JF. Bioequivalencia y genéricos. Los estudios de bioequivalencia I. Una aproximación a sus bases teóricas, diseño y realización. *Rev Neurol* 1999; 29: 1235-46.
- 24.Van der Meersch A, Dechartres A, Ravaud P. Quality of reporting of bioequivalence trials comparing generic to brand name drugs: a methodological systematic review. *PLoS One.* 2011;6(8):e23611.
- 25.García Arieta A, Hernández García C, Avendaño Solá C. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2010;34(3):71-82.
- 26.Vial J, Cohen M, Sassiati P, Thiébaud D. Pharmaceutical quality of docetaxel generics: *versus* originator drug product: a comparative analysis. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(7):2019–33.
- 27.Porschen R, Arkenau HT, Kubicka S, Greil R, Seufferlein T, Freier W y col. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and leucovorin plus oxaliplatin in metastatic colorectal cancer: a final report of the AIO Colorectal Study Group. *J Clin Oncol.* 2007;25(27): 4217–23.

28. Meza C, Pérez MA, Fuentes MB, Cabello A, Rodríguez JJ, Colón V y col. Tratamiento adyuvante en cáncer de colon: Nuestra experiencia. *Rev Venez Oncol.* 2011;23(2):66-75.
29. Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, Borner M, Burns WI, Burris HA y col. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol.* 2003;14(12):1735-43.
30. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, Nowacki MP, Figer A, Maroun J y col. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):102-9.
31. Cassidy J, Tabernero J, Twelves C, Brunet R, Butts C, Conroy T y col. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(11):2084-91.
32. Mas Morey P, Cholvi Llovell M, Nigorra Caro M, Nicolás Picó J, Vilanova Boltó M. Neurotoxicidad asociada a oxaliplatino en la práctica clínica asistencial. *Farm Hosp.* 2012;36(5):336-42.
33. Bleiberg H. Oxaliplatin (L-OHP): a new reality in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1998;77(4):1-3.
34. Bécouarn Y, Ychou M, Ducreux M, Borel C, Bertheault-Cvitkovic F, Seitz JF y col. Phase II trial of oxaliplatin as first-line chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Digestive Group of French Federation of Cancer Centers. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2739-44.
35. Misset JL. Oxaliplatin in practice. *Br J Cancer.* 1998;77(4):4-7.

36. Boku N, Ohtsu A, Hyodo I, Shirao K, Miyata Y, Nakagawa K y col. Phase II study of oxaliplatin in Japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidines. *Jpn J Clin Oncol*. 2007;37(6):440-5.
37. Twelves CJ, Butts CA, Cassidy J, Conroy T, Braud Fd, Diaz-Rubio E y col. Capecitabine/oxaliplatin, a safe and active first-line regimen for older patients with metastatic colorectal cancer: post hoc analysis of a large phase II study. *Clin Colorectal Cancer*. 2005;5(2):101-7.
38. Comella P, Gambardella A, Farris A, Maiorino L, Natale D, Massidda B y col. A tailored regimen including capecitabine and oxaliplatin for treating elderly patients with metastatic colorectal carcinoma Southern Italy Cooperative Oncology Group trial 0108. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 53:133-9.
39. Nakamura I, Ichimura E, Kobayashi H, Mashiba H, Nagai D, Ebara K y col. Comparative study of peripheral neurotoxicity after injection of two different paclitaxel formulations in rats. *Arzneimittelforschung*. 2010;60(4):205–9.

IV. ANÁLISIS ECONÓMICO DE LOS ESQUEMAS

FOLFOX Y XELOX

INTRODUCCIÓN

La investigación y desarrollo (I+D) de nuevos medicamentos innovadores es un proceso largo, costoso y complejo. Además, muchos de ellos fracasan antes de poder llegar al mercado y se calcula que sólo tres de cada 10 medicamentos que llegan al mercado logran ingresos netos que superan los costes medios de I+D.

Por este motivo el precio de los medicamentos considerados innovadores ha crecido notablemente, son demasiados altos y perjudiciales para la sostenibilidad de los sistemas nacionales de salud, especialmente en los últimos años. Esto supone un importante gasto farmacéutico y un claro ejemplo de este aumento en el gasto farmacéutico los constituyen las terapias antineoplásicas, pues el aumento en la incidencia del cáncer, el envejecimiento y el aumento de la población han impulsado el desarrollo de fármacos que aumentan la supervivencia pero presentan un elevado precio debido al elevado coste que supone su I+D.

Por ejemplo, de los 12 medicamentos aprobados por la *Food and Drug Administration* para varias indicaciones de cáncer en 2012, 11 tenían un precio superior a 100 000\$ por año. Además, el precio del medicamento debe reflejar su valor, proporcionando beneficios como la prolongación de la supervivencia, disminución del tumor, o mejora de la calidad de vida. Sin embargo, para muchos tumores, los precios de los medicamentos no reflejan estos puntos finales, ya que la mayoría de estos medicamentos no proporcionan grandes beneficios de supervivencia [1].

El desarrollo de los medicamentos genéricos y su utilización en sustitución de los medicamentos de referencia podría evitar los problemas de sostenibilidad del sistema sanitario que generan dichos medicamentos innovadores, pues conllevan un menor coste de adquisición y un importante ahorro económico.

De forma general, los medicamentos genéricos son más económicos que los medicamentos de referencia, suponiendo, la mayoría, un ahorro. Por ejemplo, un estudio canadiense sobre leucemia mieloide crónica reflejó que el uso de imatinib genérico frente al imatinib formulación innovadora suponía un ahorro del 18-26% [2]. En otro estudio llevado en la India este rango de ahorro se situó entre 8.9% y 36% cuando distintos medicamentos antineoplásicos comercializados como “genéricos” fueron comparados con sus respectivos medicamentos innovadores (irinotecan 8.9%, paclitaxel 23%, docetaxel 24%, oxaliplatino 32% y gemcitabina 36%) [3]. Por tanto, la sustitución genérica de medicamentos citotóxicos en el tratamiento de distintas neoplasias supone un enorme potencial para generar importantes ahorros de costes.

En el tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal (CCR) estadio II y III la sustitución de los medicamentos innovadores por los correspondientes medicamentos genéricos también supone un potencial ahorro económico. Por lo tanto, el coste del tratamiento adyuvante podría ser otro de los factores influyentes en la toma de decisiones acerca del empleo de un esquema quimioterápico adyuvante sobre otro (FOLFOX *versus* XELOX) en pacientes diagnosticados de CCR estadio II y III. De casi todos los fármacos que se emplean actualmente en el tratamiento del CCR estadio II y III, existen comercializados medicamentos genéricos desde hace muchos años. El menor

precio de estos últimos frente al equivalente medicamento innovador hace que en la sanidad pública habitualmente sólo se utilicen las formulaciones genéricas. Este es el caso del oxaliplatino, folinato cálcico y 5-fluorouracilo (5-FU), que se presentan, todos ellos, como preparados para administración parenteral en disolución.

La capecitabina como medicamento innovador surge más tarde en terapéutica como consecuencia de la corriente que busca sustituir la terapia antitumoral intravenosa por medicamentos de administración oral. Esta tendencia parte de la hipótesis de que el tratamiento oral resultará mejor aceptado por el paciente al no llevar asociada una administración traumática y reducirse significativamente el riesgo de complicaciones asociadas a la vía de administración. La capecitabina se comercializó por primera vez en febrero de 2001, con el nombre comercial de XELODA® y fue a partir de junio de 2012 cuando se comenzaron a desarrollar presentaciones genéricas, de manera que en la práctica clínica habitual todavía se utilizan ambas presentaciones.

OBJETIVO

Conocer los costes directos médicos de adquisición de los productos de ambos esquemas FOLFOX y XELOX en el tratamiento adyuvante del CCR no metastático estadio II y estadio III. No se han tenido en cuenta otros costes directos médicos (preparación de la medicación, hospitalizaciones, visitas al hospital, inserción de accesos venosos, etc.), costes directos no médicos (gastos de desplazamientos), costes indirectos (aquellos producidos por la reducción de productividad del enfermo, ausencias laborales, etc.) ni costes intangibles (asociados a la pérdida del bienestar, ansiedad, miedo, sufrimiento).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se plantean dos estudios comparativos:

1. Estudio comparativo del coste de los esquemas FOLFOX-6 versus XELOX: implica la sustitución del 5-FU, de administración intravenosa, por capecitabina, de administración oral.

Estudio descriptivo que recogió únicamente el coste de adquisición del tratamiento completo (precio de venta del laboratorio, P.V.L.) para la terapia adyuvante con el esquema FOLFOX o XELOX en pacientes diagnosticados de CCR estadio II y III. Se consideraron 12 ciclos de FOLFOX administrados cada 2 semanas y 8 ciclos de XELOX administrados cada 3 semanas (total 24 semanas).

Esquema FOLFOX:

En cada ciclo se administra:

- Oxaliplatino 85 mg/m^2 perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo.
- Folinato cálcico (leucovorina; LV) 400 mg/m^2 perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo.
- 5-FU de 400 mg/m^2 en bolo intravenoso el día 1 del ciclo + 5-FU de $1 \text{ 200 mg/m}^2/\text{día}$ perfusión intravenosa los días 1 y 2 de cada ciclo.

Esquema XELOX:

En cada ciclo se administra:

- Oxaliplatino de 130 mg/m² perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo.
- Capecitabina 1 000 mg/m² dos veces al día (total 2000 mg/m² diarios) vía oral durante 14 días, comenzando también el día uno del ciclo.

2. Estudio comparativo del coste del esquema XELOX empleando capecitabina medicamento innovador *versus* medicamento genérico:

Estudio descriptivo que recogió únicamente el coste de adquisición del tratamiento completo (P.V.L.) para la terapia adyuvante de pacientes diagnosticados de CCR estadio II y III en tratamiento con el esquema XELOX, empleando capecitabina medicamento innovador o genérico.

Se consideraron 8 ciclos del esquema XELOX que se administra cada 3 semanas, en ciclos de 21 días, durante un total de 24 semanas.

Esquema XELOX:

En cada ciclo se administra:

- Oxaliplatino de 130 mg/m² perfusión intravenosa el día 1 de cada ciclo.
- Capecitabina 1 000 mg/m² dos veces al día (total 2 000 mg/m² diarios) vía oral durante 14 días, comenzando también el día 1 del ciclo.

En ambos estudios, el coste de cada esquema de quimioterapia se estimó por tratamiento completo (12 ciclos en el caso del esquema FOLFOX y 8 ciclos en el caso del esquema XELOX). Para estimar la dosificación se consideró un paciente con un peso promedio de 68.32 kg, una talla promedio de 163.58 cm y una superficie corporal promedio de 1.74 m², de acuerdo con los datos reportados por Jiménez Torres [4], quién evaluó el estado nutricional de pacientes oncológicos del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia y estableció las medidas promedio en función de la localización de la neoplasia.

Además, el coste de ambos esquemas se estimó para:

- Un paciente: se estimó el coste por vial conforme a la dosis recomendada, es decir, una vez que un vial es abierto, el contenido sobrante no puede ser usado en otro paciente.
- Varios pacientes: se estimó el coste en una situación óptima en la que el contenido sobrante de los viales se aprovecha al máximo.

Las características de los envases comerciales de los medicamentos utilizados en este estudio se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 4.1. Características de los envases comerciales de los medicamentos utilizados.

Principio activo	Presentación	Coste
Oxaliplatino	Oxaliplatino Accord concentrado para solución para perfusión EFG 50 mg vial 10 mL. Caja de 1 vial.	2.81€
	Oxaliplatino Accord concentrado para solución para perfusión EFG 100 mg vial 20 mL. Caja de 1 vial.	5.62€
Capecitabina	XELODA 500 mg comprimidos recubiertos con película. Caja de 120 comprimidos.	357.80€ 2.98€ cada comprimido
	XELODA 150 mg comprimidos recubiertos con película. Caja de 60 comprimidos.	53.92€ 0.90€ cada comprimido
	Capecitabina Accord 500 mg comprimidos recubiertos con película. Caja de 120 comprimidos.	26.20€ 0.22€ cada comprimido
	Capecitabina Accord 150 mg comprimidos recubiertos con película. Caja de 60 comprimidos.	3.93€ 0.07€ cada comprimido
Folinato cálcico	Folinato cálcico Normon 50 mg polvo para solución inyectable EFG. Caja de 25 viales.	31.25€ 1.25€ cada vial
	Folinato cálcico Normon 350 mg polvo para solución inyectable EFG. Caja de 25 viales.	95.00€ 3.80€ cada vial
5-Fluorouracilo	Fluorouracilo Accord 50 mg/mL solución inyectable para perfusión 100 mL EFG. Caja de 1 vial.	10.78€

RESULTADOS

La estimación de los costes directos médicos evaluados de los 3 esquemas quimioterápicos (FOLFOX-6, XELOX-capecitabina innovador y XELOX-capecitabina genérico) quedan recogidos en las tablas 4.2. y 4.3. La tabla 4.2. recoge la estimación de los costes por paciente sin optimización de los viales y la tabla 4.3. recoge la estimación de los costes con optimización de los viales.

Coste de adquisición del tratamiento adyuvante de un ciclo de FOLFOX-6:

- Oxaliplatino 85 mg/m² intravenoso el día 1: 8.43€.
- Folinato cálcico 400 mg/m² intravenoso el día 1: 7.60€.
- 5-FU de 400 mg/m² en bolo intravenoso el día 1 del ciclo + 5-FU de 1 200 mg/m²/día (total 5-FU 2 400 mg/m² durante 46-48 horas): 10.78€.

En total, 1 ciclo de FOLFOX-6 supone un coste de 26.82€. FOLFOX-6 es un esquema quimioterápico que se administra cada 2 semanas, ciclos de 14 días, durante un total de 24 semanas (12 ciclos totales), lo que supone un coste total de tratamiento adyuvante de **321.78€**

Para el cálculo del coste del esquema quimioterápico adyuvante FOLFOX-6 se tomó el precio neto de los viales de las formulaciones genéricas, pues por su antigua existencia, en la práctica clínica habitual no se usan formulaciones innovadoras de estos fármacos, 5-FU, oxaliplatino y folinato cálcico.

Coste de adquisición del tratamiento adyuvante de un ciclo de XELOX empleando capecitabina formulación innovadora:

- Oxaliplatino de 130 mg/m² intravenoso el día :14.05€
- Capecitabina 1 000 mg/m² dos veces al día (total 2 000 mg/m² diarios) vía oral durante 14 días, comenzando también el día uno del ciclo: 292.21€.

En total, 1 ciclo de XELOX empleando capecitabina formulación innovadora supone un coste de 306.26€. XELOX es un esquema quimioterápico que se administra cada 3 semanas, ciclos de 21 días, durante un total de 24 semanas (8 ciclos totales), lo que supone un coste total de tratamiento adyuvante de **2 450.06€**.

Coste de adquisición del tratamiento adyuvante de un ciclo de XELOX empleando capecitabina formulación genérica:

- Oxaliplatino de 130 mg/m² intravenoso el día 1 :14.05€
- Capecitabina 1 000 mg/m² dos veces al día (total 2 000 mg/m² diarios) vía oral durante 14 días, comenzando también el día uno del ciclo: 21.40€.

En total, 1 ciclo de XELOX empleando capecitabina formulación genérica supone un coste de 35.45€. XELOX es un esquema quimioterápico que se administra cada 3 semanas, ciclos de 21 días, durante un total de 24 semanas (8 ciclos totales), lo que supone un coste total de tratamiento adyuvante de **283.64€**.

Tabla 4.2. Costes del tratamiento adyuvante para un paciente, sin optimización de los viales.

	FOLFOX			XELOX		XELOX	
	Oxaliplatino	Folinato cálcico	5-FU	Oxaliplatino	Capecitabina innovador	Oxaliplatino	Capecitabina EFG
Envase comercial	<i>Concentrado para solución para perfusión EFG</i> 5 mg/mL	<i>Polvo y disolvente solución inyectable EFG</i>	<i>Solución inyectable perfusión EFG</i> 50 mg/mL	<i>Concentrado para solución para perfusión EFG</i> 5 mg/mL	<i>Comprimidos recubiertos con película</i>	<i>Concentrado para solución para perfusión EFG</i> 5 mg/mL	<i>Comprimidos recubiertos con película EFG</i>
precio vial/comprimido	2.81€ (50 mg) 5.62€ (100 mg)	3.80€	10.78€	2.81€ (50 mg) 5.62€ (100 mg)	2.98€ (comprimido 500 mg)	2.81€ (50 mg) 5.62€ (0.1 g)	0.22€ (comprimido 500 mg)
número de viales/comprimido por ciclo	1 vial 50 mg 1 vial 100 mg	2	1	1 vial 50 mg 2 vial 100 mg	7 comprimido/día 98 comprimido/ciclo	1 vial 50 mg 2 vial 0.1 g	7 comprimido/día 98 comprimido/ciclo
coste/ciclo	8.43€	7.60€	10.78€	14.05€	292.04€	14.05€	21.56€
coste/tratamiento	101.16€	91.20€	129.36€	112.40€	2337.32€	112.40€	172.48€
COSTE TOTAL CICLO	26.81€			306.09€		35.61€	
COSTE TOTAL TRATAMIENTO	321.72€			2 448.72€		284.88€	

Tabla 4.3. Costes del tratamiento adyuvante para varios pacientes, con optimización de los viales.

	FOLFOX			XELOX		XELOX	
	Oxaliplatino	Folinato cálcico	5-FU	Oxaliplatino	Capecitabina innovadora	Oxaliplatino	Capecitabina EFG
Envase comercial	<i>Concentrado para solución para perfusión EFG</i> 5 mg/mL	<i>Polvo y disolvente solución inyectable EFG</i>	<i>Solución inyectable perfusión EFG</i> 50 mg/mL	<i>Concentrado para solución para perfusión EFG</i> 5 mg/mL	<i>Comprimidos recubiertos con película</i>	<i>Concentrado para solución para perfusión EFG</i> 5 mg/mL	<i>Comprimidos recubiertos con película EFG</i>
precio vial/comprimido	2.81€ (50 mg) 5.62€ (100 mg)	3.80€	10.78€	2.81€ (50 mg) 5.62€ (100 mg)	2.98€ (comprimido 500 mg)	2.81€ (50 mg) 5.62€ (100 mg)	0.22€ (comprimido 500 mg)
número de viales/comprimido por ciclo	0.96 vial 50 mg 1 vial 100 mg	1.99	0.97	0.52 vial 50 mg 2 vial 100 mg	7 comprimido/día 98 comprimido/ciclo	0.52 vial 50 mg 2 vial 100 mg	7 comprimido/día 98 comprimido/ciclo
coste/ciclo	8.32€	7.56€	10.46€	12.72€	292.04€	12.72€	21.56€
coste/tratamiento	99.84€	90.72€	125.52€	101.76€	2337.32€	101.76€	172.48€
COSTE TOTAL CICLO	26.34€			304.88€		34.28€	
COSTE TOTAL TRATAMIENTO	316.08€			2 439.08€		274.24€	

DISCUSIÓN

En este estudio sólo se ha analizado los costes directos médicos de adquisición de los productos para todo el tratamiento adyuvante del CCR estadio II y III. Se comparan dos esquemas: FOLFOX-6, que se administra íntegramente por vía intravenosa, y XELOX, que se administra por vía intravenosa y por vía oral. Ya que el esquema XELOX se puede aplicar utilizando el fármaco capecitabina formulado como medicamento innovador o como medicamento genérico se ha realizado un estudio económico previo de estas dos opciones. Se ha observado que la capecitabina formulación genérica presenta un precio que es un 92,6% inferior al de la capecitabina formulación innovadora. De esta manera, el esquema XELOX con capecitabina formulación genérica supondría un 11% del coste del esquema XELOX con capecitabina con formulación innovadora, o lo que es lo mismo, el uso de capecitabina formulación innovadora tiene un coste de adquisición 8.6 veces mayor que el esquema con formulación genérica.

Al comparar los esquemas FOLFOX y XELOX se observa que dicho coste es mucho inferior para el esquema FOLFOX que para el esquema XELOX, únicamente cuando se use la formulación de capecitabina innovadora. En esta situación el esquema FOLFOX supondría un 13% del coste del esquema XELOX, o lo que es lo mismo, el esquema XELOX tiene un coste de adquisición 7.6 veces mayor que el esquema FOLFOX. Si, en cambio, se adquiere capecitabina formulación genérica, este precio resulta semejante para ambos esquema quimioterápicos (321.78€ para FOLFOX y 283.64€ para XELOX).

Además, tras comparar los costes en función de si existe o no optimización de los viales, se observa que las diferencias no son importantes. Tomando como superficie corporal promedio 1.74 m^2 , la optimización de los tratamientos suponen un ahorro de 1.7% en el caso del esquema FOLFOX, 0.4% en el caso del esquema XELOX con capecitabina formulación innovadora y 3.7% en el caso del esquema XELOX con capecitabina formulación genérica. Estas pequeñas diferencias indican que, en todos los casos, el tamaño de los envases comerciales se ajusta bastante bien a las pautas posológicas de la práctica clínica. La optimización máxima de los viales corresponde a situaciones que se dan en hospitales grandes donde hay un elevado número de pacientes oncológicos en tratamiento con los medicamentos implicados y la no optimización de los viales se correspondería con hospitales pequeños donde el número de pacientes oncológicos es reducido.

A estas diferencias encontradas entre los esquemas FOLFOX y XELOX, en cuanto a los costes de adquisición de los productos, habría que añadir los diferentes costes de preparación de la medicación, como son la preparación de medicación intravenosa en cabina de flujo laminar vertical, dispensación de medicación intravenosa a Hospital de Día y dispensación de capecitabina desde la consulta de atención farmacéutica al paciente externo.

Dos estudios llevados a cabo en Taiwán que comparaban los costes de la terapia adyuvante en pacientes diagnosticados de CCR estadio III tratados con capecitabina o 5-FU/LV, demostraron que existía un mayor coste para aquellos pacientes tratados con 5-FU/LV, pues a pesar de que el coste medio de adquisición de capecitabina era superior, el coste médico directo y el coste de

manejo de las RA era inferior para los pacientes tratados con capecitabina durante el tratamiento adyuvante [5,6].

Otros estudios asiáticos en los que se incluyeron el total de costes directos, no sólo el coste de adquisición y de preparación de la medicación, sino también el coste de hospitalizaciones, visitas al hospital, inserción de accesos venosos, etc., concluyeron que el coste del esquema XELOX suponía un 86.6% del coste de FOLFOX [7,8]. Esta diferencia se debía fundamentalmente a los costes asociados a las hospitalizaciones, inserción de accesos venosos en los pacientes tratados con FOLFOX y visitas del paciente al hospital. Complicaciones relacionadas con el acceso venoso central incluyeron su reemplazo y mal funcionamiento durante el tratamiento y posibles complicaciones trombóticas, que implicaban cargos adicionales y hospitalizaciones [7,9]. En nuestro estudio no se han analizado los demás costes directos por no ser objetivo del estudio, ya que se restringía a la comparación del empleo de una formulación innovadora o genérica de capecitabina.

En resumen, al comparar sólo costes de adquisición se observa que el coste del esquema XELOX con capecitabina formulación innovadora es 8.6 veces mayor que si se emplea capecitabina formulación genérica. Mientras que el coste del esquema FOLFOX resulta semejante al del esquema XELOX siempre que se emplee capecitabina formulación genérica.

En este estudio no se han comparado demás costes directos, indirectos e intangibles, por lo que no se puede concluir que esquema presenta menor coste en general, sin embargo, resulta claro el potencial ahorro económico que

conlleva el uso del esquema XELOX con capecitabina formulación genérica frente a capecitabina formulación innovadora.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Experts in Chronic Myeloid Leukemia. The price of drugs for chronic myeloid leukemia (CML) is a reflection of the unsustainable prices of cancer drugs: from the perspective of a large group of CML experts. *Blood*. 2013;121(22):4439-42.
2. Conti RM, Padula WV, Larson RA. Changing the cost of care for chronic myeloid leukemia: the availability of generic imatinib in the USA and the EU. *Ann Hematol*. 2015;94(2):S249-57.
3. Lopes Gde L. Cost comparison and economic implications of commonly used originator and generic chemotherapy drugs in India. *Ann Oncol*. 2013;24(5):v13-6.
4. Jiménez Torres V. Bases posológicas en oncología. Instituto de España Real Academia Nacional de Farmacia. Disponible en: <http://studylib.es/doc/7368830/bases-posol%C3%B3gicas-en-oncolog%C3%ADa---anales-de-la-real-academia>.
5. Chen HH, Chen WT, Lee HC, Lin JK, Fang CY, Chou YH y col. Health-related quality of life and cost comparison of adjuvant capecitabine *versus* 5-fluorouracil/leucovorin in stage III colorectal cancer patients. *Qual Life Res*. 2015;24(2):473-84.
6. Hsu TC, Chen HH, Yang MC, Wang HM, Chuang JH, Jao SW y col. Pharmacoeconomic analysis of capecitabine *versus* 5-fluorouracil/leucovorin as adjuvant therapy for stage III colon cancer in Taiwan. *Value Health*. 2011;14(5):647-51.

7. Xie Q, Wen F, Wei YQ, Deng HX, Li Q. Cost analysis of adjuvant therapy withXELOX or FOLFOX4 for colon cancer. *Colorectal Dis.* 2013;15(8):958-62.
8. Wen F, Yao K, Du ZD, He XF, Zhang PF, Tang RL y col. Cost-effectiveness analysis of colon cancer treatments from MOSAIC and No. 16968 trials. *World J Gastroenterol.* 2014;20(47): 17976-84.
9. Maria H, Chang A, Ruan J, Cheung W. Population-Based Cost-Minimization Analysis of CAPOX *versus* Modified FOLFOX6 in the Adjuvant Treatment of Stage III Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2016;15(2):158-63.

V. CONCLUSIONES

1.- El cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo y el tercer tumor de mayor incidencia a nivel mundial. La estadificación del mismo permite emplear el mejor esquema terapéutico posible: en los estadios I y II (tumores localizados) el tratamiento es únicamente quirúrgico y, en los casos de estadios II de alto riesgo y estadio III (tumores localmente avanzados) se complementa con quimioterapia adyuvante. En el tratamiento de la enfermedad metastásica (estadio IV) se han producido importantes avances en los últimos años, fundamentalmente debido a la integración de nuevos agentes citotóxicos y terapias dirigidas, que han aumentado aún más la tasa de resecciones quirúrgicas de intención curativa.

2.- En cuanto a la quimioterapia adyuvante, usada tras la cirugía con la finalidad de disminuir las recidivas y aumentar la supervivencia de los pacientes, el 5-fluorouracilo es la base del tratamiento, combinado con oxaliplatino (esquema FOLFOX). El 5-FU intravenoso puede ser sustituido por capecitabina como agente único o en combinación con oxaliplatino (esquemaXELOX), con la ventaja de su administración oral. Estos regímenes se consideran generalmente intercambiables.

3.- Ambos esquemas quimioterápicos, FOLFOX y XELOX, resultaron seguros. Sin embargo la eritrodisestesia palmo-plantar se presentó con mayor frecuencia en los pacientes tratados con XELOX; mientras que en pacientes tratados con FOLFOX hubo una mayor tendencia a reacciones adversas hematológicas, a excepción de la anemia.

4.- Paradójicamente, la calidad de vida de los pacientes tratados con XELOX, con capecitabina administrada por vía oral, fue peor que la de los tratados con FOLFOX, con 5-FU administrado vía intravenosa. El mayor

empeoramiento que presentaron de su estado emocional los pacientes tratados con XELOX a lo largo del tratamiento fue consecuencia de su mayor percepción de fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. En los pacientes tratados con FOLFOX el estado emocional fue mejor debido a que las reacciones adversas hematológicas, aunque posiblemente con mayores implicaciones clínicas, no son percibidas por los pacientes.

5.- Los similares perfiles de toxicidad, con las diferencias previamente señaladas, no permiten seleccionar de forma general un esquema sobre otro, siendo necesaria una valoración de cada paciente en cuanto a su estado general, estilo de vida, edad y nivel de formación.

6.- La utilización de un medicamento innovador o un medicamento genérico de capecitabina por vía oral no dio lugar a diferencias en las reacciones adversas sintomáticas, hematológicas y hepáticas estudiadas, por lo que ambas formulaciones resultaron, en cuanto a seguridad, clínicamente equivalentes.

7.- Las reacciones adversas detectadas se relacionaron con el esquema quimioterápico empleado, capecitabina en monoterapia o capecitabina en esquema XELOX. La eritrodisestesia palmo-plantar se relacionó con el esquema capecitabina en monoterapia, pues las dosis empleadas de capecitabina en este esquema son mayores que las empleadas cuando se combina con oxaliplatino. El resto de reacciones adversas se relacionaron mayormente con el esquema XELOX, pues como cabía esperar, la toxicidad aumentó en frecuencia y severidad al combinar los dos agentes citostáticos.

8.- El coste de adquisición de la medicación del esquema XELOX es superior que el de FOLFOX, cuando se usa capecitabina formulación

innovadora pero, sin embargo, cuando se usa capecitabina EFG el coste del esquema XELOX es ligeramente inferior, ya que el precio de la capecitabina se reduce un 93%.

9.- Las diferencias en los costes de los esquemas FOLFOX y XELOX correspondientes al tratamiento de un paciente y suponiendo el máximo aprovechamiento de los envases son inferiores al 4%, lo que indica que el tamaño de los envases comerciales se ajusta bastante bien a las pautas posológicas de la práctica clínica.

10.- El estrecho margen terapéutico de los medicamentos citostáticos hace necesario promover la realización de más estudios de farmacovigilancia entre medicamentos genéricos e innovadores, especialmente cuando se presentan en formas farmacéuticas sólidas orales.

VI. ANEXOS

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA



DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Área de Salud de Cuenca

D^{ra} M^{ra} José Peirón Puyal, como Presidenta del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud de Cuenca:

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación titulado: **Calidad de vida en paciente oncológico: Esquema Folfox frente a Xelox**, REG: 2015/PI11115, emitiendo un informe favorable.

Y para que así conste donde proceda firmo el presente certificado en Cuenca a veintiuno de septiembre de dos mil quince.

Comité Ético
de Investigación Clínica
ÁREA DE SALUD DE CUENCA

Presidenta del CEIC

Fdo.: M^{ra} José Peirón Puyal

ANEXO I

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: “Calidad de vida en paciente oncológico: esquema FOLFOX frente a XELOX.”.

Investigador Principal: Julia Sánchez Gundín.

Centro: Hospital Virgen de la Luz, Área integrada de Cuenca.

Introducción

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Virgen de la Luz. Nuestra intención es que usted reciba información correcta y suficiente para que pueda juzgar si desea o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir. Además puede consultar con las personas que considere oportuno.

Descripción del estudio

El tratamiento que usted está recibiendo, capecitabina o 5-fluorouracilo, es un tratamiento de distintas neoplasias malignas. El objetivo de este estudio es evaluar la calidad de vida y satisfacción de los pacientes tratados con los distintos fármacos, teniendo en cuenta la vía de administración (oral o intravenosa), comodidad en la administración y posibles efectos adversos asociados al tratamiento.

Su participación en el estudio es muy sencilla. Consistirá en contestar unos cuestionarios que nos ayudarán a determinar su estado de salud y su capacidad física, psicológica y social.

Riesgos por participar en el estudio

La participación en el estudio no implica ningún riesgo, ni inconveniente adicional para usted, puesto que no se realizarán pruebas ni ningún tipo de actividad adicional a lo que habitualmente ya hace su médico.

Participación voluntaria

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico, ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Confidencialidad

Con el fin de garantizar la fiabilidad de los datos recogidos durante este estudio y de acuerdo con la ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, los datos personales que se le requieren (p.ej. edad, sexo, datos de salud) son los necesarios para cubrir los objetivos del estudio. Sus respuestas al cuestionario y a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados a las autoridades sanitarias y, eventualmente, a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones científicas.

Información adicional

Este documento ha sido autorizado por el Comité de Ética del Hospital Virgen de la Luz, cuya misión es verificar que se respetan todos sus derechos y se toman las medidas necesarias para su seguridad. Si tiene alguna pregunta acerca de asuntos médicos relacionados con estos procedimientos, debe contactar con: Julia Sánchez Gundín, teléfono: 969 17 99 00 (extensión 58003).

ANEXO II

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE POR ESCRITO

El objetivo de este estudio por el que se pide su colaboración, es determinar el grado de satisfacción y calidad de vida de los pacientes tratados con los antineoplásicos, capecitabina o 5-fluorouracilo.

Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá responder preguntas en una encuesta que le llevará 10 minutos. Además, se accederá a su historial médico para la recopilación de datos clínicos.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario y a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas, de acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Si tiene alguna duda sobre este estudio, puede hacer preguntas en cualquier momento durante su participación en él. Igualmente, puede retirarse del estudio en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

En cualquier caso, le agradecemos su participación.

Yo _____, nacido el ___/___/___, y con DNI _____ he sido informado del proyecto de investigación arriba mencionado.

Declaro que he sido informado/a del objetivo del presente estudio. Además, me han indicado que tendré que responder un cuestionario.

Reconozco que la información que yo provea en el curso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera de los de este estudio sin mi consentimiento. He sido informado de que puedo hacer preguntas sobre el proyecto en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando así lo decida, sin que esto acarree perjuicio alguno para mi persona. De presentarse dudas relacionadas con mi participación en este estudio, puedo contactar con Julia Sánchez Gundín en el teléfono 969179900; ext: 58003.

Entiendo que una copia de esta ficha de consentimiento me será entregada, y que puedo pedir información sobre los resultados de este estudio cuando éste haya concluido. Para esto, puedo contactar a Julia Sánchez Gundín al teléfono anteriormente mencionado.

Con esto, doy mi conformidad para participar en este estudio.

Nombre del Participante

Firma del Participante

(en letras de imprenta)

ANEXO III

CUESTIONARIO CALIDAD DE VIDA

Este cuestionario sirve para conocer su opinión acerca de su calidad de vida, su salud y otras áreas de su vida. Por favor, conteste a todas las preguntas. Si no está seguro qué respuesta dar a una pregunta, escoja la que le parezca más apropiada.

Tenga presente su modo de vivir, expectativas, placeres y preocupaciones.

Por favor, lea cada pregunta, valore sus sentimientos y haga un círculo en la respuesta que más se adecue a usted.

Fecha:

Edad:

Sexo:

1. ¿Tiene problemas para realizar actividades muy intensas, como llevar un bolso de compra lleno o una maleta?
 - Sí
 - No

2. ¿Tiene problemas para dar un paseo largo?
 - Sí
 - No

3. ¿Tiene problemas para dar un paseo corto cerca de casa?
 - Sí
 - No

4. ¿Necesita estar en cama o en silla casi todo el día?
 - Sí
 - No

5. ¿Necesita ayuda para comer, vestirse, lavarse o usar el aseo?
- Sí
 - No
6. ¿Está limitado de algún modo para realizar su trabajo o las tareas de casa?
- Sí
 - No
7. ¿Es completamente incapaz de realizar un trabajo o las tareas de casa?
- Sí
 - No

Durante la última semana

8. ¿Le faltó aire?
- Nada
 - Un poco
 - Bastante
 - Mucho
9. ¿Tuvo dolor?
- Nada
 - Un poco
 - Bastante
 - Mucho
10. ¿Necesitó descansar?
- Nada
 - Un poco
 - Bastante
 - Mucho
11. ¿Tuvo problemas para dormir?
- Nada
 - Un poco
 - Bastante
 - Mucho

12. ¿Se sintió débil?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

13. ¿Le faltó apetito?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

14. ¿Notó náuseas?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

15. ¿Vomitó?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

16. ¿Estuvo estreñado/a?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

17. ¿Tuvo diarrea?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

18. ¿Se sintió cansado/a?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

19. ¿Interfirió el dolor en sus actividades diarias?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

20. ¿Tuvo dificultad para concentrarse en cosas como leer un periódico o ver la televisión?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

21. ¿Se sintió tenso/a?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

22. ¿Estuvo preocupado/a?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

23. ¿Se sintió irritado/a?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

24. ¿Se sintió deprimido/a?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

25. ¿Tuvo dificultad para recordar datos?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

26. Su condición física o el tratamiento, ¿han interferido con su vida familiar?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

27. Su condición física o tratamiento, ¿han interferido con sus actividades sociales?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

28. Su condición física o tratamiento, ¿le han provocado dificultades económicas?

- Nada
- Un poco
- Bastante
- Mucho

29. ¿Cómo calificaría su condición física global durante la última semana en una escala del 1 al 7?

- 1: Extremadamente mala
- 2: Muy mala
- 3: Mala
- 4: Regular
- 5: Buena
- 6: Muy buena
- 7: Extremadamente buena

30. ¿Cómo valoraría su calidad de vida global durante la pasada semana en una escala del 1 al 7?

- 1: Extremadamente mala
- 2: Muy mala
- 3: Mala
- 4: Regular
- 5: Buena
- 6: Muy buena
- 7: Extremadamente buena

ANEXO IV

Int. J. Med. Sci. 2018, Vol. 15

659



International Journal of Medical Sciences

2018; 15(7): 659-665. doi: 10.7150/ijms.24453

Review

New Trends in the Therapeutic Approach to Metastatic Colorectal Cancer

Julia Sánchez-Gundín^{1,2}, Ana María Fernández-Carballido^{2,3}, Lidia Martínez-Valdivieso¹, Dolores Barreda-Hernández¹, Ana Isabel Torres-Suárez^{2,3}*

1. Hospital Pharmacist, Hospital Pharmacy Department, Virgen de la Luz Hospital, Hermandad de Donantes de Sangre, s/n, 16002 Cuenca (Spain).
2. Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Complutense University of Madrid, 28040 Madrid (Spain).
3. Institute of Industrial Pharmacy, Complutense University of Madrid, 28040 Madrid (Spain).

* Corresponding author: Ana Isabel Torres-Suárez, Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Complutense University of Madrid, 28040 Madrid (Spain). E-mail: galaaa@ucm.es; Telephone number: (34) 913941735

© IvySpring International Publisher. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution (CC BY-NC) license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). See <http://ivyspring.com/terms> for full terms and conditions.

Received: 2017.12.19; Accepted: 2018.03.02; Published: 2018.04.03

Abstract

Important developments in chemotherapy for metastatic colorectal cancer over the last years are reviewed, with an emphasis on the most recently published data from clinical trials. The systematic review of current literature was conducted involving Pubmed Central® research and full articles were obtained and analyzed when appropriate.

Fluorouracil still constitutes the backbone of metastatic colorectal cancer treatment; fluorouracil combination plus either irinotecan (FOLFIRI), oxaliplatin (FOLFOX) or capecitabine (CAPOX or XELOX) are chemotherapy protocols established as treatments producing similar outcomes.

Actual treatment involves these chemotherapy protocols in combination with new molecular targeted drugs: bevacizumab and aflibercept (anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody) and cetuximab and panitumumab (anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody for patients with wild type KRAS) which confer significant survival benefits in select patients as first- or second-line therapies. The factors affecting the decisions for one treatment over other are related to the patient and toxicity drug.

Finally, metastatic colorectal cancer patients progressing after all standard therapies (maintaining a good ECOG performance status) could be candidates for further therapies such as regorafenib and TAS-102.

Regarding the future, promising therapies are under development for the metastatic colorectal cancer treatment and several agents are currently being evaluated in different clinical trials.

Key words: colorectal cancer, metastasis, targeted molecular therapies, chemotherapy

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is one of the most common cancers worldwide with approximately 1,000,000 people diagnosed annually [1]. CRC is the third most common cancer worldwide diagnosed for both genders, with a slightly higher incidence in males, after lung and breast cancer, and the fourth highest cause of cancer death after lung, liver and stomach cancer [2]. Approximately 25% of patients present with metastases at initial diagnosis and almost 50% of patients with CRC will develop

metastases, contributing to the high mortality rates reported for CRC [3].

5-fluorouracil (5-FU) has been the backbone of CRC treatment and it has been demonstrated that the use of combination regimens of 5-FU with cytotoxic agents, such as irinotecan and oxaliplatin, have improved the survival of patients with metastatic disease. Intravenous 5-FU can be substituted for capecitabine either as a single agent or combined with oxaliplatin, with the convenience of oral

<http://www.medsci.org>

administration. All these regimens are generally considered interchangeable [4] and several variations of these combinations exist with the acronyms: FOLFOX (5-FU+oxaliplatin), XELOX or CAPOX (capecitabine+oxaliplatin) and FOLFIRI (5-FU+irinotecan). The combination of capecitabine+irinotecan (XEIRI) and 5-FU+oxaliplatin+irinotecan (FOLFOXIRI) are probably more toxic [5,6,7].

This article reviews the clinical trial evidence for choosing optimal therapy in the treatment of patients with metastatic CRC (mCRC), incorporating new molecularly targeted drugs to chemotherapy agents.

Metastatic colorectal cancer

When tumour lesions become metastatic, the overall treatment strategy depends on whether the metastatic disease is resectable or only amenable to a palliative approach. The evaluation of resectability in patients with metastases should be standardized by a multidisciplinary committee, which should determine, the goals of the treatment prolongation of survival, cure, improving tumour-related symptoms, stopping tumour progression and/or maintaining quality of life.

Resectable metastatic disease

If the metastatic disease is resectable, the first-line treatment priority is immediate tumour control to ameliorate significant disease-related symptoms, to stabilize quickly progressing disease and to reduce metastases before surgery. The medical treatment of mCRC involves recently chemotherapy in combination with new molecular targeted drugs and these new regimens provide a higher resection rate (RR), longer progression free-survival (PFS) and better overall survival (OS) [8]. There is little difference in efficacy between FOLFOX and FOLFIRI and the main difference between these two combination therapies is the toxicity profile; more gastrointestinal side effects, fatigue and alopecia with FOLFIRI and more thrombocytopenia, neurotoxicity and hypersensitive reactions with FOLFOX [1,9,10]. Their combination with new molecular targeted drugs currently constitutes the backbone of systemic treatment of mCRC. The choice of one regimen over the other depends on factors such as patient age, ECOG performance status, comorbidities, patient preferences and toxicity or drug availability. The exposure to all three cytotoxic agents (5-FU, oxaliplatin and irinotecan) in various sequences may result in a longest survival. Regarding to XELOX, it is an alternative to FOLFOX if it is used alone or in combination, with a more favourable side-effect profile (with the exception of a relatively higher rate of hand-and-foot syndrome) [11,12,13,14].

The addition of bevacizumab (a recombinant humanized monoclonal anti-body (Mab) that binds to and neutralizes vascular endothelial growth factor (VEGF) [15]) to FOLFOX or XELOX first-line regimens resulted in a significant improved of PFS compared with placebo plus chemotherapy (Saltz et al. study [16]: 9.4 vs. 8.0 months; HR 0.83; 97.5% CI, 0.72 to 0.95; $p=0.0023$). If bevacizumab is associated with FOLFIRI, Hurwitz et al. [17] demonstrated that the RR, PFS and OS were significantly higher in the group given FOLFIRI/bevacizumab than in the group given FOLFIRI/placebo: RR (44.8% vs. 34.8%; $p=0.004$), PFS (10.6 vs. 6.2 months; HR 0.54; $p<0.001$) and OS (20.3 vs. 15.6 months; HR 0.66; $p<0.001$). Currently the regimens used in first-line treatment are FOLFOX, XELOX, or FOLFIRI plus bevacizumab and there are large observational studies that show no overall median PFS either OS differences between the different combination therapy regimens [17]. According to bevacizumab toxicity, it presents uncommon severe adverse events with an acceptable toxicity clinically manageable (hypertension, proteinuria, bleeding, thromboembolism, gastrointestinal perforation, wound healing) [18,19].

When others treatments are desired, adding a Mab specifically directed against the epidermal growth factor receptor (EGFR) could be considered, either as a single agent or in combination with FOLFOX or FOLFIRI first-line regimens. Cetuximab and panitumumab are both EGFR-targeted Mab that block ligand-induced phosphorylation of EGFR, and signalling pathways involved in the control of cell survival, cell cycle progression, angiogenesis, cell migration and cellular invasion/metastasis [15]. These anti-EGFR Mab have demonstrated good efficacy and safety profile [20], but they are bit recommended in combination with capecitabine-based regimens.

Regarding genetic, it is known that KRAS gene mutation (m -KRAS) is predictive of non-response to EGFR-targeted Mab therapy [21,22] but patients with mutations in codon 13 of the KRAS gene, which represent approximately 15-20% of all m -KRAS, seemed to respond to cetuximab with a similar magnitude to KRAS wild type (w -KRAS) patients [23,24]. However, patients with mutations in exon 2 of KRAS are predictive of good outcomes for panitumumab treatment [25].

Bokemeyer et al. [26] conducted a phase II study of patients whose tumours were scored as w -KRAS. They compared FOLFOX/cetuximab vs. FOLFOX regimen, where the addition of cetuximab was associated with a higher RR (61.0% vs. 37.0%; OR 2.54; 95% CI, 1.24 to 5.23; $p=0.011$) and a longer PFS (7.7 vs. 7.2 months; HR 0.57; 95% CI, 0.36 to 0.90; $p=0.0163$).

Moreover, the largest trial of addition of cetuximab to oxaliplatin-based chemotherapy concluded that cetuximab increases RR, with no evidence of benefit in PFS or OS in *w*KRAS [27].

Further, the efficacy of cetuximab plus FOLFIRI in the treatment of patients with mCRC with *w*KRAS was evaluated by Van Cutsem et al. [28] where the addition of cetuximab to FOLFIRI significantly improved RR (57.3% vs. 39.7%; OR 2.07; 95% CI 1.51 to 2.80; $p=0.001$), PFS (9.9 vs. 8.4 months; HR 0.67; 95% CI 0.56 to 0.87; $p=0.0012$) and OS (23.5 vs. 20.0 months; HR 0.80; 95% CI 0.67 to 0.95; $p=0.0093$) compared with FOLFIRI alone regimen. No significant difference in efficacy was evident in patients with *m*KRAS.

Other study (Van Cutsem et al. study) [29] comparing FOLFIRI/cetuximab with FOLFIRI alone group provided confirmation that FOLFIRI/cetuximab increased RR (46.9% vs. 38.7%; HR 1.40; 95% CI 1.12 to 1.77; $p=0.004$) and PFS (8.9 vs. 8.0 months; HR 0.85; 95% CI 0.72 to 0.99; $p=0.048$). However, there was no significant difference between the treatment groups in OS.

The most common adverse event at any grade related to cetuximab was diarrhea and skin/subcutaneous tissue disorders [26].

Heinemann et al. [30] recruited patients in order to compare the association of FOLFIRI/cetuximab with FOLFIRI/bevacizumab in first line patients with *w*KRAS. Although the proportion of patients who achieved an objective response and the PFS were not significantly different between both groups (objective response: 62.0% vs. 58.0%; OR 1.18; 95% CI 0.85 to 1.64, $p=0.18$ and PFS: 10.0 vs. 10.3 months; HR 1.06; 95% CI 0.88 to 1.26, $p=0.55$), this study suggests that FOLFIRI/cetuximab could be the preferred first line

schedule because of its association with a significant longer OS (28.7 vs. 25.0 months; HR 0.77; 95% CI 0.62 to 0.96; $p=0.017$). Safety profiles were according to known side effect.

Because of that, all chemotherapy (FOLFOX/FOLFIRI) plus cetuximab or bevacizumab combinations should be regarded as appropriate.

As far as panitumumab is concerned, the PRIME trial [31] compared FOLFOX/panitumumab vs. FOLFOX in previously untreated *w*KRAS patients. A statically significant improvement in PFS was observed compared with FOLFOX alone regimen (9.6 vs. 8.0 months; HR 0.80; 95% CI 0.66 to 0.97; $p=0.02$), but did not lead to a significant improvement in median OS (23.9 vs. 19.7 months; HR 0.83; 95% CI 0.67 to 1.02; $p=0.072$). Complete resections after metastasectomy of any site were achieved in 8.3% of patients treated with FOLFOX/panitumumab and 7.0% of patients treated with FOLFOX. The most common adverse event related to panitumumab was skin toxicity.

In the PEAK study [32], FOLFOX/panitumumab was also compared with FOLFOX/bevacizumab regimen in patients with previously untreated *w*KRAS mCRC resulting in similar PFS (10.9 vs. 10.1 months; HR 0.87; 95% CI 0.65 to 1.17; $p=0.353$), but longer OS favouring panitumumab arm (34.2 vs. 24.3 months; HR 0.87%; 95% CI 0.44 to 0.89; $p=0.009$).

Regarding the addition of an anti-EGFR Mab to standard first-line chemotherapy/bevacizumab, two phase III trials showed a shorter PFS, major toxicity and inferior quality of life compared with the standard therapy [33,34].

Different chemotherapy regimens in first-line in the mCRC treatment are summarized in table 1.

Table 1. Mainly clinical trial and targeted therapies in first-line metastatic colorectal treatment.

Study	Design	RR	p-value	Median PFS	p-value	Median OS	p-value
Saltz et al. [16]	Bevacizumab + FOLFOX/XELOX	-	-	9.4	-	-	-
	vs. FOLFOX/XELOX	-	-	8	0.002	-	-
Hurwitz et al. [17]	Bevacizumab + FOLFIRI	44.8	-	10.6	-	20.3	-
	vs. FOLFIRI	34.8	0.004	6.2	<0.001	15.6	<0.001
Dolansky et al. [26]	Cetuximab + FOLFOX	61	-	7.7	-	-	-
	vs. FOLFOX	37	0.011	7.2	0.0163	-	-
Van Cutsem et al. [28]	Cetuximab + FOLFIRI	57.3	-	9.9	-	23.5	-
	vs. FOLFIRI	39.7	0.001	8.4	0.0012	20.0	0.0093
Van Cutsem et al. [29]	Cetuximab + FOLFIRI	46.9	-	8.9	-	19.9	-
	vs. FOLFIRI	38.7	0.004	8.0	0.048	18.6	0.31
PRIME study [31]	Panitumumab + FOLFOX	-	-	9.6	-	23.9	-
	vs. FOLFOX	-	-	8.0	0.02	19.7	0.072

RR: response rate (%), PFS: progression free-survival (months), OS: overall survival (months).

Even though the increases of RR, PFS and OS, many patients inevitably relapsed due to the newly acquired tumor resistance or have a tumor progression that involve switching to salvage therapies in second, and subsequent lines of chemotherapy treatment. For most patients progression following an oxaliplatin doublet will result in a switch to irinotecan-based therapy and vice-versa.

Respect to the choice of Mab in second-line therapy, it depends as in the first-line treatment on various factors: KRAS status, patient age, ECOG performance status and comorbidities, toxicity and drug availability.

In the second-line setting, the Eastern Cooperative Oncology Group 3200 study [35] enrolled patients previously treated with FOLFIRI and found that RR (22.7% vs. 8.6%; $p < 0.0001$), PFS (7.3 vs. 4.7 months; HR 0.61; $p < 0.0001$) and OS (12.9 vs. 10.8 months; HR 0.75; $p = 0.0011$) were all significantly improved with FOLFOX/bevacizumab treatment compared with FOLFOX alone. This association were related to an increase of toxicities (14%) grade 3-4 such as hypertension, bleeding, nausea vomiting. According to FOLFIRI, the addition of bevacizumab to this regimen was associated with a trend of OS improved (25.1 vs. 22.2 months) [17].

For patients with *wt*KRAS, EGFR-targeting Mabs provide an additional option for second-line or subsequent salvage therapies because have clear benefits in later lines of therapy.

The EPIC trial [36] aimed to determine whether the addition of cetuximab to FOLFIRI prolonged survival in patients previously treated with oxaliplatin-based therapy. The results showed higher RR (16.4% vs. 4.2%; $p = 0.0001$), longer PFS (4.0 vs. 2.6 months; HR 0.69, 95% CI, 0.62 to 0.78; $p = 0.0001$) and similar OS (10.7 vs. 10.0 months; HR 0.97, 95% CI, 0.85 to 1.11; $p = 0.71$) in cetuximab arm. These data were also observed in the ELSIE study [37] where patients from Asia and Australia were involved.

Regarding to panitumumab, Peeters et al. [38] presented its combination with FOLFIRI in second-line treatment, which resulted in a higher median PFS (5.9 vs. 3.9 months; HR 0.73; 95% CI, 0.59 to 0.90; $p = 0.004$) and a not statically significant increase in median OS (14.5 vs. 12.5 months; HR 0.85, 95% CI, 0.70 to 1.04; $p = 0.12$) in favour of panitumumab subpopulation.

Nevertheless, published data comparing the addition of cetuximab or panitumumab to FOLFOX in second-line treatment with FOLFOX therapy alone are very limited and to emphasize that triple combination of chemotherapy + anti-EGFR Mab + anti-VEGF Mab therapy is not recommended for the

treatment of patients with mCRC.

Others therapies are aflibercept and ramucirumab, a recombinant fusion protein and Mab whose mechanism of action is to target VEGF and placental growth factor by blocking angiogenesis [15]. It has only been demonstrated to have activity when they are used in combination with FOLFIRI in oxaliplatin pre-treated patients. Respect to aflibercept, this recombinant fusion protein has to be used in oxaliplatin pre-treated patients regardless of whether they have been pre-treated with bevacizumab in first-line therapy. The results were confirmed in the VELOUR study [39] where the addition of aflibercept to FOLFIRI showed a better results on the aflibercept arm: higher RR (19.8% vs. 11.1%; $p = 0.0001$), PFS increase (6.90 vs. 4.67 months; HR 0.76; 95% CI, 0.66 to 0.87; $p = 0.0001$) and median OS improvement (13.50 vs. 12.06 months; HR 0.82; 95.34% CI, 0.71 to 0.94; $p = 0.0032$). The security of this combination resulted in an enhancing of adverse effects associated with FOLFIRI plus aflibercept treatment-related toxicities (hypertension, mucosal bleeding, proteinuria) [39]. According to ramucirumab, this Mab has to be used in oxaliplatin and bevacizumab pre-treated patients. RAISE [40] study showed an improvement in ramucirumab plus FOLFIRI treated patients comparing to placebo plus FOLFIRI patients (PFS: 5.7 vs. 4.5 months; HR 0.793; IC 95%: 0.697 to 0.903; $p = 0.0005$; and OS: 13.3 vs. 11.7 months; HR 0.844; IC 95%: 0.730 to 0.976; $p = 0.0219$). Grade 3 or worse adverse events seen in more than 5% of patients were neutropenia (38%), with febrile neutropenia incidence of 3%, hypertension (11%), diarrhoea (11%) and fatigue (12%), with a treatment-related deaths similar in both study arms (2.4% ramucirumab plus FOLFIRI vs. 2.0% placebo plus FOLFIRI) [41].

Different chemotherapy regimens in no first-line mCRC treatment are summarized in table 2.

Progression after standard therapies

Many patients progressing after all standard therapies maintain a good ECOG performance status and adequate organ function. They could be candidates for further therapy such as regorafenib and TAS-102, whose activity is not affected by KRAS status.

These further therapies have the advantage of oral administration. Regorafenib is an oral tumour deactivation agent that potently blocks multiple protein kinases, including kinases involved in tumour angiogenesis and oncogenesis [15]. In the CORRECT trial [42], regorafenib treatment resulted in a statistically significant improvement compared to placebo in PFS (2.0 vs. 1.7 months; HR 0.49; 95% CI, 0.42 to 0.58; $p = 0.0001$) and in an OS prolongation (6.4

vs. 5.0 months; HR 0.77; 95% CI, 0.64 to 0.94; $p=0.0102$). Moreover, 93% of patients experienced any treatment adverse events and the most frequent were fatigue and hand-foot-skin reaction.

Table 2. Mainly clinical trial and targeted therapies in no first-line metastatic colorectal treatment.

Study	Design	RR	p-value	Median PFS	p-value	Median OS	p-value
Eastern Coop. Oncology Group 3800 [35]	Bevacizumab + FOLFOX	22.7	0.0001	7.3	0.0001	12.9	0.0011
	vs. FOLFOX	8.6		4.7		10.8	
Hurwitz et al. [17]	Bevacizumab + FOLFIRI	-	-	-	-	25.1	-
	vs. FOLFIRI	-	-	-	-	22.2	-
EFIC study [36]	Cetuximab + FOLFIRI	16.4	0.0001	4.0	0.0001	10.7	0.71
	vs. FOLFIRI	4.2		2.6		10.0	
Feasters et al. [38]	Panitumumab + FOLFIRI	-	-	5.9	0.004	14.5	0.12
	vs. FOLFIRI	-	-	3.9	-	12.5	-
VELOUR study [39]	Aflibercept + FOLFIRI	19.8	0.0001	6.90	0.0001	13.50	0.0032
	vs. FOLFIRI	11.1		4.67		12.06	
RAISE study [40]	Ramucirumab + FOLFIRI	-	-	5.7	0.0005	13.3	0.0219
	vs. FOLFIRI	-	-	4.5	-	11.7	-

RR: response rate (%); PFS: progression free-survival (months); OS: overall survival (months).

A second phase III, international, multi-center, randomized, double blind, placebo-controlled study (CONCUR) is another study where regorafenib efficacy and safety are evaluated. Results of CONCUR [43] study involved a significant longer PFS (3.2 vs. 1.7 months; HR 0.55, 95% CI, 0.40 to 0.77; $p=0.00016$) and OS (8.8 vs. 6.3 months; HR 0.31, 95% CI, 0.22 to 0.94; $p>0.001$) than in CORRECT trial. This difference could be explained because of a less heavily pre-treated patient population in CONCUR study. Therefore, data from this study suggest that regorafenib should be used before patients deteriorate and before the reuse of previous lines of chemotherapy. It is important to ensure that patients receive regorafenib when they still have a good ECOG performance status and are suitable candidates. According to safety, 97% of the patients in CONCUR study had an adverse event during regorafenib treatment and the most frequent were hand-foot-skin reaction, hypertension, hyperbilirubinemia, hypophosphataemia and alanine aminotransferase concentration increases.

TAS-102, it is another novel oral agent. It is an anti-tumour agent composed of the cytotoxin trifluridine and the thymidine phosphorylase inhibitor tipiracil that prevents the degradation of trifluridine,

maintaining an effective blood concentration of trifluridine. In the phase III RECOURSE trial [44], TAS-102 was associated with a significantly prolongation of PFS comparing to placebo (2.0 vs. 1.7 months; HR 0.48; 95% CI, 0.41 to 0.57; $p<0.001$) and OS (7.1 vs. 5.3 months; HR 0.68; 95% CI, 0.58 to 0.81; $p<0.001$). In particular, the efficacy of TAS-102 was documented in patients with disease that had been refractory to 5-FU when that drug had been administered as a component of the last treatment regimen before study entry and in patients who had previously treatment with regorafenib. The addition of TAS-102 to best supportive care, as compared with placebo plus best supportive care, resulted in a significant delay in the worsening of ECOG performance status from the baseline of 0 or 1 to 2 or higher (the median time to worsening in ECOG performance status was 5.7 months with TAS-102 compared with 4 months for placebo (HR, 0.66)). Neutropenia was the main reported adverse event, occurring in 38% of patients treated with TAS-102. Overall, febrile neutropenia occurred in 4% of patients, with 9% receiving granulocyte colony-stimulating factor as treatment. In conclusion, TAS-102 is considered well tolerated with mild toxic effects [45] in no more than 10% of patients.

Unfortunately, there is no pre-treatment biomarker that indicates which patients will or will not benefit from regorafenib and TAS-102 treatment and nowadays, the most important selection criteria for these treatments are patient's clinical factors (age, ECOG performance status, comorbidities) and history of previous treatment. Clinical experience shows that patients who have a deteriorated ECOG performance status do not respond to these treatments because are likely to experience adverse events without any benefit.

Palliative treatment

Finally, most patients with mCRC present un-resectable disease and will be only candidates for palliative treatment. For such patients, chemotherapy plus bevacizumab or chemotherapy alone would be an appropriate first-line treatment choice depending on organ function and comorbidities. Notwithstanding the addition of EGFR-targeted Mab therapy to combination chemotherapy in *w*KRAS patients could also be considered in this setting. The aims of palliative therapy are prolongation of survival, symptom control and maintenance of quality of life. Classical determinants affecting the choice of systemic treatment can be divided into those relating to the patient (age, comorbidities and preferences), those relating to the disease (tumour resectability, disease burden, symptoms, rate of disease progression and

prior treatment history) and those relating to the drug (toxicity, availability and cost).

For patients who cannot tolerate combination chemotherapy, or with slowly progressing and/or non-symptomatic disease, a potentially low toxicity chemotherapy regimen, such as 5-FU monotherapy, could enable the addition of a single biological agent more safely.

Metastatic Colorectal Cancer Future

Regarding the future, promising therapies are under development for the mCRC treatment. Several agents are currently being evaluated in different clinical trials including [46,47]:

- Chemotherapy agents: topotecan (topoisomerase I inhibitor).
- Targeted therapies: trastuzumab (targeting overexpressed human epidermal growth factor receptor [HER] 2), erlotinib (targeting overexpressed HER1), lapatinib (dual HER1/2 inhibitor), onartuzumab (hepatocyte growth factor inhibitor), mapatumumab (tumour necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand receptor-1 inhibitor), astivantinib, brivanib, cediranib and cabozantinib (tyrosine kinase inhibitor), vismodegib, dasatinib, saracatinib, bosutinib.
- Immunotherapies: nivolumab (anti-programmed death-1 receptor Mab), ipilimumab (anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 Mab).

Conclusions

Substantial improvements have been made in the management of CRC over the last two decades. Treatment for mCRC is based largely on the stage of the cancer, but other factors, including any previous treatments and overall health, can also be important in order to decide the optimal treatment strategy. This strategy should be discussed by a multidisciplinary expert team.

The outcome of patients diagnosed with mCRC has clearly improved during recent years from an OS approximately of 12 months to nearly 30 months in recent clinical trials [48]. This improvement has been because of the integration of new cytotoxic agents and targeted therapies and these more effective therapeutic combinations have increased furthermore the rate of curative-intent surgical resections.

Acknowledgments

This work has been prepared in collaboration between the Complutense University of Madrid, Spain, and the Virgen de la Luz Hospital, Cuenca, Spain.

Competing Interests

The authors have declared that no competing interest exists.

References

1. Choong MK, Tafinat G. Genetic and Epigenetic Biomarkers of Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10(1): 9-15.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): E359-86.
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer. *ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.* *Ann Oncol.* 2014; 25(3): 1-9.
4. Vera R, Alonso V, Gallego J, González E, Guillén-Ponce C, Pericay C et al. Current controversies in the management of metastatic colorectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2015; 76(4): 699-77.
5. Mortagnani F, Chiariati A, Turrisi G, Francini G, Fiorentini G. A systematic review of FOLFIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. *Colorectal Dis.* 2011; 13(8): 846-52.
6. Cenosiemo R. Management of advanced colorectal cancer, Part 1. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70(5): 395-406.
7. Cenosiemo R. Management of advanced colorectal cancer, Part 2. *Am J Health Syst Pharm.* 2013; 70(6): 491-506.
8. Ribocco AS, Pino MB, Cipriani G, Martinozzi C, Fioretto L. Molecularly targeted therapy: toxicity and quality of life considerations in advanced colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013; 13(10): 1181-91.
9. Colucci G, Gebbia V, Paoletti G, Giuliani F, Caruso M, Gebbia N et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFIRI4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol.* 2005; 23(22): 4966-75.
10. Tournigand C, André T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D et al. FOLFIRI followed by FOLFIRI or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(2): 229-37.
11. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Gómez-España A, Massutí R, Sastre J, Charos M et al. Phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with continuous-infusion fluorouracil plus oxaliplatin as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final report of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Trial. *J Clin Oncol.* 2007; 25(27): 4234-40.
12. Antonuzzo L, Giromoni E, Pastorelli D, Lariano T, Pavese I, Azzerello D et al. Bevacizumab plus XELOX as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: The GRELIX study. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(23): 7291-8.
13. Cassidy J, Clarke S, Diaz-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(12): 2006-12.
14. Guo Y, Xiong BH, Zhang T, Cheng Y, Ma L. XELOX vs. FOLFIRI in metastatic colorectal cancer: An updated meta-analysis. *Cancer Invest.* 2016; 34(2): 94-104.
15. [Internet] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Summary of product characteristics. Revised 25 May 2016. <http://www.aemps.gob.es/cima/Richas/tecnicas.do?metodo=bucar>
16. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008; 26(12): 2013-9.
17. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Hein W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350(23): 2335-42.
18. Pathilath A, Patel A, Fakih MG. Targeted therapies in the management of colorectal carcinoma: role of bevacizumab. *Oncol Targets Ther.* 2009; 2: 1-15.
19. Qu CY, Zheng Y, Zhou M, Zhang Y, Shen F, Cao J et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(16): 5072-80.
20. Mello RA, Marques AM, Araújo A. Epidermal growth factor receptor and metastatic colorectal cancer: insights into target therapies. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(38): 6315-8.
21. Qi-Bin Song, Qi Wang, Wei-Guo Hu. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(14): 4365-72.
22. Sorich MJ, Wissel MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-BGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2015; 26(1): 13-21.
23. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemayer C, Cutsem EV. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol.* 2012; 30(29): 3870-77.

24. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezinski I et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015; 33(7): 692-700.
25. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Panitumumab-FOLFIRI Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2013; 369(11): 1023-34.
26. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhsian A, Hartmann JT, Aparicio J, Braud F et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(5): 663-71.
27. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet.* 2011; 377(9785): 2103-14.
28. Van Cutsem E, Köhne CH, Lang I, Folprecht G, Nowacki MP, Cascinu S et al. Cetuximab Plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: Updated Analysis of Overall Survival According to Tumor KRAS and BRAF Mutation Status. *J Clin Oncol.* 2011; 29(15): 2031-39.
29. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitt E, Zaluski J, Chang Chien CH, Makhsian A et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360(14): 1408-17.
30. Heinemann V, von Weizsäcker LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014; 15(10): 1065-75.
31. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFIRI Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(31): 4697-705.
32. Schwartzberg LS, Rivera F, Karthaus M, Fauci G, Canon JL, Hecht JR et al. PEARL: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFIRI) or bevacizumab plus mFOLFIRI in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2014; 32(21): 2240-7.
33. Hecht JR, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Haggstad C, Spiegel D et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(5): 672-80.
34. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJM, Schrama JG et al. Chemotherapy, Bevacizumab, and Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2009; 360(6): 563-72.
35. Gaetano BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007; 25(12): 1539-44.
36. Sobrero AF, Mauri L, Fehrerbacher L, Schettauer W, Abubakar YA, Lutz MP et al. EPOC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008; 26(14): 2311-9.
37. Lim R, Sun Y, Im SA, Heib RK, Yau TK, Bonaventura A et al. Cetuximab plus irinotecan in pretreated metastatic colorectal cancer patients: The ELSIE study. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(14): 1879-88.
38. Posters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2010; 28(31): 4706-13.
39. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Praussová J, Macarulla T et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012; 30(28): 3499-506.
40. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, Obermannova R, Bodoky G, Garcia-Carbonero R et al. Ramucicrumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 499-508.
41. Diaz-Serrano A, Risco-Martinez MC, Garcia-Carbonero R. The safety and efficacy of ramucicrumab for the treatment of metastatic colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016; 16(6): 585-95.
42. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013; 381(9863): 303-12.
43. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(6): 619-29.
44. Mayer RJ, Cutsem EV, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 372(20): 1909-19.
45. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(10): 993-1001.
46. Sun W. Angiogenesis in metastatic colorectal cancer and the benefits of targeted therapy. *J Hematol Oncol.* 2012; 5: 63.
47. Shukla RC. Recent advances in oral anticancer agents for colon cancer. *Future Oncol.* 2013; 9(12): 1893-908.
48. Falck MG. Metastatic colorectal cancer: current state and future directions. *Clin Oncol.* 2015; 33(16): 1809-24.



Colorectal cancer: prevention and treatment

Title in Spanish: *Cáncer colorrectal: prevención y tratamiento*

Julia Sánchez Gundín^{1,2}, Ana Isabel Torres Suárez^{2,3,*}, Ana María Fernández Carballido^{2,3}, Lidia Martínez Valdivieso¹, Dolores Barreda Hernández¹

¹Facultativo Especialista de Área, Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de la Luz, Hermandad de Donantes de Sangre, S/N, 16002 Cuenca (España). ²Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid (España). ³Instituto de Farmacia Industrial. Universidad Complutense de Madrid. 28040 Madrid (España).

ABSTRACT: Colorectal cancer (CRC) is one of the most commonly diagnosed cancers in the world, it is the third most prevalent tumor and the fourth cause of death. CRC can be classified as sporadic (90-95 %) or hereditary and it has a mortality rate of 19.6 per 100,000 inhabitants and an incidence rate of 46.4 per 100,000 inhabitants. Several risk and protective factors have been described according CRC, some independent of the patients' life-style, especially genetic factors, and others dependent on it, such as diet, obesity, physical activity, tobacco and alcohol. CRC screening tests are one of the causes involved in the reduction of mortality and the incidence of CRC, because they involve CRC detection in non-advanced stages that allow the disease to be treated in the early stages, providing better predictions. After the diagnosis of CRC, it is necessary to know the staging of the tumor in order to be able to use the best possible chemotherapy regimen. Adjuvant chemotherapy is used after curative surgery, mainly in patients with CRC in stage II with high risk and stage III (locally advanced tumors). Patients with stage IV tumors (metastatic tumor) benefit from neoadjuvant chemotherapy, which is previously administered to the surgical intervention in order to reduce the tumor. These treatment regimens are based on combinations of chemotherapy and molecular targeted therapies.

RESUMEN: El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más comúnmente diagnosticados a nivel mundial, constituyendo el tercer tumor de mayor incidencia y la cuarta mayor causa de muerte. El CCR puede clasificarse como esporádico (90-95 %) o hereditario y presenta una tasa de mortalidad de 19,6 por cada 100.000 habitantes y una tasa de incidencia de 46,4 por cada 100.000 habitantes. Son varios los factores de riesgo y protectores del CCR que se han descrito, algunos independientes del tipo de vida de los pacientes, sobre todo factores genéticos, y otros dependientes del mismo, como son la dieta, la obesidad, la actividad física, el consumo de tabaco y de alcohol. Las pruebas de cribado del CCR son una de las causas implicadas en la reducción de la mortalidad y de la incidencia del CCR, pues suponen una detección de CCR en estadios no avanzados que permiten afrontar la enfermedad en etapas tempranas proporcionando así mejores pronósticos. Tras el diagnóstico de CCR hay que conocer la estadificación del mismo para poder emplear el mejor esquema de quimioterapia posible. La quimioterapia adyuvante se emplea tras la intervención quirúrgica con carácter curativo, principalmente en pacientes con CCR en estadios II de alto riesgo y estadio III (tumores localmente avanzados). Los pacientes con tumores en estadio IV (tumor extendido a otros órganos) se benefician de la quimioterapia neoadyuvante, administrada previamente a la intervención quirúrgica con el fin de reducir el tumor. Estos esquemas de tratamiento se basan en combinaciones de quimioterapia y terapias dirigidas.

*Corresponding Author: galaaa@ucm.es

Received: April 23, 2017 Accepted: May 7, 2017

An Real Acad Farm Vol. 83, N° 2 (2017), pp. 188-199

Language of Manuscript: Spanish

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es uno de los cánceres más comunes en todo el mundo con aproximadamente un millón de personas diagnosticadas anualmente (1). El CCR es el tercer cáncer más común diagnosticado en todo el mundo para ambos sexos, con una incidencia ligeramente superior en los hombres, después del cáncer de pulmón y cáncer de mama, y la cuarta mayor causa de muerte,

después del cáncer de pulmón, cáncer de hígado y cáncer de estómago (2). Sin embargo, la incidencia del CCR presenta una marcada variación geográfica (región con tasa más baja: África Central, 2,3 por cada 100.000 habitantes y región con tasa más alta: Japón, 49,3 por cada 100.000 habitantes) y una marcada variación según el desarrollo económico del país que se trate (dos tercios de todos los CCR diagnosticados se encuentran en países

Colorectal cancer: prevention and treatment

desarrollados) (3). Concretamente en España, el CCR es el tumor maligno de mayor incidencia para ambos sexos, con 41.441 nuevos casos anuales y afectará a uno de cada 20 hombres y a una de cada 30 mujeres antes de cumplir los 74 años (4).

2. CLASIFICACIÓN

El CCR puede clasificarse como esporádico o hereditario. Se cree que más del 90-95% de estas neoplasias son esporádicas (3) y un 5-10% parecen tener un componente hereditario, cuyas subclases principales son dos trastornos autosómicos dominantes: poliposis adenomatosa familiar y CCR hereditario no asociado a poliposis, también conocido como Síndrome de Lynch (1).

Se cree que los CCR esporádicos surgen de:

- **Pólipos adenomatosos (adenomas):** son la vía principal (dos tercios) de desarrollo y progresión del CCR, pero sólo un pequeño porcentaje de ellos se convierten realmente en carcinoma. Además tienen diferentes patrones de crecimiento (5):

- **Tubular:** subtipo más frecuente. Pequeños pólipos adenomatosos.

- **Mixto tubulovelloso:** mezcla de ambos patrones de crecimiento, tubular y vellosos.

- **Vellosos:** adenomas de mayor tamaño, con mayor probabilidad de desarrollar neoplasia maligna.

- **Lesiones dentadas:** implican 3 tipos de pólipos, raramente malignos (6, 7):

- **Pólipos hiperplásicos** (28-42% de todos los pólipos detectados): más comunes en hombres y localizados principalmente en colon distal y recto.

- **Adenomas serrados** (9%): mayor prevalencia en mujeres de aproximadamente 60 años.

- **Adenomas dentados tradicionales** (1%): sin distinción sexual con mayor prevalencia en edades medianas cercanas a los 60 años.

- **Pólipos inflamatorios:** asociados a personas con enfermedad inflamatoria intestinal.

3. LOCALIZACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

Loupakis *et al.* (8) publicaron un interesante artículo donde se evaluó la ubicación del tumor primario en pacientes con CCR. Sugirieron que el CCR proximal en la flexión esplénica tenía mayor mortalidad que el CCR distal en la flexión esplénica. Otro hallazgo importante fue la asociación entre el CCR derecho y la quimiorresistencia, debido a una supervivencia libre de progresión (SLP) significativamente mayor en pacientes con tumores en el

lado izquierdo (8). Estos datos hacen hincapié en que el CCR derecho e izquierdo tiene diferencias biológicas importantes y pueden deberse a perfiles biomoleculares distintos y específicos en función de la ubicación del tumor primario, con un posible mejor impacto en el pronóstico y en el beneficio del tratamiento en paciente con CCR izquierdo. Se sabe que el desarrollo embriológico del intestino distal, el ciego, el colon ascendente, la flexura hepática del colon y los dos tercios proximales del colon transverso se originan en el intestino medio, mientras que el tercio distal de la flexura transversal y esplénica, el colon descendente, el colon sigmoide y el recto derivan del intestino posterior.

Del mismo modo, el *Cancer Genome Atlas Network* llevó a cabo un gran análisis a escala genómica de las muestras de CCR, que reveló diferencias biológicas significativas entre los CCR del lado derecho y los CCR del lado izquierdo, siendo en el lado derecho más frecuentemente hipermetilados e hipermutados (9). Otros datos de una gran cohorte de pacientes con CCR mostraron claramente que los CCR de lado derecho y de lado izquierdo se caracterizan por características clínicas, patológicas y moleculares específicas, identificando más de 1.000 genes expresados de manera diferente entre los dos sitios anatómicos (10). Además, las células epiteliales colorrectales están constantemente en contacto con el contenido intestinal, lo que podría desempeñar un papel crítico en la transformación celular y en el desarrollo y en la progresión del tumor. Los contenidos intestinales (residuos de alimentos, microbiota y productos de fermentación bacteriana) y sus interacciones con las células del huésped (células epiteliales e inmunitarias) pueden implicar directamente cambios moleculares celulares o, alternativamente, pueden influir diferencialmente en la evolución tumoral de acuerdo con características moleculares en neoplasias de células malignas (11). Los contenidos intestinales cambian gradualmente a lo largo de los diferentes sitios intestinales, y este hecho puede explicar por qué motivo las características moleculares del tumor cambian gradualmente a lo largo de los mismos. Además, el CCR derecho tiene una tasa más alta de comorbilidades como anemia, perforación intestinal y obstrucción que los tumores del lado izquierdo (10).

4. ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER COLORRECTAL

El sistema de estadificación más utilizado es el del *American Joint Committee on Cancer*, también conocido como el sistema TNM, descrito en las tablas 1 y 2 (12).

Tabla 1. Clasificación TNM del carcinoma colorrectal.

<i>T: tumor primario</i>	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.
T1	El tumor invade la submucosa.
T2	El tumor invade la muscular propia.
T3	El tumor invade la subserosa o tejidos pericólicos o perirectales no peritonizados.
T4a	El tumor invade el peritoneo visceral.
T4b	El tumor invade directamente o se adhiere a otros órganos o estructuras.
<i>N: ganglios linfáticos</i>	
Nx	Los ganglios regionales no pueden ser evaluados.
N0	No hay metástasis a los ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en 1-3 ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional.
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Depósitos del tumor en la subserosa, mesenterio o tejidos pericólicos o perirectales no peritonizados, sin metástasis ganglionar regional.
N2	Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.
N2a	Metástasis en 4-6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.
<i>M: metástasis</i>	
M0	No hay metástasis a distancia.
M1	Metástasis a distancia.
M1a	Metástasis limitada a un solo órgano o sitio (por ejemplo, hígado, pulmón, ovario o ganglio no regional).
M1b	Metástasis en más de un órgano o sitio del peritoneo.

Tabla 2. Estadios anatómicos/grupos pronósticos.

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1	N0	M0
	T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-T2	N1/N1c	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0
	T2-T3	N2a	M0
	T1-T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3-T4b	N2b	M0
	T4a	N1-N2	M0
IVA	Any T	Any N	M1a
IVB	Any t	Any N	M1b

Colorectal cancer: prevention and treatment

El estadio es el principal factor pronóstico. En resumen:

- *Estadio 0 o carcinoma in situ*: es la fase más temprana del CCR. Las células tumorales se encuentran situadas en la parte más superficial de la mucosa y en ningún caso la traspasa. No afecta a ganglios linfáticos.
- *Estadio I*: el tumor afecta a la pared del colon o recto sin traspasar la capa muscular. No existe afectación de ganglios linfáticos.
- *Estadio II*: el tumor ha infiltrado todas las capas de la pared del colon o recto. Puede invadir los órganos de alrededor. No se aprecia afectación ganglionar.
- *Estadio III*: el tumor ha invadido los órganos más próximos y afecta a los ganglios linfáticos.
- *Estadio IV*: el tumor se ha diseminado afectando a órganos alejados del colon o recto como hígado, pulmón, ovario o ganglio no regional.

5. MORTALIDAD E INCIDENCIA

El CCR tiene una tasa de mortalidad de aproximadamente 19,6 por cada 100.000 habitantes y una tasa de incidencia de aproximadamente 46,4 por cada 100.000 habitantes (13). Ambas tasas han ido cayendo en los últimos años debido al diagnóstico en un estadio temprano gracias al conocimiento de los factores de riesgo, las pruebas de cribado colorrectal y la mejora en el abordaje terapéutico. Concretamente en España, la supervivencia a los 5 años se sitúa en este momento por encima de la media de los países europeos, con un 64 %, mientras que la media europea es de un 57 % (4, 14).

6. FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL CÁNCER COLORRECTAL

Los factores de riesgo asociados al CCR se pueden dividir en independientes y dependientes, como se describe en la Tabla 3: factores de riesgo independientes y factores de riesgo dependientes.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados al cáncer colorrectal.

Factores de riesgo independientes	Factores de riesgo dependientes
Edad mayor de 50 años.	Dietas ricas en carnes rojas y alimentos procesados.
Antecedentes personales de pólipos colorrectales o CCR.	Inactividad física.
Antecedentes personales de enfermedad inflamatoria intestinal.	Obesidad.
Antecedentes familiares de pólipos adenomatosos o CCR.	Tabaco.
Síndromes hereditarios como: - Poliposis adenomatosa familiar. - CCR hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch. - Síndrome de Turcot. - Síndrome de Peutz-Jeghers. - Poliposis asociada al gen MUTYH.	Ingesta de alcohol.
Procedencia afro-americana.	
Judíos procedentes de la Europa del Este.	
Diabetes Mellitus tipo 2.	

6.1. Factores de riesgo independientes: aproximadamente el 5-10 % de los CCR se deben a defectos genéticos (15). Entre estas enfermedades se encuentran:

✓ *Poliposis adenomatosa familiar*. Enfermedad hereditaria autosómica dominante caracterizada por la aparición de un gran número (más de 100) de pólipos de tipo adenomatoso en el colon y en el recto, existiendo alto riesgo de que estos adenomas puedan malignizarse. Es causada por mutaciones en el gen APC y supone alrededor del 1% de todos los CCR (15).

✓ *CCR hereditario no asociado a poliposis o síndrome de Lynch*. Enfermedad hereditaria con patrón autosómico dominante caracterizada por el desarrollo de CCR a edades más tempranas que el CCR esporádico, con predominio de localización en colon derecho y una elevada tendencia a presentar neoplasias tanto sincrónicas como metacrónicas tanto en el propio colon o recto, así como en

otros órganos (estómago, ovario, páncreas, riñón, uréteres, etc.). Se produce una mutación en la línea germinal de genes reparadores de ADN, principalmente en los genes MLH1, MSH2 y una pequeña proporción en los genes MSH6 y PMS2. Supone alrededor del 2-4% de todos los CCR (15).

✓ *Síndrome de Turcot*. También denominado "síndrome de tumor cerebral y poliposis" o "síndrome de glioma y poliposis". Es un trastorno hereditario raro caracterizado por el desarrollo de neoplasias malignas en el sistema nervioso central asociadas a poliposis en el colon y en el recto, con pólipos que suelen ser el origen de CCR. Se han definido dos tipos de este síndrome, uno es causado por mutaciones en genes similares a los observados en la poliposis adenomatosa familiar, donde los tumores del sistema nervioso central son glioblastomas multiformes y otro que es causado por mutaciones similares a las producidas en el síndrome de

Lynch, donde los tumores del sistema nervioso central son meduloblastomas (15).

✓ *Síndrome de Peutz-Jeghers.* Enfermedad hereditaria rara que se caracteriza por la asociación de numerosos pólipos distribuidos por el aparato digestivo y zonas de pigmentación oscura en la mucosa de la boca y alrededor de los labios. Los pólipos son hamartomas y son causados por mutaciones en el gen STK11 (15).

✓ *Poliposis asociada al gen MUTYH.* Enfermedad de herencia autosómica recesiva que predispone al CCR, donde se ve alterado un gen que codifica para una enzima ADN glicosilasa que repara el ADN mutado producto del daño oxidativo, de manera que la ausencia de esta enzima aumentaría la tasa de mutaciones somáticas permitiendo el desarrollo tumoral (15).

6.2. Factores de riesgo dependientes:

✓ *Dieta.* La inclusión de ciertos comportamientos nutricionales en los hábitos alimenticios parece estar asociada con una reducción significativa del riesgo de CCR. Algunos de estos comportamientos nutricionales son: número de comidas diarias, consumo de sal y comidas ya elaboradas o preparadas. El hábito de hacer ingestas frecuentes está relacionado con un mejor estado dietético y con un mejor control de la glucemia, mientras que el alto consumo de sal implica hipertensión, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular, lo que conlleva una desfavorable epidemiología del CCR. Por otra parte, el uso de comidas ya elaboradas o preparadas incluye alimentos procesados a altas temperaturas (fritura, parrilla, barbacoa), que están relacionados con la formación de aminas aromáticas heterocíclicas, productos carcinógenos y mutagénicos (15). Un efecto protector contra el CCR podría ser la dieta mediterránea, que contiene (16-19):

- Elevadas proporciones de frutas, verduras, nueces, legumbres y semillas. Ricas en fibra dietética, que parece reducir el desarrollo de CCR debido a la reducción de exposición de la mucosa colónica a agentes carcinógenos. Además, la fibra vegetal sirve de sustrato a bacterias colónicas que generan cadenas cortas de ácidos grasos como butirato, el cual posee una actividad anticarcinogénica (14).

- Ricas en fuentes de carbohidratos de bajo índice glucémico. Asociados con la reducción del riesgo de CCR. El factor de crecimiento insulínico tipo 1 se ha asociado con un mayor riesgo de CCR debido a que promueve la migración celular, la proliferación celular, la angiogénesis y la inhibición de la apoptosis y de la adhesión celular (20).

- Bajo consumo de carne roja. El consumo de carne roja se asocia con el desarrollo de CCR porque aumenta los niveles fecales de compuestos como N-nitroso, potencialmente cancerígeno (21).

- Consumo de aves y peces. Contienen pequeñas cantidades de micronutrientes (selenio, calcio), que se han asociado inversamente con el riesgo de CCR en algunos estudios epidemiológicos. Además, los ácidos grasos

omega-3, presentes en los peces, inhiben el crecimiento del tumor.

- Aceite de oliva. Contiene una alta proporción de ácidos grasos monoinsaturados como el ácido oleico, que inhiben el desarrollo del CCR debido a la inducción de la apoptosis en las células cancerosas intestinales.

- Productos lácteos bajos en grasa.

- Rica en antioxidantes (vitamina C, carotenoides, fenoles y flavonoides). Puede estar implicado en la prevención de la iniciación y progresión del CCR y puede estar asociado con menores concentraciones plasmáticas de marcadores de inflamación y disfunción endotelial.

- Vitamina D y calcio. El aumento de la ingesta de vitamina D y calcio se han asociado con una disminución del riesgo de CCR (21).

✓ *Inactividad física.* Diferentes estudios han demostrado una relación inversa entre la actividad física y el riesgo de CCR (22), ya que el ejercicio puede prevenir el desarrollo de pólipos a CCR debido a la reducción del tiempo de tránsito gastrointestinal, que reducen la exposición de la mucosa colorrectal a carcinógenos fecales. Además, estos estudios apoyan firmemente un efecto beneficioso de la actividad física no sólo para la prevención primaria de la CCR, sino también después de su diagnóstico (23-26).

✓ *Obesidad.* Un elevado índice de masa corporal se ha asociado tanto con el desarrollo de adenomas colónicos como con el desarrollo de CCR, y hace complicada la gestión del mismo tras el diagnóstico debido a su asociación con resultados quirúrgicos deficientes (la cirugía es la modalidad de tratamiento más definitiva para CCR potencialmente curables). Además, la obesidad se asocia con síndromes metabólicos (hiperinsulinemia: implica resistencia a la insulina y niveles elevados de factor de crecimiento insulínico tipo 1) y con hipertrofia adipocitaria o acumulación excesiva de tejido adiposo (27, 28). Los adipocitos participan como mediadores centrales de la respuesta inflamatoria en individuos obesos secretando hormonas, citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento que tienen relevancia para la patogénesis del CCR. Entre las hormonas secretadas por los adipocitos, las más relevantes son la adiponectina, la leptina y la grelina, que promueven la mitosis de las células CCR, la angiogénesis y la tumorigénesis y suprimen la apoptosis de las células epiteliales del colon.

✓ *Tabaco.* En varios estudios se ha observado un aumento de varias alteraciones genéticas (mutaciones transversales) en el CCR de pacientes fumadores, asociándose el tabaquismo a un aumento del riesgo de padecer CCR (29).

✓ *Alcohol.* Existe una relación lineal entre la ingesta de alcohol y el desarrollo de CCR, de manera que ingestas superiores a 12,5-30 g de etanol al día se ha asociado con un aumento del riesgo de CCR (30, 31) pues el alcohol induce el citocromo P-450, que inhibe la desintoxicación de carcinógenos. Sin embargo, un estudio en una población mediterránea sugiere un efecto protector del

Colorectal cancer: prevention and treatment

consumo moderado de alcohol en el desarrollo del CCR (32).

En lo que se refiere al desarrollo de los países, el *World Health Report* en 2015 hizo hincapié en el problema que supone el sobrepeso, tabaquismo y consumo de alcohol en los países desarrollados, contribuyendo a enfermedades como son por ejemplo el cáncer (33).

7. PRUEBAS DE CRIBADO DEL CÁNCER COLORRECTAL

Las pruebas de cribado del CCR es otra de las causas implicadas en la reducción de la mortalidad y de la incidencia del CCR. Tienen un papel importante no sólo en el diagnóstico, sino también en la prevención de la CCR pues implican la detección y extirpación de pólipos precancerosos, previniendo el desarrollo de tumores malignos y/o su detección en estadios precoces. El cribado de CCR tiene como público tanto a población de riesgo medio (población entre 50 y 74 años sin antecedentes familiares) (34) como población de riesgo alto (población con antecedentes familiares).

En general, las pruebas de cribado colorrectal se pueden dividir en dos grupos descritos en la tabla 4: pruebas basadas en muestras biológicas y pruebas basadas en técnicas de imagen (35).

7.1 Pruebas basadas en muestras biológicas:

✓ *Tests de sangre oculta en heces:* el más ampliamente usado es el test de guayaco, que se basa en la detección de la actividad peroxidasa de la hemoglobina, emitida a la luz intestinal de algunos adenomas y del propio CCR, debido a la posible ulceración y friabilidad de los mismos. Dos pequeñas muestras de heces son recogidas durante tres deposiciones consecutivas. Es un test muy barato, pero su principal limitación es su alto porcentaje de resultados falsos positivos que obliga a la realización de una colonoscopia en todos los pacientes que hayan dado positivo. La especificidad de la prueba es aproximadamente del 80%, aunque la sensibilidad es inferior. Otra limitación es las restricciones dietéticas que precisa, pues no distingue entre hemoglobina humana y no humana (34).

✓ *Tests inmunológicos fecales:* tienen una sensibilidad superior a los test de guayaco, pues estas técnicas incorporan métodos inmunológicos cuantitativos y cualitativos que detectan específicamente sangre humana. En cambio, presentan una baja especificidad y alto coste. Además pueden dar lugar a resultados falsos negativos en los sangrados procedentes del tracto gastrointestinal superior por el proceso de degradación de la hemoglobina en su recorrido por el tubo digestivo (34).

✓ *Tests de detección fecal de ADN humano fecal:* se basan en la detección de mutaciones del ADN en heces, que permite detectar carcinomas no sangrantes, mejorando la sensibilidad de las pruebas de sangre oculta en heces. El problema fundamental es que no existe una única diana de ADN, sino que existen múltiples alteraciones (KRAS, adenomas poliposis coli, p53, inestabilidad de mirosatélites) que deben ser chequeadas para lograr una alta sensibilidad. Además presentan el inconveniente del alto coste (35).

7.2 *Pruebas basadas en imágenes:* tienen como desventaja el alto coste, sin embargo, el ahorro de costes se consigue con la detección en estadios precoces de las neoplasias, evitando de este modo los costes derivados del uso de quimioterapia en estadios avanzados, además de la innegable ventaja en cuanto a supervivencia y calidad de vida global.

✓ *Colonoscopia:* es la mejor técnica para el cribado CCR, se considera la prueba *gold standard*. Permite la visualización de todo el colon y además de detectar neoplasias en pacientes de alto riesgo, permite en el mismo acto la resección de pólipos durante el proceso y la toma de biopsias (36), asociándose con una reducción de la incidencia de CCR en hasta un 90% (7, 37).

✓ *Sigmoidoscopia:* es de menor eficacia que la colonoscopia para la reducción de la incidencia global del CCR, puesto que sólo permite explorar hasta 60 cm, quedando parte del colon proximal sin explorar. También permite realizar polipectomía y en aquellos casos en que se detectan pólipos en la rectosigmoidoscopia, se puede completar con una colonoscopia total, incrementándose la incidencia de la detección de la neoplasia (34).

✓ *Enema opaco:* se trata de una prueba de rayos X y no hay datos científicos que avalen su eficacia como prueba en el cribado poblacional. No obstante su principal inconveniente es que el paciente tiene que someterse a una colonoscopia posterior si se identifican anomalías durante la exploración (15).

✓ *Colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada:* se trata de un examen radiológico que emplea la tomografía computarizada para obtener una visión interna del colon. Su uso es interesante en pacientes donde la colonoscopia resultase especialmente peligrosa debido a la existencia de otras patologías médicas concomitantes como pudieran ser trastornos cardiopulmonares, situaciones de anticoagulación, obstrucción intestinal, etc. El principal inconveniente es que se trata de una técnica diagnóstica y no permite la resección simultánea de los pólipos (15).

Tabla 4. Pruebas de cribado del cáncer colorrectal.

Pruebas basadas en muestras biológicas	Pruebas basadas en imágenes
Test de sangre oculta en heces.	Colonoscopia.
Tests inmunquímicos fecales.	Sigmoidoscopia.
Tests de detección fecal de ADN humano fecal.	Enema opaco.
	Colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada.

8. MEJORA EN EL ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL CÁNCER COLORRECTAL

8.1. Quimioterapia adyuvante

El tratamiento farmacológico del CCR ha evolucionado mucho en los últimos años. En cuanto a la *quimioterapia adyuvante*, usada tras la cirugía con la finalidad de disminuir las recidivas y aumentar la supervivencia de los pacientes, el 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido la base del tratamiento y se ha demostrado que la adición de oxaliplatino e irinotecan a 5-FU ha aumentado la supervivencia global (SG) de 12 a aproximadamente 18 meses (38). Además, el 5-FU intravenoso puede ser sustituido por capecitabina como agente único o en combinación con oxaliplatino, con la ventaja de su administración oral y perfil de seguridad más favorable (con la excepción de una tasa relativamente más alta de eritrodismesia palmoplantar). Estos regímenes se consideran generalmente intercambiables (39) y existen varias variaciones de estas combinaciones con los acrónimos FOLFOX (5-FU + oxaliplatino), XELOX o CAPOX (capecitabina + oxaliplatino) y FOLFIRI (5-FU + irinotecan). La combinación de capecitabina + irinotecan (XELIRI) y la combinación de 5-FU + oxaliplatino + irinotecan (FOLFOXIRI) son probablemente más tóxicas (40-43).

El 5-FU se usa frecuentemente en combinación con ácido folínico (leucovorin), lo que parece potenciar los efectos inhibidores del crecimiento del 5-FU. El leucovorin puede aumentar la unión del fluorouracilo a una enzima dentro de las células cancerosas. Como resultado, el 5-FU puede permanecer en la célula cancerígena más tiempo (44).

La duración de la terapia adyuvante debe ser de 6 meses, aunque implica una cuestión importante dada la neurotoxicidad acumulada de oxaliplatino, que a veces obliga a no finalizar dicho tratamiento.

8.2. Cáncer colorrectal estadio I

El tumor está localizado y el tratamiento es exclusivamente quirúrgico, con excelente pronóstico tras la intervención. Estos pacientes no se benefician de la quimioterapia adyuvante.

8.3. Cáncer colorrectal estadio II

En particular, los pacientes diagnosticados de CCR estadio II tienen un buen pronóstico después de la resección quirúrgica curativa y no parecen beneficiarse de la quimioterapia adyuvante (45). La relación riesgo-beneficio para la quimioterapia en estos pacientes debe considerarse caso por caso y los clínicos deben basarse en el beneficio absoluto más que en las reducciones del riesgo relativo. El uso de FOLFOX es apropiado quizás para aquellos pacientes con CCR en estadio II seleccionados como de alto riesgo (46).

8.4. Cáncer colorrectal estadio III

Tras una cirugía con intención curativa, los pacientes con CCR estadio III, se benefician de la adición de oxaliplatino a 5-FU o a capecitabina como terapia adyuvante, con una mayor SLP para ambos regímenes [HR 0,82; IC del 95%: 0,72 a 0,93; $p = 0,002$] (46) y [HR 0,80, IC del 95%, 0,69 a 0,93, $p = 0,0045$] (47), respectivamente]. Capecitabina es por lo tanto una alternativa eficaz a 5-FU como terapia adyuvante (48). Además, el régimen de FOLFOX ha mostrado una tendencia al beneficio en la tasa de SG, 78,5% y 76,0% en los grupos FOLFOX y 5-FU respectivamente (HR 0,84, IC del 95%, 0,71 a 1,00; $p = 0,046$) (49). En general, los beneficios de la adición de oxaliplatino son menos claros cuando el riesgo de recidiva es bajo (grado bajo, enfermedad T1/2 o N1) o alto (comorbilidades asociadas, ancianos, mal EGOG) (39). ECOG se trata de una escala desarrollada por el *Eastern Cooperative Oncology Group* con el objetivo de medir la repercusión funcional de la enfermedad oncológica en el paciente como criterio de progresión. La escala ECOG consta de 5 categorías resumidas en la tabla 5 (50, 51).

En cuanto al irinotecan, su adición a 5-FU en pacientes con CCR estadio III no demostró ventaja en SLP ni SG en estudios de fase III adyuvantes en comparación con 5-FU en monoterapia (52).

Los agentes biológicos han sido decepcionantes en los estudios adyuvantes de pacientes con CCR estadio III a pesar de su eficacia en el CCR metastásico (CCRM), como se verá a continuación.

Colorectal cancer: prevention and treatment

Tabla 5. Escala ECOG.

Grade	ECOG
0	Totalmente asintomático y capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria.
1	Restringido en actividad físicamente extenuante pero ambulatorio y capaz de llevar cabo el trabajo de naturaleza liviana o sedentaria, p. ej., tareas domésticas livianas, trabajo de oficina.
2	Ambulatorio y capaz de todos los cuidados personales pero incapaz de llevar a cabo cualquier actividad laboral. Levantado y caminando más del 50% de las horas de vigilia.
3	Paciente capaz sólo de cuidados personales limitados; confinado a la cama o a una silla más del 50% de las horas de vigilia.
4	Completamente discapacitado. No puede llevar a cabo ningún cuidado personal. Totalmente confinado a una cama o silla.
5	Fallecido.

8.5. Cáncer colorrectal estadio IV

Cuando las lesiones tumorales se convierten en metastásicas, la estrategia general de tratamiento depende de si la enfermedad es resecable o sólo es susceptible de un tratamiento paliativo. La evaluación de estos pacientes con CCRm debe ser establecida por un comité multidisciplinario, que debe determinar las metas del tratamiento: prolongación de la supervivencia, curación, mejoría de los síntomas relacionados con el tumor, detención de la progresión tumoral y/o mantenimiento de la calidad de vida.

Si la enfermedad metastásica es resecable, la prioridad del tratamiento de primera línea es el control inmediato del tumor para mejorar los síntomas relacionados con la enfermedad, estabilizar rápidamente la enfermedad progresiva y reducir las metástasis antes de la cirugía (*quimioterapia neoadyuvante*). El tratamiento médico de CCRm implica recientemente quimioterapia en combinación con nuevas terapias dirigidas, proporcionando estos nuevos regímenes una mayor tasa de resección, mayor SLP y mejor SG (53). Hay poca diferencia en la eficacia entre FOLFOX y FOLFIRI como tratamientos quimioterápicos de primera línea y la principal diferencia entre ambos regímenes es el perfil de toxicidad; más efectos secundarios gastrointestinales, fatiga y alopecia en pacientes tratados con FOLFIRI y más trombocitopenia, neurotoxicidad y reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con FOLFOX (54, 55). La elección de un régimen sobre el otro depende de factores tales como son la edad del paciente, ECOG, las comorbilidades asociadas, la preferencia del paciente y la toxicidad o disponibilidad de los fármacos. La exposición a los tres agentes citotóxicos (5-FU, oxaliplatino e irinotecan) en varias secuencias puede resultar en una supervivencia más larga.

Entre las nuevas terapias dirigidas que se usan en combinación con los esquemas de quimioterapia habría que mencionar:

- *Bevacizumab*: anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (56). En cuanto al perfil de seguridad, bevacizumab presenta efectos adversos severos poco frecuentes con una toxicidad aceptable clínicamente manejable (hipertensión,

proteimuria, sangrado, tromboembolismo, perforación gastrointestinal, etc.) (57, 58).

- *Cetuximab* y *panitumumab*: anticuerpos monoclonales cuya diana específica es el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) (56). En cuanto a la genética, se sabe que la mutación del gen KRAS es predictivo de no respuesta al tratamiento con cetuximab y panitumumab (59, 60), pero los pacientes con mutaciones en el codón 13 del gen KRAS, que representan aproximadamente 15-20 % de todos MKRAS, parecen responder a cetuximab con una magnitud similar a los de tipo KRAS nativo (61, 62). Respecto al panitumumab, los pacientes con mutaciones en RAS y en el exón 2 de KRAS son predictivos de buenos resultados, respondiendo de manera similar que los pacientes con KRAS nativo (63). El efecto adverso más común para ambos anticuerpos son los trastornos de la piel y del tejido cutáneo, sin relacionarse muertes con dicha toxicidad (64, 65).

A pesar de los aumentos en la SLP y SG, muchos pacientes inevitablemente progresan a la primera línea de tratamiento quimioterápico, implicando el cambio a terapias de segunda línea. Para la mayoría de los pacientes la progresión después de un esquema que incluya oxaliplatino resultará en un cambio a terapia basada en irinotecan y viceversa. Como en la primera línea, los esquemas de tratamiento se basan en un régimen quimioterápico más terapias dirigidas, pudiendo ser valorados en esta línea, también fármacos como aflibercept, proteína recombinante que se une al VEGF. Este fármaco sólo presenta beneficio en asociación con el esquema FOLFIRI, presentando un perfil de seguridad relacionado con el tratamiento anti-VEGF (hipertensión, sangrado mucoso, proteimuria) (66).

El esquema de elección, dependerá como en la primera línea de varios factores como son el estadio KRAS, la edad del paciente, el ECOG, las comorbilidades asociadas, la toxicidad y la disponibilidad el fármaco.

Muchos pacientes que progresan después de todas las terapias estándar mantienen un buen ECOG y buena función orgánica, pudiendo ser candidatos a terapias adicionales como son regorafenib y TAS-102, fármacos de administración oral independientes de mutaciones en el gen KRAS. El regorafenib presenta como principales

efectos adversos eritrodiseñesia palmo-plantar, hipertensión, hiperbilirrubinemia, hipofosfatemia y aumento de alanina aminotransferasa (67) y el TAS-102, principalmente neutropenia, seguido de diarrea, fatiga, náuseas (68, 69).

Por último, algunos de los pacientes con CCRm presentan una enfermedad no resecable y serán sólo candidatos a *quimioterapia paliativa*. Para estos pacientes, la quimioterapia más bevacizumab, quimioterapia más terapias EGFR dirigidas o quimioterapia sola sería una opción de tratamiento de primera línea apropiada. Los objetivos del tratamiento paliativo son la prolongación de la supervivencia, el control de los síntomas y el mantenimiento de la calidad de vida.

9. CONCLUSIONES

El CCR es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo y el tercer tumor de mayor incidencia a nivel mundial. Son varios los factores de riesgo y protectores del CCR que se han descrito, algunos independientes del tipo de vida de los pacientes y otros dependientes del mismo. Las pruebas de cribado del CCR son una de las causas implicadas en la reducción de la mortalidad y de la incidencia del CCR, pues suponen una detección de CCR en estadios no avanzados que permiten afrontar la enfermedad en etapas tempranas proporcionando así mejores pronósticos. Tras el diagnóstico de CCR hay que conocer la estadificación del mismo para poder emplear el mejor esquema terapéutico posible; en los estadios I y II (tumores localizados) el tratamiento es únicamente quirúrgico y, en los casos de estadios II de alto riesgo y estadio III (tumores localmente avanzados) se complementa con quimioterapia adyuvante. Para el manejo de la enfermedad metastásica (estadio IV) se utilizan combinaciones de quimioterapia y fármacos biológicos.

10. CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

11. REFERENCIAS

1. Choong MK, Tsafnat G. Genetic and Epigenetic Biomarkers of Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(1):9-15.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
3. Watson AJM, Collins PD. Colon Cancer: A Civilization Disorder. *Dig Dis*. 2011;29(2):222-28.
4. Incidencia del cáncer de colon. Asociación Española Contra el Cáncer. Disponible en: <https://www.aecc.es/SobreElCancer/CancerPorLocalizacion/cancerdecolon/Paginas/incidencia.aspx>
5. Irvani S, Kashfi SMH, Azimzadeh P, Lashkari MH. Prevalence and Characteristics of Colorectal Polyps in Symptomatic and Asymptomatic Patients Undergoing Colonoscopy from 2009-2013. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(22):9933-37.
6. Moussata D, Boschetti G, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Nancey S, Berger Fet al. Endoscopic and histologic characteristics of serrated lesions. *World J Gastroenterol*. 2015;21(10):2896-904.
7. Anderson JC, Shaw RD. Update on Colon Cancer Screening: Recent Advances and Observations in Colorectal Cancer Screening. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014;16(9):403.
8. Loupakis F, Yang D, Yau L, Feng S, Cremolini C, Zhang W et al. Primary tumor location as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(3).
9. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487(7407):330-37.
10. Hong Shen, Jiao Yang, Qing Huang, Meng-Jie Jiang, Yi-Nuo Tan, Jian-Fei Fu, et al. Different treatment strategies and molecular features between right-sided and left-sided colon cancers. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(21): 6470-78.
11. Yamauchi M, Morikawa T, Kuchiba A, Imamura Y, Qian ZR, Nishihara R et al. Assessment of colorectal cancer molecular features along bowel subsites challenges the conception of distinct dichotomy of proximal versus distal colorectum. *Gut*. 2012;61(6):847-54.
12. American Joint Committee on Cancer. Colon and rectum cancer staging (7th edition). Disponible en: <http://cancerstaging.org/referencetools/quickreference/documents/colonmedium.pdf>
13. Jorgensen B, Knudson J. Stop colon cancer. *Colorectal Cancer Screening-Updated guidelines*. S D Med. 2015;Spec No:82-7.
14. Viles JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Epidemiología poblacional de Cáncer colorrectal: revisión de la causalidad. *ANALES Sis San Navarra* 2003;26(1):79-97.
15. American Cancer Society. Colorectal cancer prevention and early detection. 2014. Disponible en: <https://old.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/003170-pdf.pdf>
16. Koutou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Linos A, Xinopoulos D. The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development in the context of the Mediterranean diet. *Public Health Nutr*. 2013;16(5):928-35.
17. Genkinger JM, Koushik A. Meat Consumption and Cancer Risk. *PLoS Med*. 2007;4(12):e345.
18. Koutou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A. Metabolic Syndrome and Colorectal Cancer: The Protective Role of Mediterranean Diet—A Case-Control Study. *Angiology*. 2012;63(5):390-96.
19. Schwingshackl L, Hoffmann G. Does a Mediterranean-Type Diet Reduce Cancer Risk? *Curr Nutr Rep*. 2016;5:9-17.

Colorectal cancer: prevention and treatment

20. Giovannucci E. Insulin, Insulin-Like Growth Factors and Colon Cancer: A Review of the Evidence. *J Nutr.* 2001;131(11):3109-20.
21. Lee YC, Lee YL, Chiang JP, Lee JC. Differences in survival between colon and rectal cancer from SEER data. *Los One* 2013. 8(11):e78709.
22. [Slattery ML, Edwards S, Curtin K, Ma K, Edwards R, Holubkov R, Schaffer D.](#) Physical activity and colorectal cancer. *Am J Epidemiol.* 2003;158(3):214-24.
23. [Mehta M, Shike M.](#) Diet and physical activity in the prevention of colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2014;12(12):1721-6.
24. [Rosenberg L, Boggs D, Wise LA, Palmer JR, Roltsch MH, Makambi KH](#) et al. A follow-up study of physical activity and incidence of colorectal polyps in African-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006;15(8):1438-42.
25. Van Blarigan EL, Meyerhardt JA. Role of Physical Activity and Diet After Colorectal Cancer Diagnosis. *J Clin Oncol.* 2015;33(16):1825-34.
26. Wolin KY, Patel AV, Campbell PT, Jacobs EJ, McCullough ML, Colditz GA et al. Change in physical activity and colon cancer incidence and mortality. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(12):3000-4.
27. [Riondino S, Roselli M, Palmirotta R, Della-Morte D, Ferroni P, Guadagni F.](#) Obesity and colorectal cancer: role of adipokines in tumor initiation and progression. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5177-90.
28. [Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y](#) et al. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One.* 2013;8(1):e53916.
29. [Diergaarde B, Vrieling A, Van Kraats AA, Van Nuijen GN, Kok FJ, Kampman E.](#) Cigarette smoking and genetic alterations in sporadic colon carcinomas. *Carcinogenesis.* 2003;24(3):565-71.
30. [Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, Van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR](#) et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med.* 2004;140(8):603-13.
31. [Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F](#) et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann* 2011;22(9):1958-72.
32. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Ximopoulos D, Linos A et al. Al Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study. *Dis Colon Rectum.* 2012 Jun;55(6):703-10.
33. World Health Organization. World Health Statistics 2015. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/170250/1/9789240694439_eng.pdf?ua=1&ua=1.
34. López Torres G, Hernández Carmona A. Cribado del cáncer colorrectal. *AMF* 2010;6(6):338-45.
35. Dhaliwal A, Vlachostergios PJ, Oikonomou KG, Moshenyat Y. Fecal DNA testing for colorectal cancer screening: Molecular targets and perspectives. *World J Gastrointest Oncol.* 2015;7(10):178-83.
36. Singh S, Slingh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, Risk Factors and Outcomes of Interval Colorectal Cancers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(9):1375-89.
37. Chattree A, Lee T, Guota S, Rutter MD. Management of colonic polyps and the NHS Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Hosp Med (Lond).* 2015;76(3):132-7.
38. Cheng Y, Yang H, Chen G, Zhang Z. Molecularly targeted drugs for metastatic colorectal cancer. *Drug Des Devel Ther.* 2013;7: 1315-22.
39. Price TJ, [Segelov E, Burge M, Haller DG, Ackland SP, Tebbutt NC](#) et al. Current opinion on optimal treatment for colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2013;13(5):597-611.
40. Montagnani F, Chiriatti A, Turrisi G, Francini G, Fiorentini G. A systematic review of FOLFOXIRI chemotherapy for the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: improved efficacy at the cost of increased toxicity. *Colorectal Dis.* 2011;13(8):846-52.
41. Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, Polyzos A, Ziras N, Athanasiadis A et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HOR.G). *Br J Cancer.* 2006;94(6):798-805.
42. Cersosimo RJ. Management of advanced colorectal cancer, Part 1. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(5):395-406.
43. Cersosimo RJ. Management of advanced colorectal cancer, Part 2. *Am J Health Syst Pharm.* 2013;70(6):491-506.
44. Van der Wilt CL, Pinedo HM, Smid K, Cloos J, Noordhuis P, Peters GJ. Effect of folinic acid on fluorouracil activity and expression of thymidylate synthase. *Semin Oncol.* 1992;19(3):16-25.
45. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(20), 3219-26.
46. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3768-74.
47. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E et al. Capecitabine plus oxaliplatin

- compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465-71.
48. Twelves C, Scheithauer W, McKendrick J, Seitz JF, Van Hazel G, Wong A et al. Capecitabine versus 5-fluorouracil/folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer: final results from the X-ACT trial with analysis by age and preliminary evidence of a pharmacodynamic marker of efficacy. *Ann Oncol.* 2012;23(5):1190-7.
 49. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3109-16.
 50. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol.* 1982;5(6):649-55.
 51. Nabala M, Pascual A, Llombard A. Valoración general del paciente oncológico avanzado. Principios de control de síntomas. *Aten Primaria* 2006;38(2):21-8.
 52. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol.* 2009;27(19):3117-25.
 53. Ribocco AS, Pino MS, Cipriani G, Marinozzi C, Fioretto L. Molecularly targeted therapy: toxicity and quality of life considerations in advanced colorectal cancer. [Expert Rev Anticancer Ther.](#) 2013;13(10):1181-91.
 54. 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(22):4866-75.
 55. Tournigand C, André 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(2):229-37.
 56. Fichas técnicas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTécnicas.do?metodo=buscar>
 57. Puthillath A, Patel A, Fakhri MG. Targeted therapies in the management of colorectal carcinoma: role of bevacizumab. *Onco Targets Ther.* 2009;2: 1-15.
 58. Qu CY, Zheng Y, Zhou M, Zhang Y, Shen F, Cao J et al. Value of bevacizumab in treatment of colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015. 28;21(16):5072-80.
 59. Qi-Bin Song, Qi Wang, Wei-Guo Hu. Anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2015. 14;21(14): 4365-72.
 60. Sorich MJ, Wiese MD, Rowland A, Kichenadasse G, McKinnon RA, Karapetis CS. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol.* 2015. 26(1):13-21.
 61. Tejpar S, Celik I, Schlichting M, Sartorius U, Bokemeyer C, Cutsem EV. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol.* 2012;30(29):3570-77.
 62. Van Cutsem E, Lenz HJ, Köhne CH, Heinemann V, Tejpar S, Melezínek I et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(7):692-700.
 63. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Panitumumab-FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(11):1023-34.
 64. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, Braud F et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With and Without Cetuximab in the First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):663-71.
 65. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M et al. Randomized, Phase III Trial of Panitumumab With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin (FOLFOX4) Versus FOLFOX4 Alone As First-Line Treatment in Patients With Previously Untreated Metastatic Colorectal Cancer: The PRIME Study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697-705.
 66. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol.* 2012;30(28): 3499-3506.
 67. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):619-29.
 68. Abstract number 0-0022. 16th ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer. Phase III Trial Shows Improved Survival With TAS-102 in Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies. *Ann Oncol.* 2014;25(2).

Colorectal cancer: prevention and treatment

69. Yoshino T, Mizumuma N, Yamazaki K, Nishina T, Komatsu Y, Baba H et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):993-1001.