



Organizado por:



Auspiciado por:



Declarado de Interés Sanitario por:





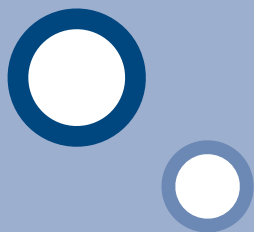
Simposio Internacional

avances en el tratamiento
de tumores digestivos

15 y 16 DE DICIEMBRE

MADRID 2005

PONENCIAS



índice

FACTORES PRONÓSTICOS CLÁSICOS EN CÁNCER DE COLON ESTADIOS II Y III

A. Cervantes
Hospital Clínico Universitario
Valencia. España

..... Pag. 6

FACTORES PRONÓSTICOS MOLECULARES EN CÁNCER DE COLON ESTADIOS II Y III

A. Carrato
Hospital General Universitario
Elche. España

..... Pag. 10

TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL CÁNCER DE COLON ESTADIO II

J. Sastre
Hospital Universitario Clínico San Carlos
Madrid. España

..... Pag. 14

MONOQUIMIOTERAPIA FRENTE A POLIQUIMIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO ADYUVANTE DEL ESTADIO III

M. Navarro
Hospital Duran i Reynals
Barcelona. España

..... Pag. 22

ADJUVANT TREATMENT OF COLON CANCER: FUTURE PERSPECTIVES

A. Sobrero
Ospedale S. Martino
Génova. Italy

..... Pag. 26

TREATMENT OF LIVER METASTASES FROM COLORECTAL CANCER: THE NEED FOR AN ONCOSURGE STRATEGY

R. Adam
Hôpital Paul Brousse
Villejuif. France

..... Pag. 28

COMBINACIONES QUE INCLUYEN INFUSIÓN CONTINUA DE 5-FU EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON AVANZADO

E. Aranda
Hospital Universitario Reina Sofía
Córdoba. España

..... Pag. 30

THE ROLE OF THE ORAL FLUOROPYRIMIDINES IN COLORECTAL CANCER

E. Van Cutsem
University Hospital Gasthuisberg
Leuven. Belgium

..... Pag. 36

TREATMENTS DIRECTED TO THE EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR (EGFR) IN COLORECTAL CANCER

J.M. Tabernero
Hospital Universitari Vall d'Hebrón
Barcelona. España

..... Pag. 40

ANTIANGIOGENIC THERAPY FOR COLORECTAL CANCER

E. Díaz-Rubio
Hospital Universitario Clínico San Carlos
Madrid. España

..... Pag. 48

EVALUATION OF THE OLDER PATIENT WITH CANCER OF THE LARGE BOWEL

L. Balducci
H. Lee Moffitt Cancer Center & Research Institute
Florida. USA

..... Pag. 50

CANCER IN ELDERLY PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER: AGE AS A PROGNOSTIC FACTOR

Ph. Rougier
Hôpital Ambroise-Paré
Boulogne. France

..... Pag. 52

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA EN EL ANCIANO

M. Benavides
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Málaga. España

..... Pag. 56

RADIOTERAPIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS

F. Calvo
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid. España

..... Pag. 60

ADJUVANT TREATMENT OF PANCREATIC CANCER

J. Langrehr
Charité Campus Virchow-Klinikum
Berlin. Germany

..... Pag. 64

MONOQUIMIOTERAPIA VS POLIQUIMIOTERAPIA EN CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO

A. Abad
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Badalona. España

..... Pag. 66

POTENTIAL ROLE OF THE NEW AGENTS IN ADVANCED PANCREATIC CANCER

M. Hidalgo
The Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center
at Johns Hopkins
Baltimore. USA

..... Pag. 70

CHEMOTHERAPY TREATMENT OF BILE DUCT CARCINOMAS (BTC)

T. André
Hospital Tenon
Paris. France

..... Pag. 72

BASES MOLECULARES DEL CÁNCER DE COLON HEREDITARIO

G. Capellá
Institut Catalá d'Oncología
Barcelona. España

..... Pag. 74

CHEMOPREVENTION IN HEREDITARY COLORECTAL CANCER

J. Burn
University of Newcastle upon Tyne
Newcastle. United Kingdom

..... Pag. 84

CONSEJO GENÉTICO EN CÁNCER DE COLON HEREDITARIO NO POLIPÓSICO

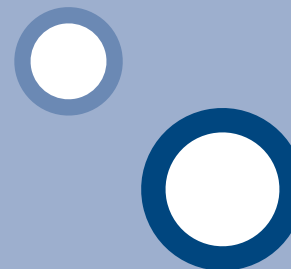
P. Pérez Segura
Hospital Universitario Clínico San Carlos
Madrid. España

..... Pag. 78

CONSEJO GENÉTICO EN SÍNDROMES POLIPÓSICOS

A. Castells
Hospital Clínic y Provincial
Barcelona. España

..... Pag. 80





Factores pronósticos clásicos en cáncer de colon estadios II y III

Andrés Cervantes
Hospital Clínico Universitario
Universidad de Valencia
ESPAÑA

Estimar o determinar el pronóstico o el riesgo de recidiva o de muerte de cualquier paciente con un cáncer de colon localizado es una de las tareas más relevantes y quizá la primera que los especialistas en oncología médica realizamos cuando uno de esos pacientes nos es referido. Para ello el pronóstico nos viene estimado fundamentalmente a partir de la clasificación por estadios.

En 1927, J. P. Lockhart-Mummery, un cirujano del Hospital Saint Mark de Londres se hizo eco de la mentalidad anatomoclínica que tanta influencia ha tenido en la comprensión clínica del cáncer y propuso una clasificación del cáncer de colon basada en la penetración transmural del tumor en la pared del colon. Tres años más tarde, C. E. Dukes, perfeccionó publicó y divulgó con su

nombre dicha clasificación, que durante más de 75 años forma parte del lenguaje especializado de los médicos que tratamos pacientes con cáncer de colon. Por ello el primer paso en la adecuada estimación pronóstica de un paciente con cáncer de colon consiste en evaluar si la estadificación patológica convencional se ha realizado conforme a estándares básicos de calidad. La determinación precisa de la penetración transmural del tumor, con descripción detallada de la afectación en su caso de estructuras adyacentes, y la descripción de un número suficiente de ganglios analizados en la grasa pericólica, que hoy se juzga como mínimo de 12 o más, son las claves fundamentales para una precisa estadificación patológica.

La clasificación de Dukes ha sido la base de la clasificación internacional TNM por estadios y, aunque su nomenclatura es distinta, los criterios por los que se realiza son similares. De acuerdo con el sistema TNM, más de dos tercios de los pacientes con cáncer de colon serán estatificados como estadios II y III, indicando por ello afectación transmural completa hasta la grasa o la serosa en el estadio II o la afectación de adenopatías regionales en el estadio III. La consistencia, importancia y utilidad de esta clasificación viene avalada por más de 75 años de su uso, validación y reproducibilidad en diferentes contextos asistenciales y de investigación. Utilizada en unidades asistenciales comunitarias o en complejos diseños experimentales, la clasificación por estadios ha facilitado la extensión de un lenguaje común en la estimación pronóstica del cáncer de colon.

Sin embargo, más de setenta años de uso de esta clasificación han dado lugar a la detección de inconsistencias o dificultades de clasificación o incluso al análisis de factores clínicos o patológicos que no son reconocidos por la clasificación TNM y que pueden tener un valor pronóstico independiente y por ello enriquecer la información obtenida tras la clasificación TNM.

Los factores pronósticos que en análisis multivariados han demostrado su peso independiente son clínicos o patológicos. Entre los primeros podemos citar la elevación del CEA preoperatorio en ausencia de metástasis a distancia y la intervención quirúrgica de urgencias o en situación de obstrucción, así como la perforación del tumor primario. Entre los patológicos destacan la invasión de estructuras adyacentes, reconocida actualmente con el TNM junto a la perforación tumoral como T4, y la presencia en el estudio histológico de invasión vascular venosa, linfática o perineural, así como un grado histológico que indique tumores indiferenciados o pobremente diferenciados.

Convencionalmente estos factores han sido utilizados en la estimación pronóstica de los estadios II o con ganglios negativos, ya que la presencia de ganglios positivos

implica por si misma la asociación con la indicación del tratamiento adyuvante, cuyo beneficio en el control de las recidivas y en la reducción del riesgo de muerte es indudable en los estadios III.

Otra de las dificultades actuales de la clasificación consiste en la heterogeneidad que define a los pacientes incluidos como estadios II. De hecho los pacientes con tumores sin ganglios afectos y afectación a estructuras adyacentes o perforación (estadios T4N0 o IIB) presentan una estimación de la supervivencia que es más desfavorable que algunos clasificados como estadio III, en particular los que presentan tumores sin invasión transmural con ganglios positivos en número menor de 3 (T2N1 o IIIA). Estos aspectos tienen sobre todo interés para definir en qué pacientes con estadios II puede haber un beneficio más consistente de la quimioterapia adyuvante. Globalmente el beneficio absoluto en la supervivencia aunque no es superior al 3% es estadísticamente significativo y la reducción del riesgo de muerte oscila en torno al 15-20%.

Los factores pronósticos clásicos de tipo clínico y patológico son útiles para definir el estadio del tumor. Además nos permiten incrementar y complementar nuestra

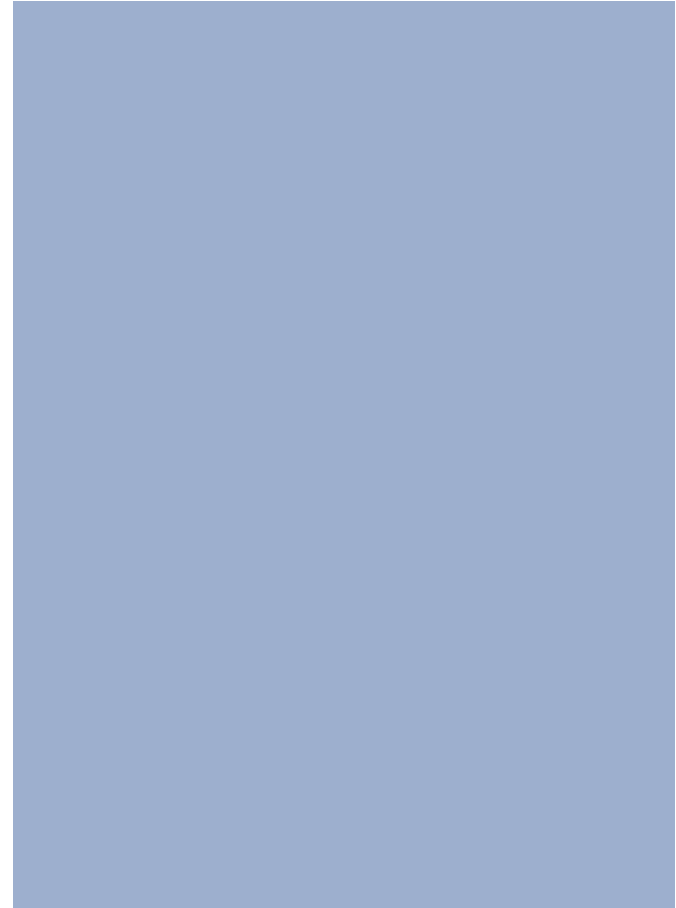
estimación del pronóstico sobre todo en pacientes con estadio II. No obstante, las necesidades de comprender la evolución de la enfermedad neoplásica en un contexto donde lo anatómico no predomina nos han llevado a explorar factores biológicos patogénicos. Su análisis nos permitirá indagar más en las causas y mecanismos de enfermedad y podremos basar quizá nuestra estimación pronóstica no tanto en las consecuencias de la enfermedad. Pero en un futuro próximo, aunque la importancia de estos parámetros biológicos será de singular interés, su desarrollo no nos debe hacer olvidar lo ya logrado y el marco conceptual en el que se desarrollan los conceptos presentes. Es improbable que un nuevo paradigma pueda construirse y divulgarse en cimientos absolutamente nuevos, sin la contribución de los pilares clásicos que en el momento actual permiten tomar las decisiones terapéuticas basadas en la investigación sólida y bien fundamentada de los últimos 75 años.



bibliografía

1. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W. Identification of Clinically Useful Cancer Prognostic Factors: What Are We Missing? J Natl Cancer Inst 2005; 97:1023-1025.
2. Kyzas PA , Loizou KT, Ioannidis JPA. Selective Reporting Biases in Cancer Prognostic Factor Studies. J Natl Cancer Inst 2005; 97: 1043-1055.
3. Gil S, Loprinzi CL, Sargent DA, et al. Pooled Analysis of Fluorouracil-Based Adjuvant Therapy for Stage II and III Colon Cancer: Who Benefits and by How Much?. J Clin Oncol 2004; 22:1797-1806.
4. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al: Prognostic factors in colorectal cancer: College of American Pathologists consensus statement. Arch Path Lab Med 2000; 124:979-994.
5. Greene FL, Stewart AK, Norton HJ: New tumor-node-metastasis staging strategy for node-positive (stage III) rectal cancer. J Clin Oncol 2004; 22:1778-1784.
6. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al: Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: A pooled analysis. J Clin Oncol 2004; 22: 1785-1796.

notas







Alfredo Carrato
Javier Gallego, Federico Vázquez, José Luis Soto
Cátedra y Servicio de Oncología Médica
Hospital General Universitario
Elche. ESPAÑA

Factores pronósticos moleculares en cáncer de colon estadios II y III

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el primero en incidencia en España, con 25.665 casos diagnosticados en 2003, de un total de 162.027. La mortalidad ocasionada fue de 12.866 defunciones. La supervivencia a 5 años fue del 53% en hombres y del 55% en mujeres.

En los estadios II y III del cáncer colorrectal, que representan un 20-30% y un 30-40% de los casos diagnosticados, respectivamente, la supervivencia correspondiente, a los 5 años, es del 75-85% y 45-65%.

El tratamiento adyuvante del cáncer de colon, definido como aquel que se aplica tras resección curativa R0, en ausencia de evidencia alguna de enfermedad

neoplásica, disminuye el porcentaje de recidivas. Más en estadios III que en estadios II.

Sería de gran ayuda poder precisar factores pronósticos moleculares, que junto con los clínicos, pudiesen definir con más exactitud, grupos de pacientes con mayor o menor probabilidad de recaída. Llevado al extremo, podríamos conocer que pacientes han quedado curados tras cirugía, evitándoles la toxicidad de un tratamiento quimioterápico. De igual manera, la identificación de factores predictivos de respuesta y toxicidad al tratamiento serviría para elegir el esquema terapéutico más eficaz y menos tóxico e individualizar el tratamiento de cada paciente.

Han sido propuestos varios factores pronósticos y predictivos, generalmente como resultado de estudios retrospectivos. El análisis multivariante no ha sido utilizado en todas las ocasiones.

PÉRDIDA DE HETEROCIGOSIDAD

La pérdida de parte de un cromosoma que contenga un gen supresor o su mutación, resulta en un perfil genético de la célula tumoral más desfavorable. El gen p53 está ubicado en 17p, está mutado en un 40-60% de los casos, y se ha reportado tanto como factor pronóstico como predictivo de respuesta. El conflicto que se manifiesta con resultados controvertidos de diferentes estudios, muchas veces es metodológico. La acumulación de proteína identificada

mediante inmunohistoquímica (IHQ) no representa la totalidad de alteraciones que pueden ocurrir en p53.

A veces se acumula p53 en ausencia de mutación. La ausencia de tinción también sucede en la pérdida de ambos alelos, por ejemplo, y no hay funcionalidad alguna de p53.

En estadio II, la mutación de p53, medida por IHQ ha resultado ser un factor pronóstico adverso en algunos estudios, mientras que si se analizaba el DNA, no se le pudo adjudicar un valor pronóstico independiente. En estadio III, se ha descrito recientemente que la mutación de p53 es relevante en la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con tratamiento adyuvante.

El gen supresor DCC está localizado en 18q, al igual que DPC4 y Jv18-1. Los pacientes con tumores que tienen pérdida de 18q o ausencia de expresión de la proteína DCC, tienen una menor supervivencia a los 5 años. En el tratamiento adyuvante del estadio III, la retención de ambos alelos conlleva un pronóstico favorable.

INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES (MSI)

Ocasionada por mutaciones en los genes reparadores del DNA como hMSH2, hMLH1 y hMSH6. El fallo en la reparación de errores del DNA es una causa de carcinogénesis colorrectal.

En los estadios II y III, existe una relación directa entre el fenotipo MSI-H y una mejor supervivencia. Parece ser que el tratamiento adyuvante con quimioterapia no beneficia a estos pacientes.

5-FLUOROURACILO (5-FU) Y SUS PRODROGAS ORALES.

El tratamiento con 5-fluorouracilo (5-FU) ha demostrado incrementar la supervivencia en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon. El 5-FU o sus prodrugas orales (capecitabina, UFT, S1, etc) actúan inhibiendo la timidilato sintetasa (TS), una enzima necesaria en la síntesis y reparación del DNA. Un incremento en la expresión de TS aumenta la resistencia al 5-FU, con peor supervivencia en los estadios II y III. Si a pesar de tener niveles bajos de TS no hay respuesta al 5-FU, puede deberse a niveles elevados de timidin-fosforilasa (TP) o de dihidropirimidín-deshidrogenasa (DPD).

El promotor del gen de la TS es polimórfico y puede contener dos o tres secuencias

repetitivas. Éstos últimos expresan niveles más elevados de TS y por tanto responden peor al 5-FU.

TP es una enzima que convierte el 5-FU en FUDR. Es idéntica al factor de crecimiento celular endotelial derivado de las plaquetas (PDGF), un factor angiogénico que confiere un fenotipo más invasivo y agresivo al tumor y menor sensibilidad a la quimioterapia.

DPD controla el catabolismo del 5-FU. Pacientes con niveles bajos de DPD han mostrado una supervivencia mayor que los de niveles altos cuando recibieron adyuvancia con fluoropirimidinas.

OXALIPLATINO

La combinación de 5-FU con oxaliplatino (folfox) ha demostrado aumentar significativamente la supervivencia libre de enfermedad en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon. Ocasiona entlaces con el DNA que genera citotoxicidad. Los mecanismos de resistencia identificados son desde la disminución en el acúmulo del fármaco, inactivación del mismo, aumento de la tolerancia a los aductos de DNA-platino y aumento de actividad de los sistemas de reparación del DNA.



El sistema de reparación de nucleótidos NER, que suprime los aductos producidos, está involucrado en la sensibilidad/resistencia, fundamentalmente a través de ERCC1-XPF. Cuanto más eficiente sea el sistema de reparación del DNA, menos daño genético ocasionará el oxaliplatino. Se ha asociado una mayor supervivencia a niveles bajos de ERCC1 y TS en pacientes tratados con oxaliplatino y 5-FU.

IRINOTECAN

Los estudios de adyuvancia con Irinotecan no han conseguido el objetivo primario de incrementar significativamente la supervivencia. Hay estudios que indican una posible relación entre la actividad DNA topoisomerasa 1 y la sensibilidad irinotecan, que todavía no se ha probado.

Los pacientes con déficit de glucuronización hepática (síndrome de Gilbert), metabolizan lentamente el derivado del CPT-11, el SN-38. Los niveles de UGT1A1 determinados por un polimorfismo (6 o 7 repeticiones de TA) condicionan un mayor o menor metabolismo del SN-38 y por tanto, una menor o mayor toxicidad. Es un factor predictivo de toxicidad.

EGFR

El receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) induce proliferación celular e inhibición de apoptosis. Su expresión es patente en el 60-75% de los cánceres de colon y recto. Se ha correlacionado con mal pronóstico. Las estrategias de inhibición van dirigidas a neutralizar el ligando mediante un anticuerpo (IMC-225, ABX-EGF) o a interrumpir la vía tirosín-quinasa de señalización (gefitinib, erlotinib). Se va a iniciar dos estudios, uno en América y otro en Europa, que comparan el esquema folfox±cetuximab en el tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

VEGF

Es el ligando de los receptores del factor de crecimiento vascular VEGFR1 y VEGFR2. Se ha correlacionado un incremento de la expresión de VEGF con estadio tumoral y pronóstico en cáncer colorrectal. La tasa de recidivas del estadio III resecado y VEGF-positivo es 4,5 veces superior que si fuese VEGF-negativo.

El bevacizumab, anticuerpo monoclonal humanizado, está autorizado para el tratamiento de primera línea en la

enfermedad avanzada, y está siendo estudiado en un ensayo clínico que compara folfox con folfox+bevacizumab con xelox+bevacizumab (AVANT).

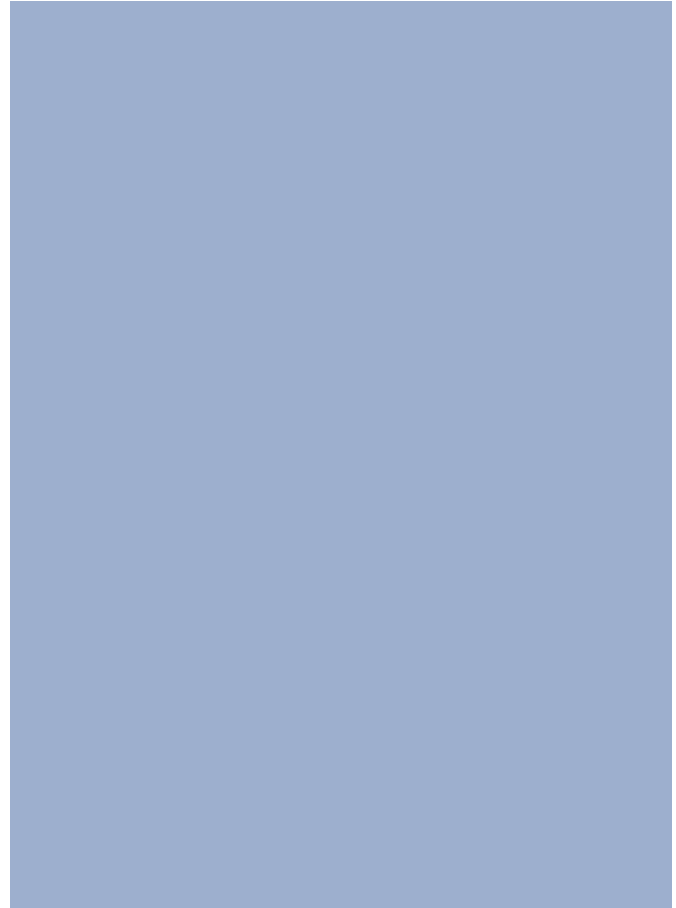
MICROARRAYS

Se identificaron 23 marcadores de recidiva en pacientes con cáncer de colon estadio II, que discriminaban con mayor eficacia para recidiva que cualquiera de los parámetros clínicos o anatomopatológicos clásicos utilizados.

La farmacogenómica permitirá el tratamiento individualizado, en teoría, con mayor eficacia y con menor toxicidad. Son necesarios estudios prospectivos que confirmen estas hipótesis derivadas de análisis retrospectivos.

Pero lo más relevante sería poder identificar el grupo de pacientes con cáncer de colon, estadios II y III, que no van a recaer, para evitarles la toxicidad de un tratamiento adyuvante.

notas





Tratamiento adyuvante del cáncer de colon en estadio II

La resección quirúrgica de la tumoración primitiva es la maniobra terapéutica fundamental para la curación de un paciente con cáncer de colon localizado. El análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica permite establecer la principal variable pronóstica de la evolución de la enfermedad (Clasificación TNM ó Dukes modificado por Astler y Coller). Así, los pacientes con tumores T3 ó T4 sin afectación ganglionar locorregional (estadio II ó B), que representan aproximadamente el 30% del total de nuevos diagnósticos, tienen una probabilidad del 50-70% de estar libres de enfermedad a los 5 años con el tratamiento quirúrgico como terapia única ⁽¹⁾. Esta variabilidad viene determinada por la presencia de otros factores pronósticos adicionales, de los

que cabe destacar la perforación ó afectación de órganos vecinos (T4), el grado de diferenciación del tumor, la obstrucción al diagnóstico, el CEA preoperatorio elevado, y mas recientemente factores genéticos y moleculares como la presencia de inestabilidad a microsátélites (MSI), delección del cromosoma 18q ó la expresión de la enzima timidilato sintetasa.

El primer gran reto en la toma de decisiones en un paciente intervenido de cáncer de colon localizado estadio II, viene determinado por la fiabilidad diagnóstica del estadio tumoral. Aunque no existe un consenso al respecto, algunos autores consideran que al menos se deben de haber resecado y analizado 14 ganglios

Javier Sastre
Servicio de Oncología Médica
Hospital Universitario Clínico San Carlos
Madrid. ESPAÑA

linfáticos para establecer que un paciente puede ser catalogado como N0 ⁽²⁾. El examen histológico de < 6 ganglios linfáticos confiere per sé un peor pronóstico ⁽³⁾, indudablemente en relación con infraestadificación. El número de ganglios analizados en pacientes N0 es una variable pronóstica continua, de forma que Le Voyer y cols, analizando la supervivencia de 648 pacientes N0 en función del número de ganglios analizados, encontraron un incremento absoluto del 14% a 5 años entre pacientes con <10 y > 20 ganglios resecados y analizados ⁽⁴⁾, y por ello recomiendan el análisis de al menos 20 ganglios para establecer la categoría N0. La magnitud de esta diferencia de pronóstico en términos absolutos es superior al beneficio que ha mostrado la quimioterapia

adyuvante en el estadio III (N+), y por tanto es una importante variable a tener en cuenta en el análisis de resultados de los estudios de quimioterapia adyuvante llevados a cabo en pacientes en estadio II.

Una vez establecido el estadio de la enfermedad, en el momento actual no se dispone de datos de ningún estudio prospectivo llevado a cabo exclusivamente en pacientes en estadio II, con potencia estadística suficiente como para establecer el beneficio de la quimioterapia adyuvante en dicho estadio. ¿Quiere ello decir que no existe un beneficio en dicho estadio y por tanto no debe tratarse a ningún paciente con quimioterapia adyuvante?. No existe un consenso actualmente para contestar a dicha pregunta. Los datos disponibles son controvertidos, hay que analizarlos en función de determinadas características de riesgo de la población y fundamentalmente deben ser individualizados hasta disponer de datos mas sólidos.

Quimioterapia sistémica

Debido al alto riesgo de recidiva de los pacientes en estadio II tratados con cirugía sola, un gran número de estudios en adyuvancia han incluido estadios II y III conjuntamente (tabla I) ⁽⁵⁻¹⁷⁾. Con

excepción del NSABP C-01 y del reciente estudio MOSAIC, en todos ellos se utilizó monoquimioterapia con 5-FU modulado con leucovorin, levamisol ó ambos, en diferentes pautas de administración y con diferentes duraciones. En 3 de los estudios se seleccionaron pacientes en estadio II exclusivamente con factores de mal pronóstico (T4). La proporción de pacientes en estadio II fue variable de unos a otros (18-50%). Los estudios llevados a cabo por el NSABP, así como un análisis conjunto de todos los estudios en adyuvancia realizados por dicho grupo cooperativo, concluyen que los pacientes en estadio II se benefician de la quimioterapia adyuvante en una cuantía similar al beneficio que experimentan los pacientes en estadio III ^(5,7,14,18). Además, el análisis conjunto observa que el beneficio es independiente de la presencia o ausencia de otros factores pronósticos. Por el contrario, el estudio de Francini, así como el estudio IMPACT, fundamentalmente el análisis a largo plazo de los pacientes en estadio II ⁽¹⁹⁾, revelan que no hay beneficio del tratamiento quimioterápico en el estadio II, desaconsejando el mismo de forma rutinaria en todos los pacientes. Sin embargo, los investigadores del estudio IMPACT observan que los tumores pobremente diferenciados constituyen una subpoblación de alto riesgo en la cual, por

extrapolación de sus datos, podría obtenerse un beneficio absoluto del 5% (14% de reducción HR).

Algunos estudios de la literatura que comparaban pautas de quimioterapia entre sí han incluido pacientes en estadio II junto a pacientes en estadio III. Aunque los resultados han ido perfilando un estándar de tratamiento en cuanto a duración del mismo (6 meses) y tipo de modulación recomendada (5-FU + leucovorin a dosis bajas), los autores no establecen una sólida recomendación de tratamiento de todos los pacientes en estadio II. Los estudios del NCCTG, dentro del estadio II, solo incluyeron a aquellos pacientes con factores de alto riesgo, y en ambos estudios solo representaban un 18% de la muestra total ^(10,11). El análisis de subgrupos no mostró beneficio en estadio II. En el estudio QUASAR, con 4927 pacientes, el 28% eran estadio II pero no se realizó análisis de subgrupos. En el reciente estudio MOSAIC, con un 40% de enfermos en estadio II incluidos, se observa una diferencia absoluta del 3% en la SLE a 3 años (87% vs 84%) en los pacientes con estadio II tratados con oxaliplatino + 5-FU/LV en comparación con 5-FU/LV solo ⁽¹⁷⁾. Ello supondría una reducción del riesgo de recidiva del 20%.

Sin embargo, con la muestra del estudio, estas diferencias no alcanzan significación estadística.

Por lo tanto, de forma general, se puede concluir que los estudios realizados hasta el momento no apoyan el uso de quimioterapia adyuvante en el estadio II. Sin embargo, no hay razones biológicas para que el efecto terapéutico en el estadio II sea diferente al estadio III. El relativo buen pronóstico del estadio II, el insuficiente tamaño de la muestra en los estudios y las muertes no relacionadas con el cáncer que ocurren en los estudios podrían justificar los resultados negativos en este subgrupo de pacientes.

Posibles soluciones a esta carencia de datos pueden ser: realización de ensayos específicos en población en estadio II con adecuada potencia estadística. Requiere un gran esfuerzo, ya que se estima, que para demostrar un beneficio en supervivencia global del 5% a favor de la quimioterapia, se necesitaría un tamaño muestral de 4000 enfermos; datos procedentes de metaanálisis. Su fiabilidad es el principal inconveniente; comparación de la reducción del riesgo entre estadio. En cuanto a ensayos prospectivos, en el momento actual el grupo europeo PETACC, ha iniciado un ensayo clínico en pacientes

en estadio II exclusivamente, con objeto de establecer de forma prospectiva el valor de la quimioterapia adyuvante en los pacientes en estadio II.

Los metaanálisis nos ofrecen resultados dispares. El reciente análisis de Gill y cols ⁽¹⁾ sobre un total de 3.302 pacientes procedentes de 7 estudios aleatorios observa un beneficio del tratamiento adyuvante en todos los subgrupos de pacientes, pero no de la misma magnitud. Mientras que el incremento en SLE y SG se estima en 40% y 35% respectivamente para el estadio III, el beneficio estimado para el estadio II sería del 17% y 15%. Los resultados del SEER con 3.151 pacientes no muestran diferencias entre los pacientes con estadio II tratados y no tratados ⁽²⁰⁾. Sin embargo, los datos no proceden de estudios randomizados, limita la edad hasta los 65-75 años y se excluyeron del análisis los pacientes con tumores T4 y con obstrucción al diagnóstico. Recientemente, un grupo canadiense ha realizado una actualización de los datos de supervivencia de 4.187 pacientes con estadio II, tratados dentro de 18 ensayos clínicos comparando observación frente quimioterapia. Observaron una tendencia hacia una mejor supervivencia global pero sin alcanzar significación estadística (p 0.07)⁽²¹⁾. Es

posible que exista un beneficio de la quimioterapia adyuvante aunque no de la magnitud observada en el estadio III. Dos metaanálisis mas ofrecen datos a favor del tratamiento adyuvante en el estadio II. El realizado por el NSABP, ya comentado, y el realizado por la Japanese Society of Colon and Rectum. En este último se analizaron datos individuales de 5.233 pacientes procedentes de 3 ensayos randomizados que incluyen pacientes estadio I-III, utilizando una monoquimioterapia oral durante 12 meses. El beneficio absoluto en SG fue del 3% y de SLE del 5.5% en todos los estadios, con excepción de los pacientes > 70 años ⁽²²⁾. En los países occidentales, la administración de tratamiento oral durante 12 meses no es una práctica aceptada.

Quimioterapia intraportal

Varios estudios randomizados han evaluado el papel de la quimioterapia intraportal en pacientes intervenidos de cáncer de colon (tabla II). En ninguno de ellos se pudo demostrar un beneficio en supervivencia global ó SLE en los análisis de subgrupos, para pacientes en estadio II ⁽²³⁻²⁷⁾. Comparativamente con los estudios de quimioterapia sistémica, es significativo el pequeño número de pacientes incluidos y su heterogeneidad, ya que en ocasiones se incluyeron pacientes con estadio I y pacientes con localización en recto.

Inmunoterapia

La inmunoterapia inespecífica con BCG no ha demostrado ningún beneficio para pacientes con cáncer de colon resecaado. Tres estudios han utilizado vacunas de tumor autólogo (VTA). Hoover y cols en pacientes con cáncer de colon o recto estadio II de alto riesgo y III compararon VTA frente a observación. No observaron diferencias en la población global y sí en cambio al analizar pacientes únicamente con localización en colon ⁽²⁸⁾. No obstante, esta comparación de subgrupos se realiza sobre un número de pacientes inferior a 30 por rama y formada por pacientes en estadios II y III conjuntamente. Vermorken y cols, en un estudio con 254 pacientes II y III detectaron una reducción significativa en la tasa de recidivas a favor de VTA para el estadio II, sin que se tradujera en beneficio para la supervivencia global ⁽²⁹⁾. El ECOG distribuyó aleatoriamente a 412 pacientes predominantemente estadio II a VTA frente a control ⁽³⁰⁾. Con una mediana de seguimiento superior a los 7 años, no encontraron diferencias ni en SLE ni en SG para el estadio II ni para el total de la población tratada.

Un estudio randomizado japonés ha observado un beneficio significativo para el estadio III con el uso de quimioinmunoterapia adyuvante con PSK

(protein-bound polysaccharide K) + UFT, todo ello oral durante 2 años. Sin embargo, el análisis de subgrupo para el estadio II no demuestra beneficio ni en SLE ni en SG ⁽³¹⁾.

La terapia adyuvante con Edrecolomab (Ac murino frente al Ag 17-1A) tampoco ha ofrecido por el momento resultados esperanzadores ⁽³²⁾.

En resumen, los pacientes diagnosticados e intervenidos de adenocarcinoma de colon estadio II presentan un elevado riesgo de recidiva, especialmente en presencia de factores de mal pronóstico. Hasta que se obtengan resultados de estudios prospectivos con suficiente potencia estadística para establecer el verdadero beneficio, se deben individualizar los casos, atendiendo a las características de los pacientes (enfermedades concomitantes), los factores de riesgo (nº de ganglios analizados, T4, grado de diferenciación, CEA preoperatorio) e informar al paciente del potencial beneficio y riesgos esperables del tratamiento.

TABLA 1. Quimioterapia adyuvante incluyendo pacientes en estadio II

AUTOR	PAC (% II)	PAUTA	SG	SG EST. II	RECOMENDACIÓN
Wolmark (1988)	1116 (42)	OBS MOF x 20 m	59% p 0.005 67%	NA	MOF en II y III
Moertel (1990)	1296 (25)	OBS FU/Lev x 12 m	55% p 0.006 71%	p NS	FU/Lev en III
Wolmark (1993)	1081 (27)	MOF X 12 m FU/LV x 12 m	77% p 0.003 84%	p NS	FU/LV en II y III
Francini (1994)	239 (50)	OBS FU/LV x 12m	65% p 0.004 79%	p NS	FU/LV en III
IMPACT (1995)	1526 (56)	OB FU/LV x 6 m	78% p 0.02 83%	p NS	FU/LV en III
INT-0035	325 (100)	OB FU/Lev x 12 m	72% p NS 72%	p NS	NO TTO
O'Connell (1997)	317 (18)	OBS FU/LV x 6m	63% p 0.02 74%	p NS	FU/LV en III
O'Connell (1998)	915 (18)	FU/Lev x 12 m FU/Lev x 6 m FU/LV x 12 m FU/LV x 6 m	64% 59% 31% 69%	p NS	FU/LV en II alto riesgo y III
GIVIO-SITAC (1998)	869 (52)	OB FU/LV x 6 m	66% 72%	p NS	FU/LV en III
Wolmark (1999)	2151 (41)	FU/LV x 12 m FU/Lev x 12 m FU/LV/Lev x 12 m	74% 70% p NS 73%	p NS	FU/LV en II y III
QUASAR (2000)	4927 (28)	FU/LVHD x 6 m FU/LVLD x 6 m FU/Lev x 6 m FU x 6 m	71% 70% 69% p NS 71%	NA	FU/LVLD en III
INTACC	1703 (48)	FU/Lev x 6 m FU/Lev/LV x 6 m	68% p NS 71%	p NS	No definido de doble modulación
André (2003)	905 (43)	LV5FU2 x 6 m FU/LV x 6 m	86% p NS 88%	p NS	LV5FU2 en II* y III
MOSAIC (2004)	2246 (40)	LV5FU2 x 6 m FOLFOX-4 x 6 m	87% p NS 86%	p NS	FOLFOX-4 en II* y III

SG: Supervivencia global; OBS: Observación; MOF: metil-CCNU+Vincristina+5FU; FU/Lev: 5FU+Levamisol; FU/LV: 5FU+Leucovorin; FU/LVHD: 5FU+Leucovorin altas dosis; FU/LVLD: 5FU+Leucovorin a bajas dosis; LV5FU2: 5FU bolus + infusión continua+Leucovorin; FOLFOX-4: Oxaliplatino+LV5FU2. * Recomendación no estricta

TABLA 2. Quimioterapia intraportal adyuvante en cáncer de colon

AUTOR	PAC (% II)	PAUTA	SG	SG EST. II
NSABP C-02 (1990)	902 (43)	OBS FU/Hep	73% p NS 81%	p NS
Schlag (1990)	113 (62)	OBS FUDR	81% p NS 81%	p NS
NCCTG (1990)	219	OB FU/Hep	68% p NS 68%	p NS
EORTC (1997)	195 (59)	OBS Hep FU/Hep	69% 61% p NS 71%	p NS
SAAK (1997)	553 (62)	OBS FU/Hep	55% p NS 66%	p NS

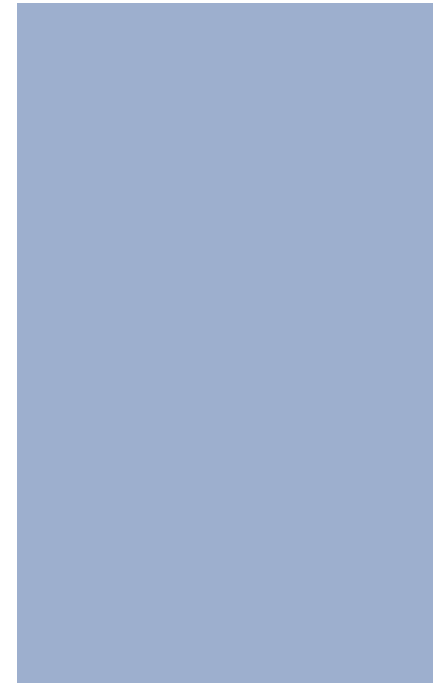
FU/Hep: 5-Fluorouracilo + heparina

bibliografía

1. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much. *J Clin Oncol* 2004;22:1797-1806.
2. Wong JH, Severino R, Honnebler B et al. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896-2900.
3. Caplin S, Cerottini J-P, Bosman FT et al. For patients with Dukes' B (TNM stage II) colorectal carcinoma, examination of six or fewer lymph nodes is related to poor prognosis. *Cancer* 1998;83:666-672.
4. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Hanlon AL et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of Intergroup Trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21:2912-2919.
5. Wolmark N, Fisher B, Rockette H et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from the C-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80:30-36.
6. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352-358.
7. Wolmark N, Rockette H, Fisher B et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer. Results from National Surgical Adjuvant Breast Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-1887.
8. Francini G, Petrioli R, Lorenzini L et al. Folinic acid and 5-fluorouracil as adjuvant chemotherapy in colon cancer. *Gastroenterology* 1994;106:899-906.
9. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-944.
10. Moertel CG, Fleming TR, Macdonalds JS et al. Intergroup study of fluorouracil plus levamisole as adjuvant therapy for stage II/Dukes' B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1995;13:2936-2943.
11. O'Connell MJ, Maillard JA, Kahn MJ et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:246-250.
12. O'Connell MJ, Laurie JA, Kahn MJ et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:295-300.
13. Zaniboni A, Labianca R, Marsoni S et al. GIVIO-SITAC 01: A randomized trial of adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid administered to patients with colon carcinoma: Long term results and evaluation of the indicators of health-related quality of life. *Cancer* 1998;82:2135-2144.
14. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E et al. Clinical trial to assess the relative efficacy of fluorouracil and leucovorin, fluorouracil and levamisole, and fluorouracil, leucovorin and levamisole in patients with Dukes' B and C carcinoma of the colon: Results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project C-04. *J Clin Oncol* 1999;17:3553-3559.
15. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial. QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1588-1596.
16. Andre T, Colin P, Louvet C et al. Semi-monthly versus Monthly Regimen of Fluorouracil and Leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:2896-2903.
17. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343-2351.
18. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: Results from four National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Adjuvant Studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999;17:1349-1355.
19. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) investigators. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-1363.

20. Schrag D, Rifas-Shiman S, Saltz L et al. Adjuvant chemotherapy use for medicare beneficiaries with stage II colon cancer, *J Clin Oncol* 2002,20:3999-4005.
21. Figueredo A, Charette ML, Maroun J et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer : A systematic review from the Cancer Care Ontario Program in Evidence-Based Care´s Gastrointestinal Cancer Disease Site Group. *J Clin Oncol* 2004,22:3395-3407.
22. Meta-Analysis Group of the Japanese Society of the Colon and Rectum and the Meta-Analysis Group in Cancer. Efficacy of oral adjuvant therapy after resection of colorectal cancer: 5-Year results from three randomized trials. *J Clin Oncol* 2004,22:484-492.
23. Wolmark N, Rockette H, Wickerham DL et al. Adjuvant therapy of Dukes´ A, B, and C adenocarcinoma of the colon with portal-vein fluorouracil hepatic infusion: Preliminary results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-02. *J Clin Oncol* 1990,8:1466-1475.
24. Schlag P, Saeger HD, Friedl P et al. Adjuvant intraportal FUDR-chemotherapy in colon cancer patients. In Salmon SE ed: *Adjuvant therapy of cancer*. New York, NY, Grune-Stratton 1990:439-445.
25. Beart RW Jr, Moertel CG, Wieand HS et al. Adjuvant therapy for respectable colorectal carcinoma with fluorouracil administered by portal vein infusion: A study of the Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group. *Arch Surg* 1990,125:897-901.
26. Nitti D, Wils J, Sahnoud T et al. Final results of a phase III clinical trial on adjuvant intraportal infusion with heparin and 5-fluorouracil (5-FU) in resectable colon cancer (EORTC GITCCG 1983-1987). *Eur J Cancer* 1997,33:1209-1215.
27. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAAK). Long-term results of single course of adjuvant intraportal chemotherapy for colorectal cancer. *Lancet* 1997,345:3498-353.
28. Hoover HC Jr, Brandhorst JS, Peters LC et al. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6.5-year median follow-up of a phase III prospective randomized trial. *J Clin Oncol* 1993,11:390-399.
29. Vermorken JB, Claessen AM, Van Tinteren H et al. Active specific immunotherapy for stage II and III human colon cancer: A randomised trial. *Lancet* 1999,353:345-350.
30. Harris JE, Ryan L, Hoover HC Jr et al. Adjuvant specific active immunotherapy for stage II and III colon cancer with an autologous tumor cell vaccine: Eastern Cooperative Oncology Group Study E5283. *J Clin Oncol* 2000,18:148-157.
31. Ohwada S, Ikeya T, Yokomori T et al. Adjuvant immunochemotherapy with oral Tegafur/Uracil plus PSK in patients with stage II or III colorectal cancer: a randomised controlled study. *Br J Cancer* 2004,90:1003-1010.
32. Dencausse Y, Hartung G, Sturm J et al. Prospective randomized study of adjuvant therapy with edrecolomab (Panorex) of stage II colon cancer: Interim analysis. *Proc ASCO* 2001,20:112 (abstract 2198).

notas





Monoquimioterapia frente a poliquimioterapia en el tratamiento adyuvante del estadio III

Matilde Navarro Garcia

Hospital Duran i Reynals
Barcelona. ESPAÑA

El cáncer Colorrectal (CCR) es la tercera causa de cáncer en el mundo después de la neoplasia de pulmón y de mama. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, en el año 2000 se diagnosticaron 945.000 nuevos casos siendo responsable de 492.000 muertes ⁽¹⁾. En la Unión Europea, según datos recientes, el CCR ocupa el primer lugar si se tienen en cuenta ambos sexos y la segunda en mortalidad después del cáncer de pulmón ⁽²⁾.

En Estados Unidos, durante la década de los 90, el porcentaje de mortalidad disminuyó de 27/100.000 en 1986 a 20/100.000 en el año 2000 ⁽³⁾. En Europa, se ha observado también una pequeña disminución en la mortalidad en las mujeres siendo menos evidente en los hombres a excepción de los países del

norte y oeste europeo donde la tendencia favorable se da en ambos sexos ⁽⁴⁾. En España, la tendencia es similar a la mayoría de los países europeos en cuanto a incidencia y mortalidad ⁽⁴⁾.

El aumento de la supervivencia del CCR, es atribuible a diagnósticos más precoces así como a la mejoría de los tratamientos y el mayor acceso a los mismos por parte de los pacientes afectados ⁽⁵⁾.

En base a nuestros propios datos, aproximadamente el 30% de los pacientes diagnosticados de CC son estadios III, de los cuales, el 70% recibirán quimioterapia (QT) complementaria. Si extrapolamos estos datos al total de pacientes que anualmente se diagnostican de CC en España, podemos hacernos una idea de

lo que significa el tratamiento de la enfermedad en este estadio en nuestro medio en cuanto a esfuerzos y recursos sanitarios.

Desde 1990 se considera estandar el tratamiento QT complementario en los estadios III ⁽⁶⁾. El 5-fluorouracilo (5-FU), en diferentes esquemas, ha sido el tratamiento universal durante estos años.

Los avances en nuevas drogas en el tratamiento de la enfermedad diseminada y su incorporación a la adyuvancia, ha producido una mejora sustancial en el tratamiento del CC. Los resultados positivos del estudio MoSAIC ⁽⁷⁾ en el que hemos participado varios centros del TTD, ha hecho que el esquema FOLFOX4 sea considerado actualmente el estándar de referencia para los estadios III.

Otro estudio recientemente publicado, que compara Capecitabina a 5 FU en bolus (X-ACT), presenta resultados positivos aunque inferiores al MOSAIC ⁽⁸⁾.

En la práctica clínica diaria, nos enfrentamos en múltiples ocasiones ante el dilema sobre el tratamiento a ofrecer en determinados pacientes y que no han sido contestados por los ensayos clínicos internacionales publicados. Aunque es indiscutible el valor de los estudios para poder avanzar en el tratamiento del cáncer, existe un efecto positivo sobre los pacientes tratados dentro de ensayos con respecto a los tratados fuera de los mismos ⁽⁹⁾. Este efecto podría ser debido no sólo al propio tratamiento experimental, sino también a la mayor vigilancia de los pacientes y a la selección de los mismos .

Existen una serie de factores que afectan de forma negativa a la supervivencia del CC estadio III:

1. Patología asociada o comorbilidad.

Se asocia a un peor pronóstico, probablemente debido a que reciben en menor proporción QT adyuvante ⁽¹⁰⁾. Es indudable que los pacientes que tienen un grado de comorbilidad importante no se incluyen dentro de ensayos clínicos de adyuvancia.

2. Edad

En nuestra experiencia, sólo el 10% de los pacientes tratados dentro de los ensayos de adyuvancia que hemos realizado en estos años, eran mayores de 70 años frente al 38.5% de los pacientes que fueron tratados de forma convencional en igual periodo de tiempo.

3. Características del propio tumor:

- Grado tumoral.
- T4 versus T1,2,3.
- El número de ganglios afectos. Mientras que la supervivencia a 5 años de los N1 es aproximadamente del 70%, disminuye a < del 40% para los N2. Si el número de ganglios afectos es superior a 10, el pronóstico es infausto con una supervivencia menor del 20%. Es indiscutible que la situación ganglionar influye en los resultados de los estudios y, a excepción de la proporción de N1 y N2 incluidos, no se aportan datos del número de ganglios invadidos.
- Cirugía de urgencias: oclusión/ perforación tumoral.

Si analizamos los 2 estudios (MOSAIC y X-ACT), existen algunas diferencias que tienen un claro impacto en la supervivencia del estadio III:

1. T4. El número de pacientes con T4 es similar en ambos (129 vs 140).

2. El % de pacientes con N2 es la mitad en el MOSAIC (15.1% vs 31%).
3. Sólo el estudio MOSAIC aporta datos sobre:
 - Pacientes intervenidos de urgencias (130 por obstrucción y 40 por perforación en estadios III).
 - Grado tumoral (95 estadios III son pobremente diferenciados).
 - El 64 % de los pacientes tratados con FOLFOX4 tenían menos de 65 años.
4. X-ACT: Aporta el valor del CEA preoperatorio

Si la diferencia del 7% en la SLE entre los dos estudios es debida exclusivamente a la aportación de la combinación con respecto a la monoterapia, no podemos afirmarlo de manera categórica. Para ello, sería necesario conocer los resultados en los diferentes subgrupos de mal pronóstico. Es posible que los pacientes con factores adversos sean los que más se beneficien de la combinación.

A nuestro criterio, sería imprescindible que los futuros estudios en adyuvancia de CC, tuvieran diseños similares que valoren todos los factores pronósticos adversos del estadio III. Además, sería importante conocer la supervivencia de los diferentes

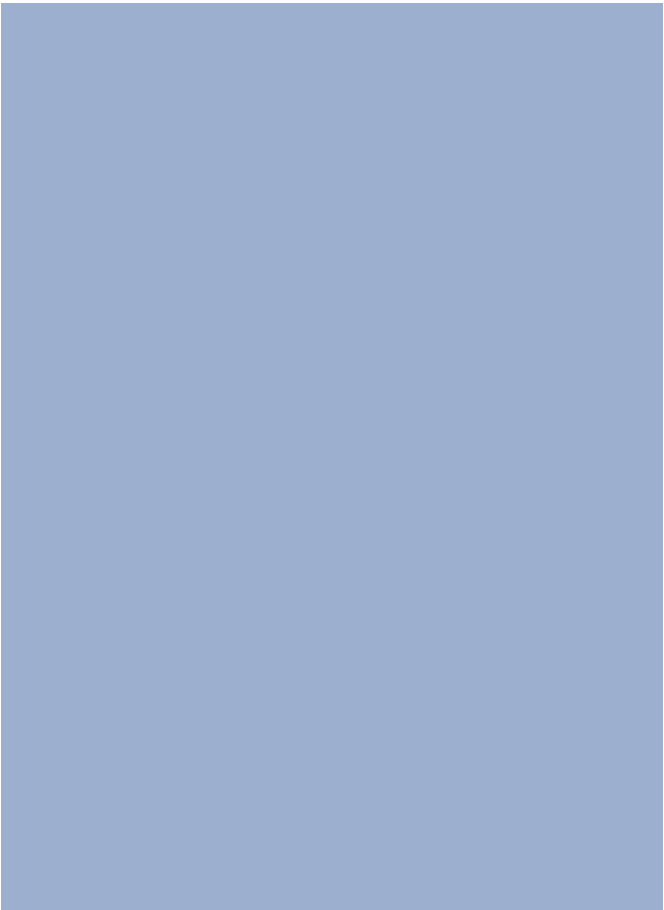


subgrupos de pacientes en función de dichos factores pronósticos. Como oncólogos que incluimos a nuestros pacientes o participamos en el diseño de ensayos clínicos, deberíamos poder conocer todos aquellos datos que pueden ayudarnos a seleccionar mejor el tratamiento en la práctica clínica diaria. Mientras que ésto no sea posible, FOLFOX4 es el tratamiento de elección en la adyuvancia del CC estadio III. Para aquellos pacientes que consideremos no tributarios de dicha combinación, la Capecitabina es el fármaco de elección.

bibliografía

1. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94:153-156.
2. Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481-488.
3. Wingo PA, Cardinez CJ, Landis SH, et al. Long-term trends in cancer mortality in the United States, 1930-1998. *Cancer* 2003;97(12):3133-3275.
4. Fernandez E, La Vecchia C, González JR, Lucchini F, Negri E, Levi F. Converging patterns of colorectal cancer mortality in Europe. *Eur J Cancer* 2005;41:430-437.
5. Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 1995-1999, and an overview of trends since 1960. *Int J Cancer* 2004;110:155-169.
6. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990;264(11):1444-50.
7. André T, Boni C, Boudiag L et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New Engl J Med* 2004;350:2343-2351.
8. Twelves C, Wong A, Nowacki M et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352:2696-2704.
9. Rodon J, Garcia M, Pérez J, Navarro M, Pareja L, Germá JR. Adjuvant treatment in stage III colon cancer: Comparison of patients recruited into trials and those treated outside a clinical trial: analysis of recruitment, trial effect and inclusion of elderly patients. *Proc ASCO* 2005;6118.

notas





Adjuvant treatment of colon cancer: future perspectives

Alberto Sobrero

Ospedale S. Martino
Genova. ITALY

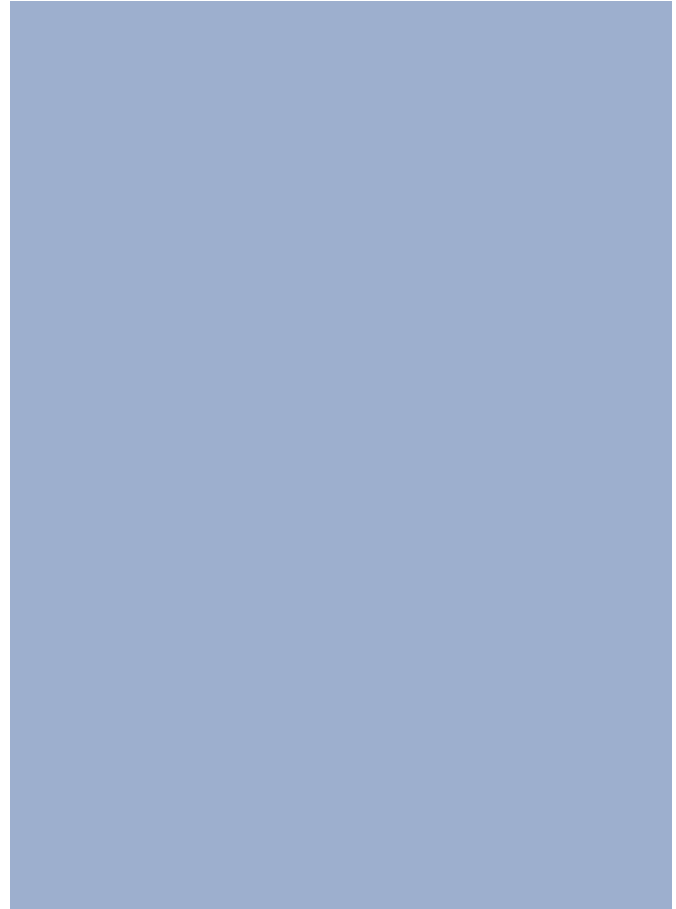
Three areas appear attractive to clinical researchers in the field of adjuvant treatment of colon cancer. The first and most attractive is the use of targeted agents in this setting. The successes obtained in the advanced setting justify the optimism behind the ongoing trials using the antiangiogenic antibody bevacizumab or the anti EGFR antibody cetuximab.

Such trials are already ongoing on both sides of the Atlantic, but results will not be known for the next 4 -5 years. Aside from the very good results obtained in stage 4 disease, these agents convey a particular enthusiasm due their rationales that are even stronger for early use in this disease. Two types of concerns though exist: first the potential toxicity, second

convenience for patients. Whereas the toxicity of bevacizumab may be acceptable in the advanced setting, it may become a serious problem in the adjuvant setting where patients by definition may already be cured by surgery alone. The case is different for cetuximab: the skin toxicity is something closer to alopecia than to other potentially lethal complication, but with no impact on quality of life, and this factor may limit patient acceptance. The second concern regards the schedule of administration: weekly for cetuximab and biweekly (or Q3wks) for bevacizumab. This may limit patient acceptance. The second attractive lead of clinical research is that of treatment duration: in turn, this avenue entails two aspects. The duration of chemotherapy (12 cycles of FOLFOX may be too much) and the duration of the

biologic agent: the ongoing trials already address these points, with the biologics being given for 6 or 12 months. Finally the third appealing field of development is that of molecular prognostic and predictive factors, in a search for the individualization of treatment for the patient with low risk by the classical pathological parameters who will eventually relapse.

notes





Treatment of liver metastases from colorectal cancer: the need for an oncosurge strategy

Hepatic metastases are a common complication of colorectal cancer and affect around 50% of all patients with this disease.

Surgical resection is the gold standard treatment for metastases since the only one that could provide long-term survival. The optimum results from surgery are obtained in the following circumstances: three or fewer metastases, no extra-hepatic disease, small metastases (< 5cm), metastases confined to one lobe and clear surgical margin (>1 cm). However, none of these factors is currently an absolute contraindication to surgery, provided that the overall strategy is potentially curative. Surgery remains indeed in these cases, the only possibility of long-term remission In

recent years results of surgery have improved both for the diminution of the perioperative mortality (now at 0-2% in specialized units) and for the expected rate of 5-year survival (30-40%, with some series exceeding now 50%).

Despite the extension of surgical indications, resection is an initial option for only 10-20% patients, and most patients with hepatic metastases present with unresectable disease. Systemic chemotherapy is the common treatment in these circumstances with recently, a dramatic improvement in both rates of response and survival. This improvement related to the use of oxaliplatin and irinotecan, is presently amplified by biotherapies such as cetuximab and bevacizumab. However, the

unquestionable increase in median survival with chemotherapy alone, still little impacts long-term survival. Therefore, strategies for treating initially unresectable disease have included neoadjuvant chemotherapy aimed at downsizing the metastases and making them suitable for resection. At least 15% of unresectable patients responded in such extent to chemotherapy that they could benefit from rescue surgery with a 5-year survival of 35% at 5 years. To further increase the resectability rate of initially unresectable patients, specific techniques such as portal embolisation, cryotherapy and radiofrequency ablation combined with resection, and two-stage hepatectomies are presently available. Overall the onco-surge concept to combine chemotherapy and surgery is

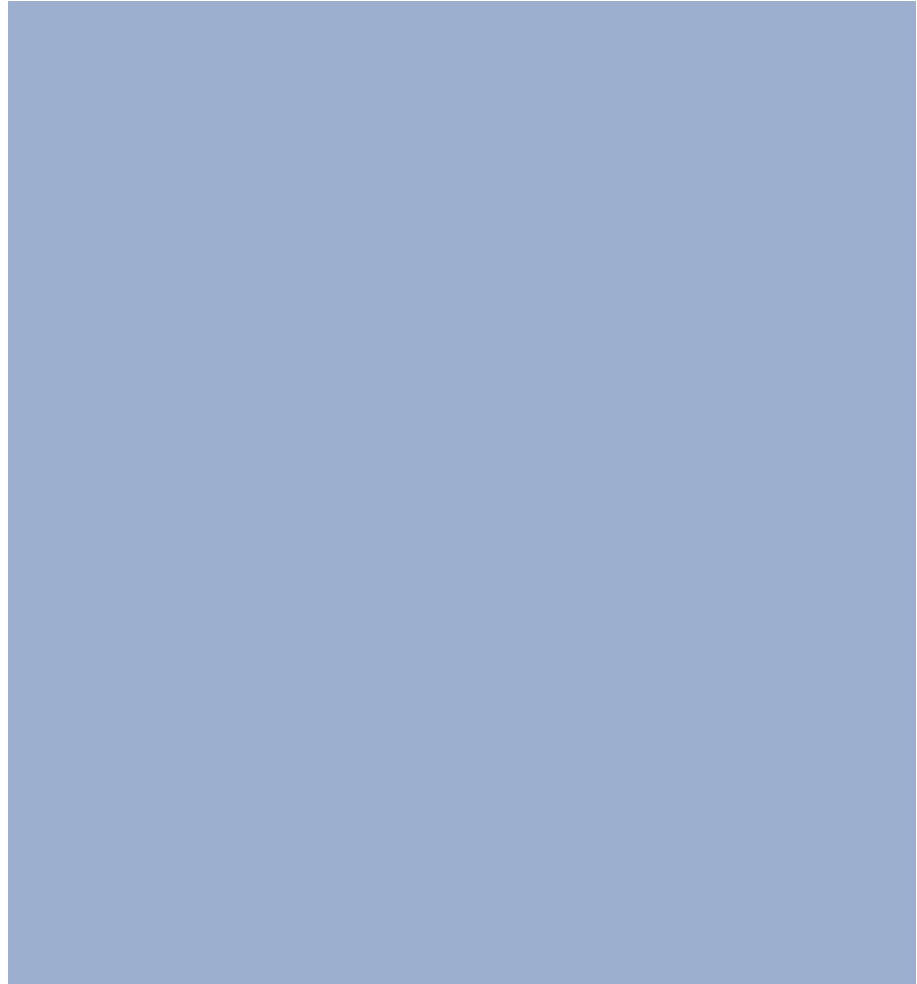
notes

increasingly accepted as the best mean to improve the prognosis of advanced metastatic colorectal cancer.

To prevent tumor recurrence following liver resection, an adjuvant strategy using mainly intraarterial hepatic chemotherapy is effective. Adjuvant systemic chemotherapy will also probably demonstrate its efficacy, in a near future.

In patients who relapse following a hepatectomy, repeat resections can give the same survival benefit, with a risk of operative mortality as low as that of the first liver resection. Third liver resections also provide the same survival benefit as first or second hepatectomies. Therefore, efforts should be made to propose repeat liver resection to every patient with localized hepatic recurrence occurring despite the use of adjuvant chemotherapy.

In summary, while merely palliative in the past, the treatment of colorectal cancer metastatic to the liver is currently switching to a research of long-term remission by combining the improved results of surgery and that of chemotherapy. Strategies are becoming more « aggressive » and multidisciplinary, resulting yet in a significant gain in survival of many patients promised in the past, to a very poor outcome.





Combinaciones que incluyen infusión continua de 5-FU en el tratamiento del cáncer de colon avanzado

El cáncer colorrectal ocupa el tercer lugar en frecuencia en el hombre y el segundo en la mujer. Es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en los países occidentales por lo que representa un importante problema de salud pública. Si tenemos en cuenta que más del 50% de los pacientes con cáncer colorrectal tendrán enfermedad metastásica o localmente avanzada irresecable en algún momento de la evolución de la enfermedad, el tratamiento sistémico adquiere un importante papel en la estrategia terapéutica de ésta neoplasia.

Tras el empleo de múltiples fármacos y combinaciones el 5-Fluorouracilo se situó en la década de los 70 como el fármaco más activo, y hoy día, tras haber potenciado su eficacia con la modulación

bioquímica y con la infusión continua, sigue siendo en combinación, el citostático de elección en primera línea de tratamiento. Ya no es discutible el beneficio de la quimioterapia en el cáncer de colon metastásico o avanzado. El dilema actual estriba en decidir cuál es el mejor tratamiento quimioterápico que puede recibir un paciente en base a las características que presenta, ya sea inherente a la neoplasia o al propio paciente.

INFUSIÓN CONTINUA DE 5FU

El mejor conocimiento de las vías metabólicas así como el desarrollo de la tecnología en relación a las bombas de infusión han permitido el desarrollo de un nuevo concepto en la administración del 5FU, como es la infusión continua.

Enrique Aranda Aguilar

Servicio Oncología Médica
Hospital Reina Sofía
Córdoba. ESPAÑA

Las bases para el planteamiento de la infusión continua son:

- la mayoría de las células tumorales colorrectales están en fase G0
- 5FU actúa en fase S
- la vida media plasmática del 5FU es de 13-14 minutos

por ello el planteamiento teórico es mantener niveles plasmáticos del 5FU para aumentar la posibilidad de que aquellas células tumorales en fase G0 pasen a fase S y así poder actuar el 5FU.

En los años 60 aparecen los primeros trabajos que obtienen mayor porcentaje de respuestas que con el bolus y un perfil de toxicidad diferente, mientras mucositis y síndrome mano-pie son las toxicidades más importantes con la infusión continua, la hematológica lo es con el bolus.

Convierte a la infusión continua en un atractivo para el diseño de nuevos ensayos clínicos.

En el ensayo fase I de Lokich la dosis de 300 mg/m² en infusión continua de 30 días tiene una toxicidad aceptable.

Seifert y cols. en 1975 publican los primeros resultados de un fase II que compara la infusión continua a 30 mg/Kg/día durante 4 semanas frente al bolus (12 mg/Kg/5 días durante 4 semanas) con tasas de respuestas superiores pero no estadísticamente significativa (44 vs 22%) y supervivencia similar en los dos grupos.

Lokich y cols. en 1989 publican sus resultados del estudio fase II con 5FU a 300 mg/m²/día durante 12 semanas vs 5FU 500 mg/m²/5 días en bolus cada 4 semanas; encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a respuestas (30 vs 7%) y supervivencia similar (13 vs 12 meses).

Otros estudios realizados (Rougier, Weinerman) no encontraron diferencias en cuanto a respuestas y supervivencia, ello puede deberse a que los pacientes que progresaban al bolus pasaban a recibir infusión continua.

De Gramont y cols. en un estudio fase III randomizan a 433 pacientes a esquema bolus modulado frente al mismo esquema más infusión continua de administración cada 2 semanas, observando un aumento en el porcentaje de respuestas (14,4 vs 32,6%) con diferencias estadísticamente significativas (p=0,0004) al igual que para la toxicidad grado IV (23,9 vs 11,1%) con p=0,0004, no hubo diferencias en la supervivencia.

En el grupo español de tratamiento de tumores digestivos (TTD) que tras determinar en ensayo clínico fase I, II la dosis máxima tolerable de 5FU en infusión continua, realizó un ensayo clínico randomizado fase III, comparando el esquema bolus de la Clínica Mayo frente a 5FU a 3,5 g/m² en infusión de 48 horas semanal donde incluyen 306 pacientes. Obtienen un 19,2 vs 30,3% de respuestas (p<0,05), no diferencias en cuanto a toxicidad, intervalo libre de progresión ni a la supervivencia global; similar a los resultados obtenidos en el trabajo de De Gramont. Cuando se intentó la modulación de la infusión continua con LV no se observó mayor beneficio en los fases II pero sí una mayor toxicidad.

El metaanálisis publicado en el Journal Clinical Oncology de 1998 con 1219 pacientes procedentes de 6 ensayos

clínicos randomizados, concluye que las respuestas obtenidas así como la supervivencia con la infusión continua son superiores con diferencias estadísticamente significativas (p=0,0002 y 0,039 respectivamente).

No se han observado diferencias de respuestas en función del esquema de IC administrado. Hay hasta un 20% de respuestas en pacientes tratados con IC que previamente habían sido tratados con bolus.

Dos estudios fase III han sido definitivos para establecer la asociación de 5-Fluorouracilo e Irinotecan como el esquema de elección en la primera línea de tratamiento del carcinoma colorrectal avanzado. En el primero de ellos (Douillard y col.) se han randomizado 338 pacientes ha recibir un esquema con CPT-11 mas 5FU infusión continua modulado con ácido folínico, frente al mismo esquema sin CPT-11. El tratamiento se mantiene hasta progresión. Este estudio demuestra que la combinación con CPT-11 supone un incremento estadísticamente significativo en la tasa de respuestas (R.Globales: 41% vs 23%), en el tiempo a la progresión 6,7 meses vs 4,4 meses y también en la supervivencia (17,4 meses vs 14.1 meses).

AUTOR	N	RERSPUESTA BOLUS %	RESPUESTA IC %	SUPERVIVENCIA A BOLUS MESES	SUPERVIVENCIA IC MESES
Seifert 1975	70	22	44	6	6
Lokich 1989	179	7	30	12	13
Weinerman 1990	170	7	12	9.5	9.5
Rougier 1992	155	8	19	9	10
De Gramont 1997	433	14.4	32.5	14.2	15.5
Aranda 1998	305	19.2	30.3	10.5	12

TABLA. Estudios bolus frente a infusión continua (IC)

El otro estudio (Saltz y col.) randomiza 457 pacientes a recibir 5-Fluorouracilo bolus más Lederfolin y CPT-11 frente al mismo esquema sin CPT-11, obteniendo de manera significativa mejores tasas de respuesta 39% vs 21%, mejor tiempo a la progresión (7 meses vs 4,3 meses) y mejor supervivencia (14 meses vs 12.9 meses). Una cuestión fundamental fue conocer si la adición de oxaliplatino incrementaba de forma significativa la tasa de respuestas y la supervivencia con respecto a las que se obtiene con tratamientos con 5FU. Con este objetivo se han realizado dos estudios Fase III europeos. En un primer estudio (Giachetti y col.) se compara un régimen de administración cronomodulada de

oxaliplatino más 5FU y ácido folínico con un esquema sin oxaliplatino. Tras inclusión de 100 pacientes con carcinoma colorrectal metastásico no pretratados en cada rama, la tasa de respuestas (53% vs. 16%) y el tiempo a la progresión (8,7 vs 6,7 meses) fue significativamente mayor en la rama del oxaliplatino; en cuanto a la supervivencia no hubo diferencias (19 vs. 19,9 meses).

En el segundo fase III (De Gramont y col.) realizado, se compara un esquema bisemanal que incluye oxaliplatino, 5FU bolus modulado y 5FU en infusión continua, con el mismo esquema sin oxaliplatino. Incluidos 420 pacientes, de nuevo se

confirma una mayor tasa de respuestas (50,7% vs. 22,3%; $p < 0,05$) e intervalo libre de progresión (9 vs. 6,2 meses), a favor de la rama con oxaliplatino.

Grothey y col. En ASCO 2002 presentaron los resultados de un estudio fase III en el que comparan FUFox con 5-FU+LV (régimen de la Mayo) demostrando con la inclusión de 242 pacientes que FUFox es más efectivo (48,3% vs 22,6% $p < 0.0001$), tiene mejor tiempo a la progresión (5,3 meses vs 7,9 meses $p < 0.0001$), mejor supervivencia (16,1 meses vs 20,4 meses) y es menos tóxico.

Golberg y col. reportaron los resultados de un estudio fase III (N9741) que si bien se inició con 5 ramas al final compara IFL frente a FOLFOX encontrándose una mayor eficacia a favor del FOLFOX (38% vs 29% $p < 0.03$), mejor tiempo a la progresión $p < 0.0009$ y una mejor supervivencia (14,1 meses vs 18,6 meses $p < 0.002$), fase III que como los mismos autores discuten a comparado 5-FU en ic (FOLFOX) frente a bolus (IFL) y la influencia del rescate en la supervivencia, esto nos muestra el beneficio de los regímenes combinados utilizando oxaliplatino, beneficio ya conocido en gran parte de Europa.

El problema de la IC deriva por un lado de la necesidad de poner un catéter central para la utilización de bombas de infusión lo que es molesto para el paciente, al margen de la morbilidad que lleva implícita la implantación del mismo, por otra parte la infusión continua lleva consigo una alta frecuentación hospitalaria que indudablemente grava los recursos hospitalarios tanto de consultas externas como horas de uso necesarias en hospital de día. Una alternativa a esta problemática sería la utilización de fluoropirimidinas orales, sustituyendo en los esquemas de poliquimioterapia el 5-Fu (bolus o IC) por éstas, las más estudiadas han sido el UFT y la Capecitabina, ambas son prodrogas que se convierten en 5-Fu.

Estas drogas tienen la ventaja de administrarse oralmente y por ende no necesitan hospital de día, bombas, catéteres etc., y en general son bien toleradas. Además desde el punto de vista farmacocinético remedan a la IC del 5-Fu.

Se han realizado estudios fase I y II tanto con capecitabina más oxaliplatino (Evans y col.), así como con Irinotecan (Twelves y col.), demostrando su factibilidad y actividad por lo que podría ser una alternativa a la infusión continua de 5-Fluorouracilo. Se ha observado una eficacia similar con ambas combinaciones aunque los resultados son prematuros (37,5% respuesta Xeloda + CPT-11 vs 41.2% Xeloda + Oxaliplatino) (Jordan et al).

En ASCO del presente año se han presentado los resultados de dos estudios fase III, uno Alemán y otro español (TTD) donde parece confirmarse el concepto de que las fluoropirimidinas orales (Capecitabina), pueden sustituir a la perfusión continua en estos esquemas de combinación.

Recientemente el TTD ha finalizado el reclutamiento de pacientes en un estudio randomizado fase III que compara 5-FU sólo más CPT-11 semanal (esquema TTD) contra el esquema de Douillard con 5-FU bolus e IC + LV + CPT-11 quincenal.

Fármacos contra nuevas dianas terapéuticas:

La adición de bevacizumab al tratamiento de primera línea ha supuesto un nuevo en el tratamiento de primera línea, cuando se aplica con IFL (Hurwitz et al 2004) o 5-Fu más leucovorin, así como con FOLFOX (Hochster et al 2005). Todos los ensayos publicados hasta el momento confirman que la adición de bevacizumab a diferentes esquemas de quimioterapia mejoran los resultados del tratamiento, aunque quedan muchas cuestiones sobre su empleo que resolver (duración, dosis, etc).

El cetuximab (Cunningham et al, 2003), ha demostrado su actividad en pacientes refractarios a irinotecan, en combinación con el mismo fármaco. Actualmente distintos ensayos clínicos están explorando el papel del cetuximab en el tratamiento del cáncer de colon en situaciones más precoces, otros anticuerpos con un mecanismo de acción similar están siendo desarrollados (PTK-787, Panitumumab, etc.).



bibliografía

Lokich JL, Bothe A, et al. Phase I study of protracted venous infusion of 5 fluorouracil. *Cancer* 1981; 48: 2565-8.

Seifert P, Baker LH, et al. Comparison of continuous infused 5FU with bolus injection in treatment of patients with colorectal adenocarcinoma. *Cancer* 1975; 30: 123-8.

Lokich JJ, Ahlgren JD, et al. A prospective randomized comparison of continuous infusion of 5FU with conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma. A Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 425-32.

Weinerman B, Shah A, et al. A randomized trial of continuous systemic infusion versus bolus therapy with 5 FU in metastatic measurable colorectal cancer. *Proc Am Soc Oncol* 1990; 9: 103 (Abstr).

Rougier P, Paillot B, et al. End results of a multicentric randomised trial comparing 5 FU in continuous systemic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1992; 11: 163 (Abstr.).

Diaz-Rubio E, Aranda E, Martín M. Et al. Weekly high-dose infusion of 5-Fluorouracil in advanced colorectal cancer. 1990; *Eur J Cancer* 26: 727-729.

Diaz-Rubio E, Aranda E, Camps C et al. A phase II study of weekly 48 hours infusion with high-dose fluorouracil in advanced colorectal cancer: An alternative to biochemical modulation. *J Infus Chemother.* 1994; 4:58-61.

Aranda E, Cervantes A, Dorta J et al. A phase II trial of weekly high-dose continuous infusion 5-fluorouracil plus oral leucovorin in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer* 1995; 76:559-563.

Leichman CG, Fleming TR, et al. Phase II study of fluorouracil and its modulation in advanced colorectal cancer: A Southwest Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1303-11.

Aranda E, Cervantes A, Carrato A et al. Outpatient weekly high-dose continuous-infusion 5-fluorouracil plus oral leucovorin in advanced colorectal cancer. A Phase II trial. *Ann Oncol* 1996; 7:581-585.

De Gramont A, Bosset JF, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high dose leucovorin and 5 Fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer:A French Intergroup Study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-15.

Aranda E, Diaz-Rubio E, Cervantes M y cols. Randomized trials comparing monthly low-doses leucovorin and fluorouracil bolus with weekly high-dose 48 hours continuous infusion fluorouracil for advanced colorectal cancer. A Spanish TTD group study. *Ann Oncol* 1998; 9: 727-731.

Meta-analysis Group in Cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-8.

Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia et al. Long-term survival of patients with unresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999, 10:663-669.

Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *The Lancet* 2000; 355: 9209.

Saltz LB, Cox JV, Blanke C y cols. Irinotecan plus Fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Eng Med.* 2000; 343;13:905-914.

Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R y cols. Phase III Multicentre Randomized Trial of Oxaliplatin Added to Chronomodulated Fluorouracil-Leucovorin as First line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 136-147.

De Gramont A, Figer A, Seymour M y cols. A randomized trial of leucovorin and 5-Fluorouracil with or without oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.

Aranda E, Carrato A, Cervantes A et al. Phase I/II trials of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil (TTD regimen) as first-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2004; 15:599-567.

Abad A, Navarro M, Sastre J et al. Two consecutive phase II trials of biweekly oxaliplatin plus weekly 48-hr continuous infusion of non-modulated high-dose 5-fluorouracil as first-line treatment for advanced colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer*, 2005; 4(6): 384-389.

Twelves C, Boyer M, Findlay M et al. Capecitabina (Xeloda™) improves medical resources use compared with 5-Fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patient with advanced colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2001, 37:597-604

Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX 6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study *J Clin Oncol*. 2004, 22(2):220-237.

Grothey A, Deschler B, Krening H et al. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusional/ FA + Oxaliplatin (OXA) (FUFOX) in advanced colorectal cancer. 2002. *Procc ASCO* 21:512.

Golberg RM, Sargent DJ, Morton RF; A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer *J Clin Oncol*. 2004, 22(1):23-30.

Jordan K, Grothey A, Kellner O et al. Randomized phase II trial of capecitabine plus irinotecan vs capecitabine plus oxaliplatin as first-line therapy in advanced colorectal cancer (ACRC): results of an interim analysis. 2002. *Procc ASCO* 21:2225.

Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004; 351(4): 337-345.

Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl Med*. 2004; 350:2335-2342.

J Sastre, B Massutí, JM Tabernero et al. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD Group comparing Capecitabine and Oxaliplatin (CapeOx) vs. Oxaliplatin and 5-Fluorouracil in continuous infusion (5-FU CI) as firstline treatment in advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S):3524.

Grothey A, Sargent D, Golberg Rm and Schmoll. Survival of Patients with Advanced Colorectal Cancer Improves with the Availability of Fluorouracil-Leucovorin, Irinotecan and Oxaliplatin in the Course of Treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:1209-1214.

Kabbinavar FF, Hambleton J, Mass RD et al. Combined Analysis of Efficacy: The Addition of Bevacizumab to Fluorouracil/Leucovorin Improves Survival for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3706-3712.



The role of the oral fluoropyrimidines in colorectal cancer

Eric Van Cutsem
Digestive Oncology Unit
University Hospital Gasthuisberg
Leuven. BELGIUM

5-Fluorouracil (5-FU) plus folinic acid (FA) has been the mainstay of treatment for colorectal cancer (CRC) since many years. The introduction of the oral fluoropyrimidines have opened new perspectives.

The most extensively studied oral fluoropyrimidine capecitabine achieves a superior response rate and similar time to tumour progression and survival compared to IV bolus 5-FU/FA as well a favourable safety profile in metastatic CRC ⁽¹⁻³⁾.

In metastatic CRC several phase 2 studies have shown a promising activity of the combination of capecitabine plus oxaliplatin and of capecitabine plus irinotecan ⁽⁴⁻¹⁰⁾. The tolerance of these combinations compared favourable in

cross trial comparisons for most of these combinations to the 5-FU/FA/oxaliplatin or 5-FU/FA/irinotecan combinations. The data with capecitabine/oxaliplatin combinations are however more consistent compared to the combinations of capecitabine/irinotecan combinations. With this last combination the EORTC study raised the concern of increased toxicity with the combination of capecitabine/irinotecan in the selected dose: capecitabine 2 x 1000 mg/m² d. 1 - 14 and irinotecan 250 mg/m² d. 1, q3 weeks although this was not confirmed in the preliminary analysis of the Dutch Cairo study ^(11, 12). Two smaller phase 3 studies have shown a similar activity for the combination capecitabine/oxaliplatin compared to 5-FU/FA/oxaliplatin ⁽¹³⁻¹⁴⁾. A larger phase 3 study in almost 2000

patients comparing in a 2 x 2 randomisation capecitabine / oxaliplatin with 5-FU/FA/oxaliplatin ± bevacizumab is expected to be reported in 2006, as well other studies with capecitabine/irinotecan ⁽¹⁵⁾.

UFT/FA has been compared also to 5-FU/FA in metastatic CRC and has shown a similar activity compared to bolus 5-FU/FA but was not approved in the USA in this indication ⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. The combination with oxaliplatin and irinotecan has been studied less extensively than the combinations with capecitabine.

Capecitabine and UFT/FA have also been evaluated in the adjuvant treatment of colon cancer. Capecitabine

has been approved in the adjuvant treatment of stage III colon cancer based on the data of the X-act study showing a slightly better (not significant) disease free survival compared to 5-FU/FA ⁽¹⁸⁾. This opens also perspectives for the evaluation of capecitabine based combinations in the adjuvant treatment of colon cancer; actually the evaluation of capecitabine/oxaliplatin compared to 5-FU/FA and of capecitabine/oxaliplatin/bevacizumab compared to 5-FU/FA/oxaliplatin and 5-FU/FA/oxaliplatin/bevacizumab is ongoing.

In rectal phase 2 studies show also interesting activity of the combinations of capecitabine or capecitabine/oxaliplatin in combination with radiotherapy ⁽¹⁹⁾.

CONCLUSION

It has been demonstrated that the oral fluoropyrimidines are at least as active as IV 5-FU/FA in the treatment of metastatic CRC and in the adjuvant treatment of colon cancer. Capecitabine has also the potential to replace 5-FU/FA in different combination regimens in colorectal cancer and become a backbone in the treatment of colorectal cancer.

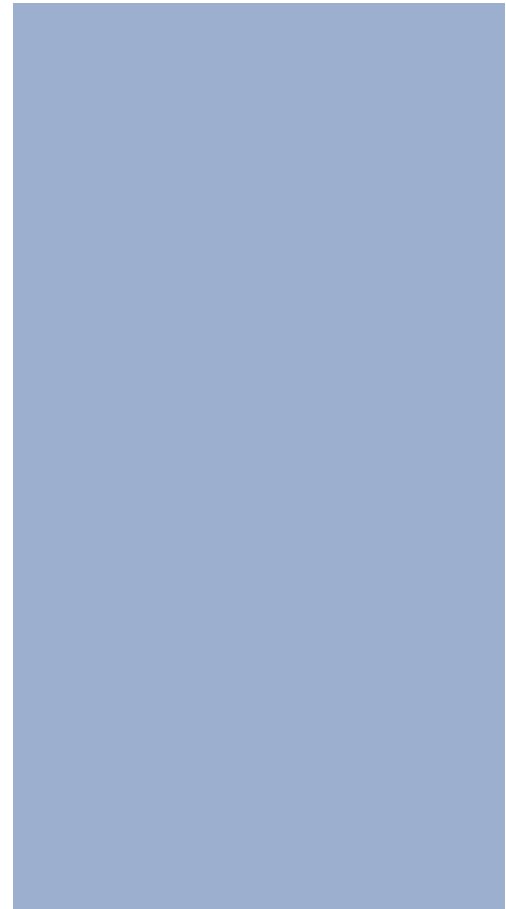
References

1. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097 - 4106.
2. Van Cutsem E, Hoff P, Harper P et al. Oral capecitabine versus intravenous 5-fluorouracil and leucovorin: integrated efficacy data and novel analyses from two large, randomised, phase III trials. *Br J Cancer* 2004; 90: 1190 - 1197.
3. Cassidy J, Twelves C, Van Cutsem E et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favourable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/ leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13: 566 - 575.
4. Cassidy J, Taberero J, Twelves C et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2084 - 2091.
5. Scheithauer W, Komek G, Radere M et al. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of capecitabine plus oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1307 - 1312.
6. Patt Y, Leibmann J, Diamandidis D et al. Capecitabine plus irinotecan (Xeliri) in first-line metastatic colorectal cancer : update on a phase II trial. *Eur J Cancer* 2003; 39: 593 - a272.
7. Tewes M, Schleucher N, Achterherr W et al. Capecitabine and irinotecan as first-line chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: results of an extended phase I study. *Ann Oncol* 2003; 14: 1442 - 1448.
8. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Mariani L et al. Randomized multicenter phase II trial of two different schedules of irinotecan as first-line treatment in metastatic colorectal carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 279 - 287.
9. Borner M, Bernhard J, Dietrich D et al. A randomized phase II trial of capecitabine and two different schedules of irinotecan in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: efficacy, quality-of-life and toxicity. *Ann Oncol* 2005; 16: 282 - 288.
10. Rea D, Nortier J, Ten Bokkel Huinink W et al. A phase I/II and pharmacokinetic study of irinotecan in combination with capecitabine as first-line therapy for advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 1123 - 1132.
11. Köhne C, De Greve J, Bokemeyer C et al. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/FA/irinotecan ± celecoxib in first line treatment of metastatic colorectal cancer. Safety results of the prospective multicenter EORTC phase III study EORTC 40015. *Proc ASCO* 2005; 23 (16S), 252s, a3525.
12. Punt C et al. Report on Cairo study. *Eur J Cancer* 2005: abstract ECCO meeting.



13. Arkenau H, Schmoll H, Kubicka S et al. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the safety and efficacy analysis. Proc ASCO 2005; 23 (16S), 247s, a3507.
14. Sastre J, Massuti B, Tabernero J et al. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD group comparing capecitabine and oxaliplatin (CapeOx) vs. oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer. Proc ASCO 2005; 23 (16S), 252s, a3524.
15. Van Cutsem E, Verslype C, Tejpar S. Oral capecitabine: bridging the atlantic divide in colon cancer treatment. Sem Oncol 2005; 32: 43 - 51.
16. Douillard JY, Hoff P, Skillings J et al. Multicenter phase III study of uracil/tegafur and oral leucovorin versus fluorouracil and leucovorin in aietns with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3605 - 3616.
17. Carmichael J, Popiela T, Radstone D et al. Randomized comparative study of tegafur/uracil and oral leucovorin versus parenteral fluorouracil and leucovorin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2002; 20: 3617 - 3627.
18. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 90: 1190 - 1197.
19. Rodel C, Grabenbauer G, Papodopoulos T et al. Phase I/II trial of capecitabine, oxaliplatin, and radiation for rectal cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 3098 - 3104.

notes







J.M. Tabernero
E. Casado, J. Ramos, T. Macarulla, C. Valverde
Medical Oncology Service
Vall d'Hebron University Hospital
Barcelona. SPAIN

Treatments directed to the epidermal growth factor receptor (EGFR) in colorectal cancer

Introduction

Colorectal cancer (CRC) is a leading cause of cancer morbidity and mortality. Recent advances in the field of oncology have resulted in increased survival of patients with advanced colorectal cancer (ACRC). However, 40% of patients who undergo systemic chemotherapy for advanced cancers still do not achieve shrinkage of their tumours. Therefore, new strategies are warranted in order to improve these results. Much of the basic cancer research during the era of molecular biology has focused on the dissection of molecular pathways resulting in tumour growth and progression. The rationale for this approach is that it allows the identification of pathways that might be disrupted with new biological targeted therapies. Among all the biological agents that are being evaluated

in cancer treatment, two different strategies are in advanced development in the treatment of CRC and have already shown unequivocal evidence of efficacy. Large phase II and III clinical trials are evaluating the role of Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) pathway inhibitors and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) pathway inhibitors, both in advanced disease and in the adjuvant setting. This presentation will focus on the EGFR inhibitors.

1. Rationale

The Epidermal Growth Factor (EGF) was identified in 1962, and was purified and characterized by Stanley Cohen in 1980, work for which he later received the Nobel Prize in Physiology and Medicine. The EGFR is a tyrosine kinase receptor

that belongs to the ErbB family and is abnormally expressed and activated in cancer cells in many tumour types including CRC. Following stimulation by its natural ligands, the EGFR initiates signal transduction cascades which promote cell division, migration and angiogenesis, and inhibit apoptosis. Therefore, there is a clear rationale for the development of agents capable of blocking the activity of EGFR. In 1983 and 1984, John Mendelsohn and colleagues created a murine monoclonal antibody (MAb), M225, which could block the proliferation of tumour cells both in vitro and in xenograft models. These observations were confirmed with other anti-EGFR monoclonal antibodies (MAbs) and led to the development of C225 or Cetuximab (Erbix®), a human-mouse chimeric MAb,

that was approved in Switzerland in December 2003 and has been recently approved by the FDA in US for the treatment of refractory ACRC ⁽¹⁾. There is clear evidence that EGFR plays an important role in the pathogenesis of CRC. EGFR is widely present in ACRC, its expression ranging from 72% to 82% in the most recent series ⁽²⁻⁴⁾. Moreover, EGFR expression appears to be associated with poor survival and increased risk of invasion/metastasis ⁽⁵⁾. There are several potential strategies to target the EGFR. However, MAb and the low-molecular weight tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are the most advanced in clinical development. The MABs bind to the extracellular domain of the receptor and compete with the natural ligands (TGF- α and EGF) binding to the receptor, therefore blocking activation of the receptor. On the contrary, the TKIs compete with ATP binding to the tyrosine kinase portion of the endodomain of the receptor and, thereby, abrogate the receptor's catalytic activity. Both strategies appear to be equally effective at blocking the downstream receptor-dependant signalling pathways, including the MAPK, the PI3K/Akt pathways.

2. Clinical development of anti-EGFR monoclonal antibodies

2.1. CETUXIMAB

Among all the available anti-EGFR MABs, cetuximab or C225 (Erbix[®]) is the one furthest ahead in clinical development. In fact, cetuximab has been approved worldwide for the treatment of ACRC. Cetuximab is a human-mouse chimeric IgG1 MAB with a high affinity for the EGFR (Kd = 0.39 nM) and a long half-life. Cetuximab inhibits the growth of CRC cell lines both in vitro and in vivo ⁽⁶⁻⁸⁾. Moreover, it has been demonstrated that cetuximab enhances the antitumour effect of topotecan and irinotecan of CRC cell lines in vitro and in mice xenograft models ^(9,10). These encouraging preclinical studies prompted the evaluation of cetuximab in the clinical setting. In the initial phase I studies, cetuximab showed promising activity and the recommended schedule was established with an initial dose of 400 mg/m² on week 1, followed by subsequent doses of 250 mg/m² weekly ⁽¹¹⁾. Cetuximab was well tolerated, lacking the haematological toxicity associated with many conventional anticancer agents and did not exacerbate the toxicity of co-administered agents. Most patients developed an acne-like rash, and the severity of the rash has been shown to

correlate with tumour response rate and survival in some studies. The activity seen in early trials of cetuximab in patients with heavily pre-treated EGFR-expressing ACRC led to an extensive phase II and III program in patients with CRC. A phase II study in 120 patients with metastatic, irinotecan-treated tumours was presented at ASCO 2001 by Saltz et al. Cetuximab was administered at the recommended schedule for 6 weeks given in combination with ≤ 125 mg/m² irinotecan on weeks 1 to 4 or ≤ 350 mg/m² once every three weeks. A response rate of 19% and a disease control rate of 46% were initially reported ⁽³⁾. A subsequent small phase II study also presented by Saltz et al at ASCO 2002 showed that single agent cetuximab was active in 57 patients with irinotecan-refractory ACRC with a response rate of 11% and a disease control rate of 46% ⁽¹²⁾. The next step was to administer cetuximab in combination with 5-fluorouracil (5FU), leucovorin (LV) and irinotecan in the first-line setting. Three different small phase I/II studies reported preliminary but highly encouraging results with a response rate between 48% and 74%, and a disease control rate between 90% and 95% ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Additionally, the combination of cetuximab and the oxaliplatin/5FU/LV based chemotherapy schedule FOLFOX-4 is currently being

evaluated in the first line setting. The preliminary results of a phase II study with the combination of cetuximab and FOLFOLX-4 in patients with ACRC in the first-line setting demonstrate an impressive response rate of 81%, the highest ever published in this setting, with a median time to progression of 12.3 months (16).

Preclinical in vivo studies demonstrated that the combination of cetuximab and irinotecan was superior to cetuximab alone in mice xenografts bearing human CRC refractory to irinotecan (10). The two clinical studies presented by Saltz et al in patients refractory to irinotecan-based chemotherapy suggested a higher response rate with a similar disease control rate in patients treated with the combination of cetuximab and irinotecan when compared to cetuximab alone. In order to elucidate which was the most active treatment, Merck KgaA conducted in Europe a well-designed randomised phase II study (BOND) in patients with ACRC that had progressed on an irinotecan-based chemotherapy (4). In the BOND trial 576 patients were screened and 470 showed EGFR-expression (82%). A total of 329 patients were randomised 2:1 to receive

either arm A with cetuximab (400 mg/m² first infusion followed by 250 mg/m² weekly) plus irinotecan at the same dose and schedule on which they had been progressing, or Arm B with cetuximab as a single agent. In this study more than 60% of the patients had previously received all available standard treatment for ACRC, including oxaliplatin and 5FU/LV. More than 80% of the patients received the investigational treatment at least as a third-line treatment. The BOND trial confirmed that cetuximab did not increase the side effects of the given chemotherapy. The results of this study have clearly demonstrated a significant superiority of the combination cetuximab/irinotecan compared to cetuximab as a single agent in terms of response rate (23% versus 11%), disease control rate (56% versus 32%) and median time to progression (4.1 m versus 1.5 m). There was a clear trend favouring the combination arm in median overall survival (8.6 m versus 6.9 m), but this difference did not reach statistical significance, probably because the study was underpowered for this endpoint, which was a secondary objective in its design, and because cross-over was accepted. Incidentally, 54 out of 111

patients receiving the monotherapy arm were switched to receive the combined treatment when they failed to treatment with cetuximab as a single agent. In this group of patients, a response rate of 2% and a disease control rate of 41% were observed. Interestingly, both response and survival were higher in patients who presented skin rash, but there was no correlation between the percentage of EGFR-expressing cells or staining intensity and outcome. All these data clearly indicate that cetuximab is able to overcome irinotecan resistance in patients with ACRC and the survival benefit is outstanding for this heavily pre-treated population for whom life expectancy is short. The activity of cetuximab against EGFR-expressing CRC supports the development of well-designed phase III studies that might demonstrate the superiority of cetuximab when combined with standard chemotherapy in the first-line or in the adjuvant setting.

2.2. OTHER ANTI-EGFR MONOCLONAL ANTIBODIES

Other anti-EGFR MABs that have a similar mechanism of action to cetuximab are in clinical development. Matuzumab (EMD72000), is a humanized IgG1 MAB with

high affinity ($K_d = 0.01$ nM) currently in phase I and II development. This MAb has a prolonged half-life that may allow for a less frequent administration schedule. In an ongoing trial, preliminary pharmacokinetic, pharmacodynamic and efficacy data indicate that a more convenient every 2 or every 3 weeks schedule with matuzumab is feasible (17). The limited efficacy information from the phase I studies show a similar efficacy than cetuximab in patients with refractory ACRC (17,18). Panitumumab (ABX-EGF) is a fully human IgG2 MAb with high affinity for the EGFR ($K_d = 50$ pM). In a phase I/II study of panitumumab in patients with ACRC, a response rate of 10% was observed (19).

3. Anti-EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors

There are a large number of TKIs directed to the EGFR family in clinical development. So far, three TKIs have been specifically evaluated in ACRC: ZD1839 or gefitinib (Iressa®) and OSI-774 or erlotinib (Tarceva®), both reversible EGFR-specific TKIs, and EKB-569, an EGFR-specific and irreversible TKI. In the initial phase I studies with these compounds as single agents no formal responses were observed

although there were some signs of activity in patients with ACRC. To summarise the phase II studies with EGFR TKIs as single agents in ACRC, no objective responses have been observed so far, although there are clear signs of activity in this refractory population (20-22). There are a large number of preclinical studies in different tumour cell lines that have demonstrated synergistic activity when TKIs are combined with cytotoxic drugs. In view of these studies, TKIs have been evaluated in combination with standard chemotherapy schedules in patients with ACRC. In a phase I/II study, the combination of the oxaliplatin-based chemotherapy FOLFOX-4 with gefitinib achieved a response rate of 23% in those patients with refractory tumours and an impressive 73% in patients treated in the first line setting (23). Similarly, erlotinib in combination with FOLFOX-4 has been evaluated in a phase I/II study in patients with refractory ACRC with a response rate of 23% and disease control rate of 73% (24). Finally, EKB-569 has been evaluated in combination with the irinotecan-based chemotherapy FOLFIRI and the oxaliplatin-based chemotherapy FOLFOX4 in two phase I studies in patients with ACRC in the first line setting (25,26). The preliminary results

of these studies yielded a response rate and a disease control rate of 49% and 83% for the FOLFIRI study and 36% and 91% for the FOLFOX4 study, respectively. In summary, the response and disease control rates observed in these limited phase I/II combination studies, both in the first-line setting and in the refractory population, are encouraging when compared to the results obtained with standard chemotherapy in the same population, although randomised phase III studies are needed in order to reach definitive conclusions.

4. Challenges with the anti-EGFR therapies in colorectal cancer

The area of research continues to expand and a number of issues are of particular interest for the future development of the anti-EGFR therapies in CRC. Firstly, it is not known what level of EGFR expression is required to obtain clinical benefit. While a relationship appears to exist between the levels of the erbB-2 receptor and response to trastuzumab (Herceptin®), no clear association has emerged between the levels of EGFR and response to cetuximab. Furthermore, we do not know at this time point whether

patients with tumours that do not express EGFR by immunohistochemistry have any chance to respond to cetuximab or other EGFR-directed therapies. Secondly, it remains to be established which patients will show the greatest response to these therapies. There is a clear need to identify predictor factors of response (e.g. gene and proteomic profile) in order to select the patients who have a fair chance to respond to EGFR inhibitors. Thirdly, studies that explore longer intervals of administration of cetuximab are needed in order to deliver schedules that are more convenient in terms of quality of life and compatible with standard chemotherapy regimens used in CRC. Fourthly, as the degree of skin rash clearly correlates with efficacy and survival in most of the studies with cetuximab, there is a need to clarify if higher doses of cetuximab could increase the incidence of moderate rash and whether this would translate into higher efficacy.

CONCLUSIONS

Phase II/III studies with cetuximab have produced promising clinical results in ACRC. Given the efficacy demonstrated by the combination of cetuximab and irinotecan in the BOND study there is little doubt that cetuximab is one of the most active drugs in the treatment of ACRC. The next step in clinical research is to translate the approval in the irinotecan-refractory population to a more optimal less refractory advanced setting or even in the adjuvant setting.

The questions that are being or need to be addressed with these EGFR-targeted therapies in future trials are: a) Which combined modality regimens show the largest benefits in terms of improving the outcome of patients?, b) What timing and sequence of the combination treatments will provide the greatest therapeutic gain?, and c) Which is the population that may best benefit from these compounds? As this information becomes available over the next decade, there should be a gradual introduction of cetuximab into routine clinical practice with a continuous improvement in ACRC patient's survival.

References

1. Mendelsohn J. Targeting the epidermal growth factor receptor for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2002;20:15-13S.
2. Goldstein NS, Armin M. Epidermal growth factor receptor immunohistochemical reactivity in patients with American Joint Committee on Cancer Stage IV colon adenocarcinoma: implications for a standardized scoring system. *Cancer* 2001;92:1331-1346.
3. Saltz L, Rubin M, Hochster H, et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11 refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:Abstract 7, updated information presented at meeting.
4. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
5. Hemming AW, Davis NL, Kluftinger A et al. Prognostic markers of colorectal cancer: an evaluation of DNA content, epidermal growth factor receptor, and Ki-67. *J Surg Oncol* 1992;51:147-152.
6. Wu X, Rubin M, Fan Z et al. Involvement of p27KIP1 in G1 arrest mediated by an anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody. *Oncogene* 1996;12:1397-1403.

7. Mendelsohn J. Blockade of receptors for growth factors: An anti-cancer therapy. *Clin Cancer Res* 2000;6:747-753.
8. Liu B, Fang M, Schmidt M et al. Induction of apoptosis and activation of the caspase cascade by anti-EGF receptor monoclonal antibodies in DiFi human colon cancer cell lines do not involve the c-jun N-terminal kinase activity. *Br J Cancer* 2000;82:1991-1999.
9. Ciardiello F, Bianco R, Damiano V et al. Antitumor activity of sequential treatment with topotecan and anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody C225. *Clin Cancer Res* 1999;5:909-916.
10. Prewett M, Hooper AT, Bassi R, et al. Enhanced Antitumor Activity of Anti-epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody IMC-C225 in Combination with Irinotecan (CPT-11) against Human Colorectal Tumor Xenografts. *Cancer Res* 2002;8:994-1003.
11. Baselga J, Pfister D, Cooper MR, et al. Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin. *J Clin Oncol* 2000;18:904-914.
12. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.
13. Lutz MP, Schöffski P, Folprecht G, et al. A phase I/II study of cetuximab (C225) plus irinotecan (CPT-11) and 24h infusional 5FU/folinic acid (FA) in the treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC) expressing the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Ann Oncol* 2002; 13 Suppl 5:73.
14. Rosenberg AH, Loehrer PJ, Needle MN, et al. Erbitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leucovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:Abstract 536, updated data presented at meeting.
15. Rougier P, Raoul JL, Van Laethem J-L et al. Cetuximab+FOLFIRI as first-line treatment for metastatic colorectal CA. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:248(A3513).
16. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Van Cutsem E et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer (CRC). Preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005;24:254s(A3535).
17. Tabernero J, Rojo F, Jimenez E et al. A Phase I PK and Serial Tumor and Skin Pharmacodynamic (PD) Study Of Weekly (Q1w), Every 2-Week (Q2w) Or Every 3-Week (Q3w) 1-Hour (H) Infusion EMD72000, A Humanized Monoclonal Anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Antibody, In Patients (Pt) With Advanced Tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:192(A770).
18. Vanhoef U, Tewes M, Rojo F, et al. Phase I Study of the Humanized Antiepidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibody EMD72000 in Patients With Advanced Solid Tumors That Express the Epidermal Growth Factor Receptor. *J Clin Oncol* 2004; 22:175-184.
19. Hecht JR, Patnaik A, Malik I et al. ABX-EGF monotherapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): An updated analysis. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:247s(A3511).
20. Mackenzie MJ, Hirte HW, Glenwood G et al. A phase II trial of ZD1839 (Iressa) 750 mg per day, an oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, in patients with metastatic colorectal cancer. *Invest New Drugs*. 2005;23(2):165-70.
21. Rothenberg ML, Lafleur B, Washington MK et al. Changes in epidermal growth factor receptor signalling in serum and tumor biopsies obtained from patients with progressive metastatic colorectal cancer (MCRC) treated with gefitinib (ZD1839): An Eastern Cooperative Oncology Group study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:195(A3000).



notes

22. Oza AM, Townsley CA, Siu LL et al. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003;22:196(A785).
23. Fisher GA, Kuo T, Cho CD et al. A phase II study of gefitinib in combination with FOLFOX-4 (IFOX) in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:248s (A3512).
24. Hanauske AR, Diaz-Rubio E, Cassidy J et al. Erlotinib HCl in combination with FOLFOX-4 in patients with advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol ASCO* 2003;22:197(A789).
25. Casado E, Folprecht G, Paz-Ares L et al. A phase 1/2A pharmacokinetic (PK) and serial skin and tumor pharmacodynamic (PD) study of the EGFR irreversible tyrosine kinase inhibitor EKB-569 in combination with 5-fluorouracil (5FU), leucovorin (LV) and irinotecan (CPT-11) (FOLFIRI regimen) in patients with advanced colorectal cancer (ACC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:255s(A3543).
26. Tejpar S, Van Cutsem E, Gamelin E et al. A phase 1/2A study of EKB-569, an irreversible inhibitor of epidermal growth factor receptor, in combination with 5-fluorouracil, Leucovorin and oxaliplatin (FOLFOX-4) in patients with advanced colorectal cancer (CRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:264s(A3579).





Antiangiogenic therapy for colorectal cancer

Angiogenesis, the process by which new blood vessels are formed from pre-existing vessels, is essential for growth and progression of solid tumours. A number of growth factors regulate angiogenesis but VEGF is the most important. Activation of the VEGF pathway triggers a range of signalling processes, stimulating vascular endothelial cell growth, migration, survival and permeability. VEGF is expressed by most human cancers and its expression often correlates with tumour progression and poor prognosis. In contrast, VEGF plays a limited role in physiological angiogenesis, making it an ideal target for therapeutic agents designed to inhibit tumour angiogenesis. Disruption of VEGF signalling can occur via

inhibition of the VEGF ligand or receptors, and preclinical models have shown that VEGF and VEGF receptors are viable targets for anti-angiogenic agents.

Many anti-VEGF/VEGF receptor agents are in development for the treatment of various cancers. Combining these agents with chemotherapy regimens results in enhanced antitumour activity, possibly due to normalisation of the existing tumour vasculature or increased endothelial/ tumour cell apoptosis. Only two such agents have been evaluated in phase III clinical trials. Bevacizumab (Avastin®), an anti-VEGF monoclonal antibody, has been investigated in combination with the most commonly used

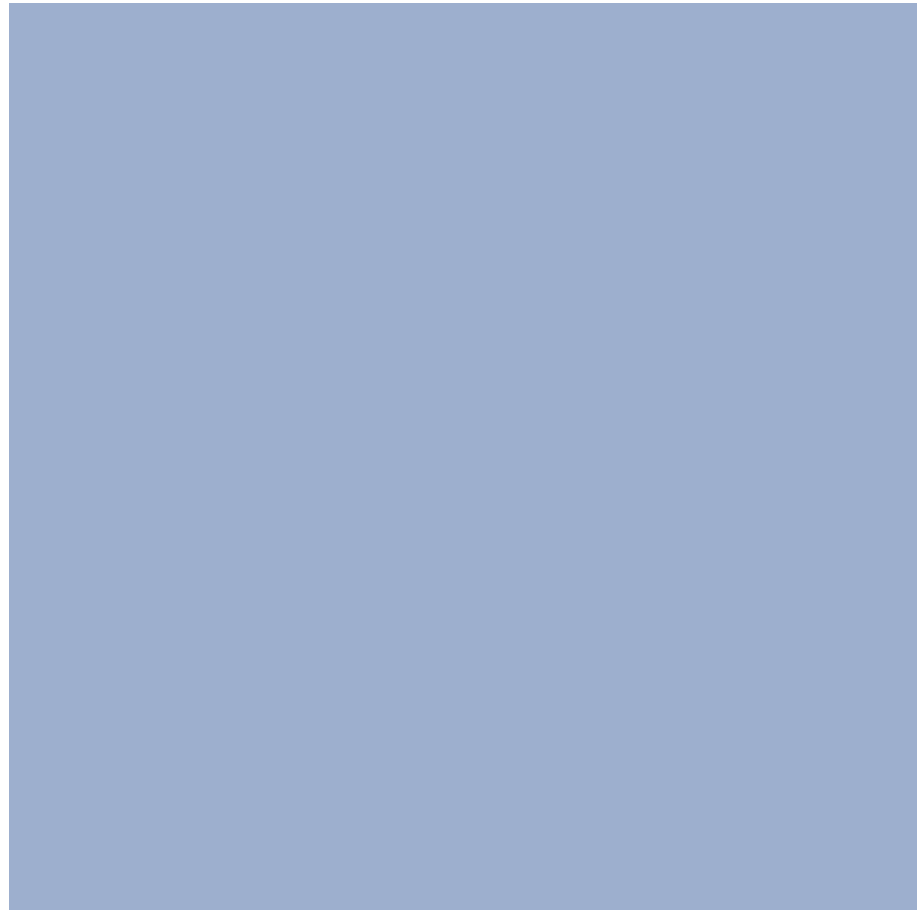
Eduardo Diaz-Rubio
Hospital Universitario Clínico San Carlos
Madrid. SPAIN

chemotherapy regimens for the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC). Phase III trial data show that bevacizumab and concomitant chemotherapy significantly improve patient outcomes in the first- and second-line settings. Bevacizumab is the only anti-angiogenic agent approved for the treatment of mCRC. PTK787 (Vatalanib), a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, is the only other agent with phase III data in mCRC. The CONFIRM-1 trial showed that PTK787 in combination with FOLFOX4 produced a small increase in progression-free survival that were neither clinically or statistically significant. Anti-VEGF/VEGF receptor agents are generally well tolerated and do not increase the

notes

incidence of chemotherapy-related toxicities. However, they are associated with 'class effect' adverse events, including hypertension and thromboembolism. Additionally, drug specific adverse events may be observed, such as gastrointestinal perforation with bevacizumab and neurological effects with PTK787.

The ongoing development of anti-VEGF/VEGF receptor agents is expected to improve the management of mCRC. Trial data from studies using bevacizumab in the adjuvant setting and first line in combination with FOLFOX and XELOX is keenly awaited. It will also be interesting to evaluate the overall survival data from CONFIRM-1, as well as the second line CONFIRM-2 trial, to clarify the role of PTK787 in CRC.





Evaluation of the older patient with cancer of the large bowel

L. Balducci

H. Lee Moffitt Cancer Center
& Research Institute
Florida, USA

The majority of cancers of the large bowel occur in persons aged 70 and older. Aging is associated with reduced functional reserve of multiple organ systems, increased prevalence of comorbidity, declining social support and economic resources. These factors conspire in reducing a person's life expectancy and tolerance of stress, including tolerance of cytotoxic chemotherapy.

The management of the older person with cancer involves the following questions:

- Is the patient going to die of cancer or with cancer?
- Is the patient going to suffer the consequences of cancer during his/her life time?
- Is the patient able to tolerate the treatment of cancer.

As age is highly individualized, so is the answer to the questions. Chronologic age is a poor marker of life-expectancy and treatment tolerance and at most may be considered as a threshold beyond which these questions should be asked.

The traditional way to address these questions has been a comprehensive geriatric assessment (CGA) that takes into account function, as activities of daily living (ADL) and Instrumental Activities of Daily Living (IADLs), comorbidity assessed by comorbidity scales, presence of geriatric syndromes (dementia, depression, delirium, falls, spontaneous bone fractures, failure to thrive, neglect and abuse), nutrition, pharmacy and social support. The CGA has allowed to unearth conditions that were unsuspected and that might have interfered with cancer treatment, to estimate life—expectancy

and treatment tolerance and to institute a common language in the classification of older individuals. The CGA is time consuming and is not very sensitive to the changes related to healthy older individuals, including those who are candidate for adjuvant chemotherapy of cancer. The widely accepted evaluation of these persons is the Cardiovascular health Study assessment. Based on five simple parameters (weight loss, lack of energy, decreased grip strength, slow walk, and reduced activity), individuals 65 and older are subdivided into three groups: non-frail (no abnormalities); pre-frail (one or two abnormalities) and frail (three or more abnormalities). These three groups have different life-expectancy and risk of hospitalization and functional decline. The CHS assessment should probably be used to screen individuals as candidates for cancer chemotherapy.

Another promising form of assessment of older individuals includes the biochemical assessment. As age may be considered a form of chronic inflammation, increased concentrations of inflammation markers, such as Interleukin 6 (Il6) and D-dimer are indicative of increased risk of mortality and functional decline in home-dwelling individuals.

Finally, it is important to remember that some pharmacologic changes occur in all older individuals irrespective of their function. This include reduced glomerular filtration rate (GFR), reduced hemopoietic and cardiac reserves, and increased risk of mucositis.

The treatment of older cancer patients with chemotherapy is safe and effective if:

- Patients are properly selected in terms of life-expectancy and functional reserve
- Initial doses of chemotherapy are adjusted to the GFR
- Myelopoietic growth factors are used prophylactically for moderately toxic chemotherapy
- Hemoglobin is kept around 12 gm/dl
- Mucositis is timely managed

Selected References

Carreca I; Balducci L; Extermann M: Cancer in the Older Person. *Cancer Treat Rev*, 2005, 31, 380-402.

Balducci L: Cancer in the older person, what one needs to know; *Oncology*, 2006, in press.

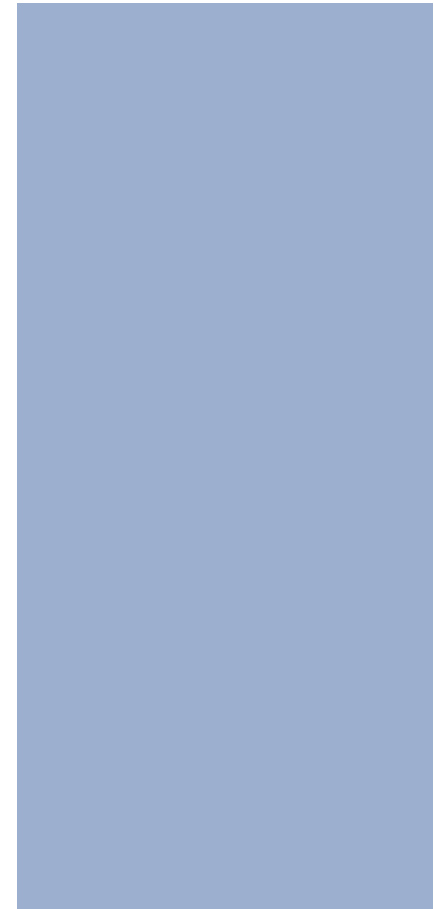
Balducci L; Ershler W: Cancer and Ageing: a nexus at several levels. *Nat Rev Cancer*, 2005, 5, 655-66.

Balducci L; Extermann M: *Biologic Basis of Geriatric Oncology*. Springer, New York, 2005.

Balducci L; Cohen HJ; Engstrom PF et al: Senior Adult Oncology Clinical Practice Guidelines, *J Natl Cancer Cent Netw*, 2005, 572-590.

Balducci L; Lyman GH; Ershler WB; Extermann M: *Comprehensive Geriatric Oncology*, Taylor & Francis, London, 2004.

notes





Cancer in elderly patients with colorectal cancer: age as a prognostic factor

Elderly patients over 74 year old represent 40% of the patients with colorectal cancer (CRC) (Mitry E, et al J. Dis Colon Rectum 2001; 44: 380-7) and it is now accepted that the important ameliorations which have been achieved in the curative and palliative (Midgley R, Lancet 1999; 353:391-399.) treatment of younger patients may be extrapolated to older patients when they are in excellent conditions. Progress made these last 30 years have resulted in a higher resection rate and a better survival in a population of CRC (C Faivre et al GUT 2001) and are explained by an earlier diagnosis, a safer surgery and a more systematically administration of adjuvant treatments.

- Concerning the benefit of adjuvant chemotherapy most of the trials have concerned a population of patients aged between 18 and 75 years and one metanalysis has suggested that older patients may have the same benefit than younger patients (Sargent D et al N Eng J Med 2001). Recently the demonstration that an adjuvant chemotherapy with a FOLFOX 4 regimen after resection of stage III colon cancer (Andre T et al. N Engl J Med 2004) and that in high risk patients with rectal cancer preoperative chemoradiotherapy (Sauer R et al. N Engl J Med 2004 ; 351:1731) improve the survival raise the question of the validity of these conclusions for elderly patients who fit with these active treatments.
- Concerning the efficacy of palliative chemotherapy for patients having non resectable metastases we know that new and active systemic chemotherapy regimens prolonge survival, improve symptoms and preserve quality of life using combinations of 5FU folinic acid (FUFA) or oral 5FU and topoisomerase I inhibitors (irinotecan) or diaminocyclohexan (DACH) platin-derivates (oxaliplatine) with 5FU (Douillard lancet 2002, de Gramont JCO 2002 and Grothey ASCO 2002) and even more if new targeted therapies may be combined with active chemotherapy (Hurwitz et al, N Engl J Med 2004; Cunningham D et al, N Engl J Med 2004) and there are indirect evidence that some elderly patients may benefit from these active treatments.

Philippe Rougier
Emmanuel Mitry

Dpnt. Hepato Gastroenterology and
Digestive Oncology, Hôpital Ambroise Pare
Boulogne. FRANCE

The question of age as prognostic factors is then a valid question but must be considered that elderly patients is a very heterogeneous group of patients related to specific problems of elderly like: a decrease in cognitive abilities making them less conscious of their disease severity and less motivated to be treated, a higher solitude related to the lost many relatives and friends making often them less demanding of life prolongation, a decrease in socio-economic capabilities, a decline in their functional status, a decline in organ functions and the existence of additional diseases (comorbidities) making elderly patients more at risk of toxicity with anti cancer drugs (Exterman M. *Hematol Oncol Clin North Am* 2000; 14:63-77; Balducci L. *Oncol Hemato* 2001; 37: 137-45.).

In fact at least 3 different categories of elderly patients over 70 years old have to be considered:

- The elderly patients in good performance status, without comorbidities and with normal renal, liver, cardiac and haematological function (group 1: "optimal" elderly). For them chemotherapy and anticancer treatment have to be discussed because we have evidence of benefit from these treatments.

- The the elderly patients still in good performance status and autonomous, but with 1 to 3 comorbidities and with some impairments of their renal, liver, cardiac or haematological function (group 2: "valid" elderly). They may be ameliorated by anticancer treatment but may require specific adaptations and precautions.
- The elderly patients in poor performance status, not autonomous, with more than 3 comorbidities, with geriatric syndrome (incontinence, denutrition, frequent falls, confusion or demencia) and often with renal, liver, cardiac or haematological function impairment, or patients over 85 years old (group 1: "frail" elderly). They are poor candidates for active anticancer treatments and must benefit of adapted symptomatic treatments.

We will discuss age as prognostic factors considering only the groupe 1 "optimal" elderly patients. For these patients over 70 years, who are still active and have no severe comorbidities... and represent probably about 30 to 50% of this population it is now said that they have no reasons not to be treated according the standard recommendations because their life expectancy is long (for instance at 80 years they still have a mean life expectancy of 7 years for men and 9 years

for women) (Manton KG. *N Engl J Med* 1995; 333:1232-1235) and many reports, from occidental countries, have reported that elderly patients were undertreated probably more for sociological and doctors' philosophical reasons than for physiological reasons (Fentiman IS. *Lancet* 1990; 335:1020-1022; de Rijke JM. *Ann Oncol* 1996; 7:677-685; Jessup JM. *Cancer* 1996; 78:918-926.), this may explain their under-representation or exclusion in clinical trials (Köhne CH. *Ann Oncol* 2001; 12: 435-42.).

Only few studies have looked at the prognostic factors in older patients in good conditions treated by chemotherapy for colorectal cancer, and it has been suggested that they were not very different from younger patients.

- The value of adjuvant chemotherapy in elderly patients in stage II or III colon cancer has never been evaluated prospectively however a meta-analysis (Sargent D et al *N Engl J Med* 2001) of seven studies including 3,351 patients has reported that the benefit of 5FU based adjuvant treatment was consistent across all age-groups; but there was a trend toward a reduced benefit for the elderly over 70 year and death without cancer was more frequent (13% over 70) in the elderly in

than in younger patients (2% under 50) the conclusion was: "among the patients entered in these trials, elderly patients benefit from 5-FU based adjuvant therapy without a significant increase in toxicity compared to their younger counterparts". Thus elderly patients should receive adjuvant treatment after resection of a high risk colon or rectal cancer in absence of counterindications. It is not established that these conclusions may be extended to the FOLFOX4 regimen which is presently the standard for stage III colon cancer.

- The value of chemotherapy for patients with metastatic disease has been demonstrated in only one randomized trial which has compared 5FU based chemotherapy versus supportive care (SC) in elderly patients (163 patients of median age 75; range :70 to 85 years) and reported a 2 months prolongation of the median survival in the chemotherapy arm (7.5 months vs 5.5 months), with a good clinical tolerance, but it has only been reported in abstract form (Beretta G. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16:259a.).

Other studies are retrospective studies and also in favor of the use of chemotherapy in elderly however they must be considered according to the protocols used.

- For 5FU, with or without folinic acid and for oral prodrug 4 analysis have compared its efficacy in elderly (over 70) and in younger patients and demonstrated no differences in response rates (Monfardini S. Cancer 1995; 76:333-338; Stein BN. Cancer 1995; 75:11-17; Chiara S. Cancer Chemother Pharmacol 1998; 42:336-340; Popescu RA. J Clin Oncol 1999; 17:2412-2418;) and in 3 out of them on overall survival (18,19, 20); only in a UK study (Popescu RA. J Clin Oncol 1999; 17:2412-2418) comparing the results of various Fluorouracil-containing regimens or raltitrexed there was no significant difference in failure free survival (164 vs 168 days) but a shorter median survival in the elderly group (292 days versus 350 days, p=0.04) with more deaths not related to cancer. Two phase II trials tested chemotherapy efficacy specifically in elderly patients with the LV5FU2 regimen (Mabro M. Rev Med Interne 1999; 20: 863-8; Mattioli R. Anticancer research 2001; 21: 489-92.) and found no difference with the results

observed in younger patients. In one phase II UFT have demonstrated an equal efficacy compared to 5-FU-folinic acid bolus regimen and a lower toxicity (Diaz-Rubio E. Oncology (Huntingt) 1999; 13:35-40.). Capecitabine is as effective and less toxic than a 5-FU-folinic acid bolus regimen and was well tolerated by fit elderly patients. However informations on dosing for elderly patients with impaired organ functions are not available (Köhne CH. Ann Oncol 2001 ; 12: 435-42.).

For topoisomerase I-inhibitor, the CPT-11 (Köhne CH. Ann Oncol 2001 ; 12: 435-42.) is active in first and second line treatment of metastatic CRC. Pharmacokinetic studies have demonstrated equivalent drug pharmacological parameters for patients below or above 75 years of age, however little is known on its toxicity in elderly patients as no patients over 75 years age have been treated within the reported trials. It has been reported that an equal efficacy and comparable toxicity was observed in younger (< 65 years) and older patients (> 65 years) when CPT-11 was used as a single agent in one study (Rougier P et al ASCO 2003; 22: 1072) and twice more Grade 3/4 diarrhoea compared with younger patients (38.6% vs. 18.8%; P < 0.008) in another (Mistry et al, Ann

Oncol 2004). In these studies age was not a prognostic factor in multivariate analysis and did not influence response rates and survival. However in patients over the age of 60 a reduction of the dose of CPT-11 from 350 mg/m² to 300 mg/m² in the three-weekly schedule or from 125 mg/m² to 100 mg/m² in the weekly schedule is often advised for the first cycle with secondary increase in case of good tolerance without clear demonstration and more data on the use of CPT-11 in elderly patients are needed (Pazdur R. Proc Am Soc Clin Oncol 1997; 16:260a.); presently a prospective randomized phase III trial evaluate prospectively the benefit of the FOLFIRI regimen compared to LV5FU2 in elderly patients (FFCD 2001-02).

- For the diaminocyclohexaneplatinum (DACH) oxaliplatin its activity in combination with 5-FU has been demonstrated in metastatic colorectal cancer and response rate of the infusional 5-FU/Leucovorin plus Oxaliplatin regimen (FOLFOX) is not different for elderly patients (65-75 years) compared to younger patients (50% vs. 50%) and the group of elderly patients did not experience increased toxicity except for grade 3/ 4 diarrhoea (18% vs. 8%, p=0.34). In an Italian study the efficacy and the toxicity of an

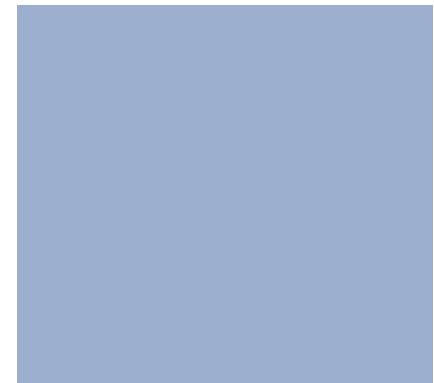
oxaliplatin/5-FU combination in younger as compared to older patients (> 65 years) seemed not different (Berretta M. Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 111b.). Sensitive neurotoxicity and cumulative neurotoxicity may be possibly increased in elderly patients with accompanying diabetes and possible diabetic neuropathy but this has not been documented.

CONCLUSIONS

Improvement in overall survival have been reported these last 20 years and in colon as well as in rectal cancer but elderly patients still have a 10% lower relative 5-year survival rate than younger patients. As elderly patients have been too often excluded from clinical trials the results from clinical trials cannot be extrapolated to elderly patients without caution. Nevertheless, many data demonstrate that age alone is not a prognostic factor for chemotherapy efficacy and is not a reason to withheld them from adjuvant or palliative treatment when they are valid and without severe comorbidities ("optimal group"). Age alone is also not a reason to reduce the dose of 5-FU and many other cytotoxic drugs, but the usual dose reduction schemes have to be followed more strictly for elderly because they are more at risk of severe

complications like sepsis or dehydration in case of uncontrolled toxicity. The performance status is an insufficient mean to estimate the general condition of elderly patients and they need more attention to evaluate their comorbidities, functional, social and mental status as well as their demand for cytotoxic aggressive treatment. Future clinical trials should be open for all elderly patients, taking into account their different physiological profile. However these studies have not considered the serious comorbidities that many elderly patients may present and which preclude any aggressive approach and toxic chemotherapy.

notes





Tratamiento quimioterápico de la enfermedad avanzada en el anciano

DEMOGRAFÍA DE LAS PERSONAS MAYORES EN ESPAÑA

Según el Informe 2004 "Las personas mayores en España"¹, en tan solo 45 años, nuestro país se convertirá en el segundo más envejecido del mundo. En España en el año 2002 y en base a los datos del Instituto Nacional de Estadística, la esperanza de vida al nacer era de 75,7 años para los varones y de 83,1 años para las mujeres. Más importante por su relevancia, es que en el año 2002, una persona que tuviera 65 años tenía una esperanza de vida hasta los 81 años para los varones y hasta los 85 años para las mujeres.

Todo ello implica que el número de personas mayores en España ha experimentado un crecimiento muy importante en donde la población de personas mayores de 65 años ha pasado de un 10% en 1970 a un 17% en el año 2000.

Este proceso de envejecimiento va a continuar incrementando la población anciana de forma notable y además se irá agudizando dando lugar a lo que se ha llamado "envejecimiento del envejecimiento" es decir, el gran aumento que va a experimentar el colectivo de población de 80 y más años (el 6% para el año 2016), cuyo ritmo de crecimiento será muy superior al del grupo de 65 y más años en su conjunto.

ALGUNOS ASPECTOS RELEVANTES EN LOS ANCIANOS DEPENDENCIA

La evidencia disponible muestra que existe una estrecha relación entre dependencia y edad acelerándose notablemente alrededor de los 70 años. El Consejo de Europa definió en 1998 la dependencia como "la necesidad de ayuda o asistencia importante para las actividades de la vida cotidiana"².

Manuel Benavides Orgaz
Silvia Gil Calle, Amadeo Wals Zurita
Hospital Regional Universitario Carlos Haya
Málaga. ESPAÑA

Se consideran como Actividades Básicas de la Vida Diaria (ABVD) a aquellas imprescindibles para poder vivir de forma independiente como las de auto-cuidado y de funcionamiento básico físico y mental. Por su parte, las Actividades Instrumentales de la Vida Diaria (AIVD) son aquellas más complejas y que requieren un mayor nivel de autonomía personal.

Esta medida de la dependencia es probablemente más adecuada o puede complementar al Performance Status o al Karnofsky para valorar el estado funcional de una persona anciana y quizás debería validarse de forma prospectiva en la valoración de los ancianos con cáncer.

INCREMENTO DEL RIESGO DE SUFRIR ENFERMEDADES

La comorbilidad se incrementa con la edad y la incidencia del cáncer también, como así ocurre en el cáncer de colon

donde el pico de incidencia se sitúa entre los 65-70 años. Esto, asociado al progresivo incremento de la esperanza de vida, hace que estos tres aspectos sean claves para explicar la especial relevancia del cáncer en el anciano.

La comorbilidad puede ejercer un efecto pronóstico independiente en la supervivencia de los ancianos con cáncer aunque su impacto puede variar también en función del pronóstico del propio tumor³⁻⁴. Esto quiere decir que cuanto mejor es el pronóstico del tumor, mayor impacto en la supervivencia ejerce la comorbilidad lo que nos introduce al concepto de Riesgos Competitivos de muerte.

En efecto, la mortalidad por otras causas se incrementa con la edad lo que conlleva un aumento del riesgo competitivo de muerte y por tanto una disminución de la supervivencia cuando esta se analiza de forma global pero no, o al menos en menor medida, cuando se refiere a la mortalidad específica por cáncer⁵.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA EN EL ANCIANO

Dada la relevancia del cáncer en el anciano, el Grupo TTD desde hace ya varios años, viene desarrollando una línea de investigación clínica específicamente dirigida a la población anciana. En la

Tabla 1 se reflejan resultados de estudios prospectivos en esta población de los cuales tres han sido llevados a cabo por el TTD.

Hemos dividido los estudios en cuatro apartados: Monoterapia con 5-FU (UFT o Capecitabina), 5-FU (oral o IC) con Oxaliplatino, 5-FU (IC) con CPT-11 y, 5-FU (bolo) con Bevacizumab. Salvo el estudio de Figer y cols que es en un subgrupo de pacientes incluidos dentro de otro estudio, todos los demás son prospectivos y llevados a cabo en pacientes ancianos mayores de 70 años. La principal novedad con respecto al pasado es el carácter prospectivo de los mismos y la aportación de datos específicos sobre los nuevos fármacos en esta población.

En cuanto a la eficacia y como también ocurre en la población más joven, la Tasa de Respuestas de los esquemas de combinación es superior (35% a 59%) a la de los esquemas con 5-FU (oral o bolo) en monoterapia (13% a 24%) y lo mismo ocurre con la Supervivencia Libre de Progresión y la Supervivencia Global (Tabla 1).

Respecto a los fármacos dirigidos a nuevas dianas, llaman la atención los resultados con Bevacizumab del estudio aleatorizado de Kabbinavar y cols en el que no se utiliza ni CPT-11 ni Oxaliplatino en la primera línea. Se trata de una población

en la que el 80% de los pacientes son mayores de 65 años (media de 70 años) y en donde la mediana de la Supervivencia Libre de Progresión es de 9.2 meses en el brazo de tratamiento con Bevacizumab.

Otros estudios como los reflejados en la **Tabla 2**, son actualmente llevados a cabo en el seno del Grupo TTD.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con quimioterapia de pacientes ancianos (≥ 70 años) con cáncer colorectal metastásico es factible y sus resultados, basados en los estudios prospectivos, muestran globalmente datos similares a los obtenidos en las poblaciones más jóvenes.

Sin embargo, esta población de pacientes ancianos incluidos en estos estudios prospectivos es probablemente poco representativa de la población anciana en general al ser menos dependiente y con comorbilidad escasa y/o bien controlada.

En esta población de ancianos más seleccionada, el cáncer, más que la comorbilidad asociada, parece ser el determinante principal de la supervivencia.



TABLA 1. Resultados de estudios recientes en la línea de tratamiento en pacientes ancianos con cáncer colorrectal metastásico

AUTOR (Ref) (Año)	EDAD	DISEÑO	N	TR (%)	MEDIANA (meses)	
					SLP	SG
MONOTERAPIA CON 5-FU						
Abad ⁶ (2000)	≥ 72	UFT	96	18	5.6	13.7
Abad ⁶ (2000)	≥ 72	UFT / AF	92	13	5	11.8
Feliu ⁷ (2005)	≥ 70	Capecitabina	51	24	7	11
5-FU + OXALIPLATINO						
Figer ⁸ (2004)	≥ 75	FOLFOX	37	59	8.5	18
Massacesi ⁹ (2005)	≥ 70	FOLFOX	78	50	8.1	20.1
Rosati ¹⁰ (2005)	≥ 70	UFT/AF/Oxaliplatino	47	51	8	14.1
Salud ¹¹ (2005)	≥ 70	XELOX	50	36	6.9	-
Buzzi ¹² (2005)	≥ 70	XELOX	76	41	8.5	14.4
5-FU + IRINOTECAN						
Sastre ¹³ (2005)	≥ 72	5-FU IC + CPT-11	85	35	8	15.3
5-FU + BEVACIZUMAB						
Kabbinavar ¹⁴ (2005)	70 media	R. Park + Placebo	105	15	5.5	12.9
		R. P + Bevacizumab	104	26	9.2	16.6

TR: Tasa de Respuestas

SLP: Supervivencia Libre de Progresión

SG: Supervivencia Global

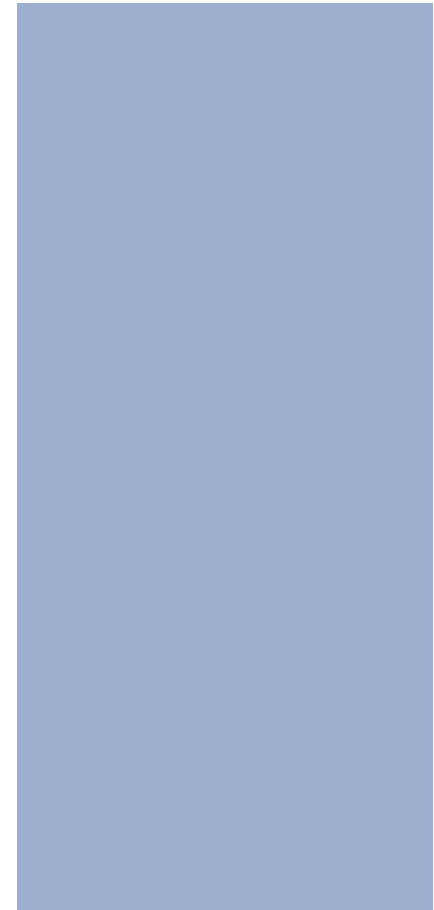
TABLA 2. Fases II en curso llevados a cabo por el Grupo TTD en ancianos ≥ 72

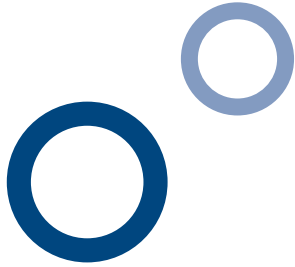
Cetuximab en monoterapia semanal	Cerrado el reclutamiento
Oxaliplatino + 5-FU IC 48h cada dos semanas	En curso

bibliografía

1. Las personas mayores en España. Informe 2004. IMSERSO. Editado por el Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales. Disponible en <http://www.imsersomayores.csic.es/estadisticas/informemayores/informe2004/index.html>.
2. Consejo de Europa (1998): Recomendación nº 98 (9) relativa a la dependencia, adoptada el 18 de septiembre de 1998.
3. W.L. Read y cols. Differential Prognostic Impact of Comorbidity. *J Clin Oncol* 22:3099-3103, 2004.
4. MLG Janssen-Heijnen y cols. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: A population-based approach. *Crit. Rev. In Oncology/ Hematology* 55;231-40, 2005.
5. Colorectal Cancer Collaborative Group. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. *Lancet* 356:968-74, 2000.
6. Abad A y cols. *Rev. Oncología* 2000;2:154 - 8.
7. Feliu J y cols. Capecitabine as first-line treatment for patients older than 70 years with metastatic colorectal cancer: An Oncopaz Cooperative Group Study. *J Clin Oncol* 23; 3104 - 11, 2005.
8. Figier A y cols. 5-fluorouracil, folinic acid and oxaliplatin (FOLFOX) in very old patients with metastatic colorectal cancer. *ASCO* 2004 (#3571).
9. Massacesi C y cols. Bi-fractionated oxaliplatin (l-ohp) plus 5-fluorouracil (5fu) / leucovorin (lv) for elderly patients (pts) with advanced colorectal cancer (crc). *Asco* 2005 (#3619).
10. Rosati y cols. Phase II trial of Oxaliplatin and Tegafur/Uracil and oral Folinic Acid for advanced or metastatic colorectal cancer in elderly patients. *Oncology* 69(2):122-29, 2005.
11. Salud A y cols. XELOX (capecitabine and oxaliplatin) as 1st line treatment for elderly patients (pts) with advanced/ metastatic colorectal cancer (MCRC). *ASCO* 2005 (#3620).
12. Buzzi y cols. Xeloda (XEL) plus oxaliplatin (OX) tailored regimen for the first-line treatment of elderly patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCC). Final results of the Southern Italy Cooperative Oncology Group (SICOG) trial 0108. *ASCO* 2005 (#3582).
13. Sastre J y cols. Irinotecan in Combination With Fluorouracil in a 48-Hour Continuous Infusion As First-Line Chemotherapy for Elderly Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumors Study. *J Clin Oncol* 23; 3545 - 3551, 2005.
14. Kabbinar F y cols. Addition of Bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: Results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 23:16:3697-3705, 2005.

notas





Felipe A. Calvo
Departamento de Oncología
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Madrid. ESPAÑA

Radioterapia en cáncer de páncreas

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es un reto terapéutico formidable en oncología humana. La radioterapia puede contribuir a promover control local tumoral en una neoplasia donde la persistencia de tumor primario o tendencia a recidivar en los márgenes quirúrgicos es un patrón dominante de fracaso terapéutico. La radioterapia externa (con o sin quimioterapia) en cáncer localizado irreseccable consigue medianas de supervivencia modestas (límites entre 6 a 10 meses) con tolerancia aceptable. Los estadios fase I-II con quimio-radioterapia modernos comunican tasas de respuesta objetiva entorno al 30% (16%-45%) y medianas de supervivencia de 10 meses (límites 8-14 meses). La quimio-irradiación preoperatoria con cirugía programada induce una tasa cruda de reseccabilidad del 19% al 64%. La radioterapia como

componente de tratamiento adyuvante es polémica. Los estudios aleatorizados han comunicado resultados contradictorios y el meta-análisis disponible favorece la recomendación de quimioterapia adyuvante en esta categoría de pacientes, y el diseño de ensayos clínicos con quimio-irradiación adyuvante en el caso de márgenes quirúrgicos afectados (R+). La radioterapia intraoperatoria optimiza la precisión y gradiente dosimétrico respecto a la irradiación externa, y es un componente valioso de sobreimpresión radioterápica.

Radioterapia externa \pm 5FU

En la década de los 80 se realizan estudios prospectivos randomizados en pacientes con cáncer localizado irreseccable utilizando radioterapia externa con o sin quimioterapia. Calvo ⁽¹⁾ ha revisado recientemente 5 estudios randomizados,

con un total de 649 pacientes tratados, publicados entre los años 1969 y 1988, con dosis de irradiación en el rango de 35 Gy y 60 Gy, los resultados muestran medianas de supervivencia entre 5 y 10 meses, progresión primaria local de la enfermedad en los límites entre 25% a 58%, y supervivientes a los 2 años entre el 5% y 12%. La administración de 5FU no producía de forma consistente mejoría en los resultados.

Radioterapia intraoperatoria y externa \pm 5FU

La radioterapia intraoperatoria (RIO) con electrones acelerados es una excelente alternativa técnica para escalar la dosis de irradiación en el tumor primitivo pancreático no reseccado. La integración de un componente de irradiación intraoperatorio (10-40 G y dosis única) y radioterapia externa fraccionada

convencional (50 Gy), supone alcanzar en el tumor una dosis integral con un equivalente biológico entre 70 y 120 Gy acumulativo en radioterapia fraccionada convencional. Termuhlen ⁽²⁾ revisa 20 trabajos publicados entre 1981 y 1996 que incluyen la combinación de radioterapia externa y RIO (con o sin 5FU) en 727 pacientes con mediana de supervivencia en el rango de 8 a 16 meses (en 10 estudios superior a 10 meses).

Willett en 2003 ⁽³⁾ comunica por primera vez supervivientes a largo plazo en instituciones occidentales tratados con RIO y radioterapia externa: 8 pacientes de 150 sobrevivieron más de 4 años, todos ellos con diámetros tumorales inferiores a 5 cm (sin resección tumoral; 30% de los pacientes con tumores inferiores a 5 cm de diámetro máximo). Es interesante destacar que el factor tamaño de aplicador (indirectamente se relaciona con el factor de carga tumoral) es discriminador de supervivencia cuando se analizó a la inversa: ninguno de los 11 pacientes tratados con aplicadores de diámetro superior a 9 cm alcanzó los 18 meses de supervivencia. Así mismo, la intensificación radioterápica era evidente en los tejidos normales: 3 de los 8 supervivientes desarrollaron hemorragia gastrointestinal como complicación tardía. Todos los pacientes recibieron una combinación

de radioterapia intraoperatoria (18-20 Gy) y externa (4 preoperatoria, 1 postoperatoria y 3 pre y postoperatoria). Esta comunicación alerta sobre el potencial de la intensificación radioterápica, en este caso con radioterapia intraoperatoria, en el control de forma prolongada de la enfermedad (sólo 2 pacientes están vivos libres de progresión aparente del cáncer de páncreas a 8 y 5 años de seguimiento).

Quimio-radioterapia concomitante radical

En los últimos 3 años (siglo XXI) se han publicado multitud de estudios tipo fase I-II explorando la factibilidad, tolerancia y datos preliminares de eficacia con radio-quimioterapia en cáncer de páncreas irreseccable. Los fármacos radiopotenciadores más empleados han sido Gemcitabina y Paclitaxel. La radioterapia del abdomen superior parece homogénea en sus parámetros técnicos, fraccionamiento de dosis y dosis total, excepto la estimación del volumen de irradiación. Aunque la naturaleza del diseño de estos estudios no permite conclusiones sobre eficacia es interesante resaltar que la tasa de respuestas (incluyendo las bioquímicas menores y radiológicas/estabilizaciones), está en el rango de 16% a 45%. Los manuscritos describen respuestas completas radiológicas e histológicas, excepcionalmente. La toxicidad grado _ es

relevante (30% gastrointestinal). La supervivencia media es muy similar entre estudios, entorno a 10 meses (límites 8-14 meses).

El paclitaxel sincroniza células en fases G2/M, momento más radiosensible del ciclo celular. La experiencia más influyente comunicada por el Radiation Therapy Oncology Group de su estudio en fase I con Paclitaxel que puede ser combinado con 50 Gy en dosis de 50 mgr/m²/semanal por 6 semanas observándose como efectos secundarios dolor abdominal, náusea y anorexia. En el estudio fase II la tasa de respuesta objetiva fue del 33%, identificando un 7% de respuestas radiológicas completas ⁽⁴⁾. La supervivencia media fue de 11.3 meses, ligeramente superior a la descrita con quimioirradiación basada en 5-Fluorouracilo ⁽⁵⁾.

La gemcitabina es un potente radiosensibilizador que inhibe la reparación del daño al DNA inducido por radiación ionizante en términos dosis-dependientes ⁽⁶⁾. La tolerancia radioterápica de los tejidos normales, especialmente la mucosa gástrica y duodenal, son conocidas como estructuras dosis y volumen dependientes con potencialidad de toxicidad grave: recientemente han sido evaluadas de forma prospectiva en estudios fase I ⁽⁷⁾.

En un estudio randomizado comparando gemcitabina versus 5-FU como agentes radiopotenciadores se comprobó superioridad (estadísticamente significativa) de gemcitabina en prolongación de mediana de supervivencia (14.5 vs 7.1 meses) y de tiempo de progresión (6.7 vs 2.7 meses) (8). Este dato favorece la sustitución de 5FU por gemcitabina en enfermedad localmente avanzada, como ya se ha sugerido en enfermedad metastásica. El análisis de otros parámetros característicos de beneficio clínico (control de dolor abdominal, escalas de calidad de vida, etc) también fueron favorables al uso de gemcitabina. Al asociar cisplatino y gemcitabina en programas de quimio-irradiación, los resultados en términos de supervivencia descritos para gemcitabina sola no se han confirmado (9).

Quimio-radioterapia concomitante preoperatorio con cirugía programada

En grupos expertos que han comunicado sus resultados en el siglo XXI la tasa de resecabilidad, en pacientes seleccionados preferentemente por la situación de estado clínico aceptable y evidencia de tumor localizado, se sitúa entorno al 25% (límites 13%-64%). Prácticamente todas las publicaciones describen respuestas

patológicas completas ocasionales con pautas heterogéneas de quimioterapia y radioterapia.

La experiencia institucional de la Clínica Universitaria de Navarra (10) del periodo 1991-1998, comunica 47 pacientes con cáncer de páncreas localizado irreseccable tratados con quimio-irradiación preoperatoria (incluyendo agentes como cisplatino, 5-FU, paclitaxel, docetaxel y gemcitabina). Finalizada la neoadyuvancia 12 (26%) se consideraron resecables, 9 (19%) se resecaron y 2 alcanzaron una respuesta patológica completa. La supervivencia a 3 años fue significativamente superior en el grupo de pacientes resecados 48% (supervivencia media 23 meses) respecto a los no resecados 0 % (supervivencia media 10 meses). Este dato confirma que es posible desarrollar programas institucionales en nuestro medio con abordaje sistemático neoadyuvante y supervivientes a plazo intermedio.

En el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (periodo 1995-2000) el tratamiento neoadyuvante con Tegafur oral, dosis altas, y radioterapia conformacional (50.4 Gy), en pacientes con tumores de pequeñas dimensiones (≥ 4 cm de diámetro), consiguió una tasa de resecabilidad del 60% y dos respuestas patológicas completas. Esta experiencia

confirmó la factibilidad técnica de añadir un componente de RIO en esta estrategia terapéutica. En un análisis de actualización se ha analizado retrospectivamente la experiencia institucional en el periodo 1995-2005, la evolución clínica de los pacientes tratados con duodeno-pancreatectomía exclusiva o duodeno-pancreatectomía, radioterapia intraoperatoria y radioquimioterapia externa. El patrón de progresión loco-regional identifica diferencias sustanciales en la topografía de la recidiva local (1/17 vs 7/22) favorable al tratamiento multinodal con modificación de la supervivencia media (18 vs 9 meses), aunque estas diferencias no alcanzan significación estadística probablemente por el efecto del tamaño muestral.

Radioterapia en el tratamiento adyuvante

La contribución de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de páncreas resecado es polémica. El estudio randomizado europeo ESPAC-1 ha señalado un efecto deletéreo del uso de radioquimioterapia (40 Gy en curso partido de 6 semanas y 5FU) respecto a quimioterapia adyuvante (10% vs 20% supervivencia a 5 años, respectivamente, $p=0.05$). El resultado descrito es contradictorio con la práctica radioterápica de 3 décadas y no existe antecedente

bibliográfico de un efecto estimulante de la progresión tumoral por la administración de irradiación con fraccionamientos obsoletos, muy prolongados en el tiempo y abandonados en la práctica clínica radioterápica moderna .

Recientemente, se ha publicado un meta-análisis de 5 estudios randomizados (875 pacientes y actualización de información de seguimiento en 261 pacientes) evaluando resultados en tratamiento adyuvante. La quimioterapia reduce significativamente el riesgo de muerte (25%). La supervivencia media con y sin quimioterapia fue de 19.0 vs 13.5 meses ($p=0.001$); la supervivencia a 5 años fue del 19% vs 12% respectivamente. La quimio-irradiación no altera la supervivencia media (15.8 vs 15.2 meses), aunque es más eficaz que la quimioterapia en el control de pacientes con márgenes de resección afectados por tumor (33% vs 26%). Se interpretan estos datos como muy sugestivos del valor de la quimioterapia adyuvante en cáncer reseñado de páncreas y la necesidad de desarrollar programas de quimio-irradiación para realizar estudios en pacientes con márgenes de resección afectados.

bibliografía

1. Calvo FA, Viera JC, Gunderson LL, Willett CG. Cancer of the pancreas. En: Principles and Practice of Radiation Oncology. Perez CA, Brady LW, Halperin EC, Schmidt-Ullrich RK (eds). Lippincott Williams & Wilkins 4th edition. Philadelphia 2004; pp 1574-1588.
2. Termuhlen PM; Evans DB, Willett CG. IORT in pancreatic carcinoma. En: Intraoperative irradiation. Gunderson LL, Willett CG, Harrison LB, Calvo FA (eds). Humana Press. Totowa, 1999; pp 201-223.
3. Willett CG, Fernández del Castillo C, Shih HA, et al. Long-term results of intraoperative electron beam irradiation for patients with unresectable pancreatic cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: s 220.
4. Rich T, Harris J, Abrams R. A phase II study of external irradiation and weekly paclitaxel for non-metastatic, unresectable pancreatic cancer: a preliminary report of RTOG protocol 98-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51.
5. Willett CG, Safran H, Abrams RA, Regine WF, Rich TA. Clinical research in pancreatic cancer: the Radiation Therapy Oncology Group trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56 (4 suppl): 31-37.
6. Huang N, Hittelman W. Transient inhibition of chromosome damage repair after ionizing radiation by gemcitabine. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2001; 36.
7. Crane CH, Wolff RA, Abbruzzese JL, et al. Combining gemcitabine with radiation in pancreatic cancer: understanding important variables influencing the therapeutic index. *Semin Oncol* 2001; 28(3 suppl 10):25-33.
8. Li CP, Chao Y, Chi KH, et al. Concurrent chemoradiotherapy treatment of locally advanced pancreatic cancer: gemcitabine versus 5-fluorouracil, a randomized controlled study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:98-104.
9. Haddock M, Swaminathan R, Alberts S. Phase II study of gemcitabine (Gem), cisplatin (Cis) and radiation therapy (RT) in patients with locally advanced pancreatic cancer: A North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) study. 2004. *Gastrointestinal Cancer Symposium* 2004.
10. Aristu J, Canon R, Pardo F, et al. Surgical resection alter preoperative chemoradiotherapy benefits selected patients with unresectable pancreatic cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:30-6.
11. Calvo FA, Matute R, García Sabrido JL, et al. Neoadjuvant chemoradiation with Tegafur in cancer of the pancreas: inicial analysis of clinical tolerance and outcome. *Am J Clin Oncol* 2004; 27:343-349.
12. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess A, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-10.
13. Stocken DD, Buchler MW, Dervenis C, et al. Meta-analysis of randomized adjuvant therapy trials for pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2005.1-10.



Adjuvant treatment of pancreatic cancer

BACKGROUND

Chemotherapy with Gemcitabine (G) is standard therapy in advanced, inoperable PC. The value of adjuvant therapy has not been clearly defined yet, and no randomised trial with G in the adjuvant setting is available.

METHODS

This study was designed to evaluate the efficacy and toxicity of adjuvant G in patients (pts) with resectable pancreas cancer. Within 6 weeks after operation, pts were randomised to receive G or observation (O) after stratification for positive or negative resection margins, nodal tumor involvement and tumor stage. G was administered at a dosage of 1g/m² days 1, 8 and 15 every 4 weeks for 6 months. Pts in the O arm received no

specific postoperative treatment, but were followed similar to the G group. Primary endpoint was disease free survival (DFS), secondary endpoints included overall survival (OS) and side effects in both groups. The study was powered to detect a significant difference with 90% probability at a significance level of 0.05.

RESULTS

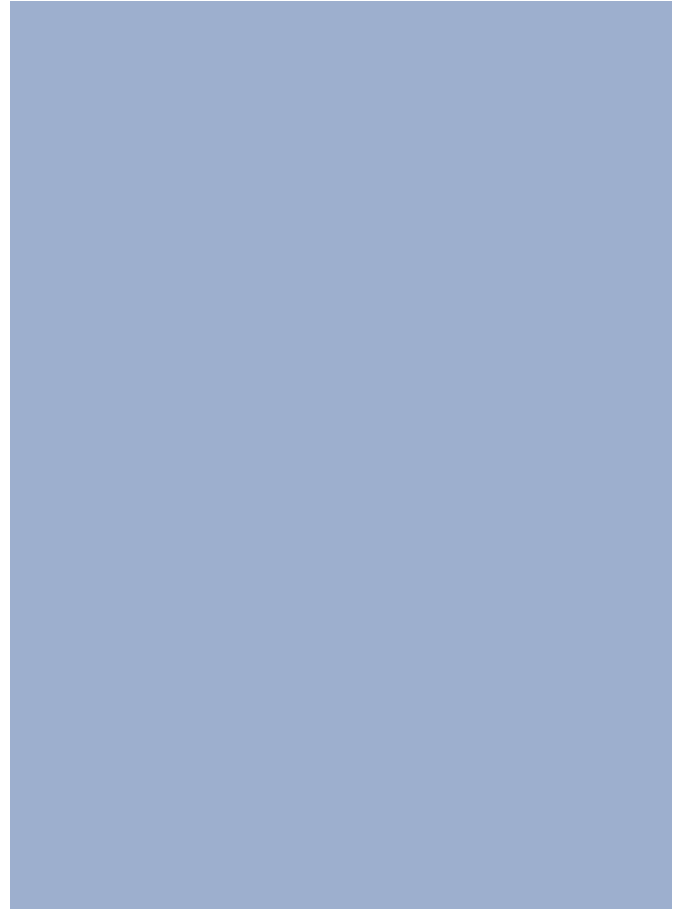
Between 07/98 and 12/04, 368 patients were included. Excluding 12 ineligible pts, 179 pts were randomised to G and 177 to O. Pts characteristics were well balanced (G/O) with regard to median age (62/61y), tumor status (T3+T4 86/86%), nodal status (N neg: 29/27%; N pos: 71/73%), resection margin R0: 81/84%; R1: 19/16%). February 28th 243 events (68%) have occurred for DFS. Analysis shows a

difference in median DFS [G:14.2 months (m), O: 7.5m, p< 0.05]. Subgroup analysis demonstrated increased DFS in pts with (n=62) or w/o (n=294) microscopic resection margin involvement and in those with (n= 256) or w/o (n= 100) positive lymph nodes. Grade 3/4 toxicities per pt were: leucocytes (G: 8.4%; O: 0%), platelets (G: 2.8%; O: 0%), diarrhea (G: 2.2%; O: 1.1%), nausea (G: 4.5%; O: 0.6%).

CONCLUSION

Preliminary results demonstrate an increased DFS in pts with resected PC when treated with G for 6 months after resection. The most recent survival data will be presented at the meeting. Final results will be expected in late 2005.

notes





Monoquimioterapia vs poliquimioterapia en el cáncer de páncreas metastásico

Los resultados con quimioterapia en el cáncer diseminado de páncreas son únicamente paliativos y con esta intención debe orientarse el tratamiento de esta situación, con lo que supone respecto a la toxicidad de los tratamientos utilizados y el objetivo principal de mejorar la calidad de vida. El fluorouracilo ha sido el citostático más utilizado hasta que la gemcitabina lo ha relegado a un segundo término constituyendo desde 1997 el tratamiento base del adenocarcinoma de páncreas y por lo tanto el punto de partida para mejorar los resultados del tratamiento del cáncer pancreático diseminado. Recientemente la EORTC publicó 9% de respuestas con una supervivencia de 4,5 meses utilizando IC de 5FU de 24h (Van Rijswijk et al. Eur J Cancer 2004; 40: 2077-2081).

La gemcitabina se introdujo en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas en base a tres estudios en los que si bien con resultados discretos se mostró superior a 5FU, con 23% de supervivencia al año (Casper et al. Inv New Drugs 1994; 12: 29-34), cierta actividad en segunda línea al fallo de 5FU con 27 % de beneficio clínico (BC) (Rothenberg et al. Ann Oncol 1996; 7: 347-353) y un tercero (Burris et al. J Clin Oncol 1997; 15: 2403-2413) comparativo fase III entre gemcitabina frente a 5FU con 126 pacientes y en el que aunque la respuesta (RO) para gemcitabina fue bajo de tan solo el 5,4%, la gran diferencia en beneficio clínico con 23,8% frente a 4,8% de 5FU, junto con el 0% de respuestas de 5FU y un discreto aumento de la supervivencia aunque sin superar la

barrera de los 6 meses, llevó a su aprobación por la FDA y se convirtió en el estándar del tratamiento del adenocarcinoma de páncreas a pesar de su limitada actividad (**tabla 1**).

La combinación de gemcitabina con 5FU u otras fluoropirimidinas se ha estudiado en fase II y muestra resultados con grandes variaciones, probablemente en relación al esquema utilizado. En algunos estudios, la combinación no parece aportar mejoría con RO de 3,7% y supervivencia de 5,7 meses aunque con 51 de BC (Cascinu et al. Br J Cancer 1999; 80: 1595-1598), o 17% de RO pero con supervivencia de 5,7 m y beneficio clínico de 17% por debajo de la monoterapia (Cascinu et al. Ann Oncol 2000; 11: 1309-1311), o 7% de RO con 5,2 m de supervivencia y BC de tan solo 24%

Albert Abad
José Luis Manzano

Hospital Universitari Germans Trias i Pujol
Institut Català d'Oncologia (ICO)
Badalona. ESPAÑA

utilizando IC de 5FU (Experiencia TTD. En prensa). Combinada con UFT (14d) aunque se alcanza 22,7% de RO y un BC del 40% la supervivencia se queda en 5,8 m en un estudio con 22 pacientes (Lee et al Oncology 2004; 66(1): 32-37. Por el contrario utilizando IC de 5FU de 200 mg/m²/d indefinida, la combinación alcanzó 16% de RO con 55% de BC y lo más destacado, una supervivencia de 10,4 m, aunque en un estudio con tan solo 26 pacientes (Hidalgo et al. JCO 1999; 17: 582-592). También utilizando bolo de 5FU con gemcitabina en 42 pacientes se alcanzó 31 de RO (2 RC) y una mediana de supervivencia de 13,1 m (Correale et al. Br J Cancer 2003; 889(2): 239-242). Más recientemente también con IC de 5FU la combinación obtiene 27% de RO con una supervivencia de 13 meses y una supervivencia al año del 60,4% (Oztop et al. Chemotherapy 2004; 50(3): 127-132). La utilización de UFT, en esquema de larga duración (21d) obtiene en 43 pacientes 33% de RO con 11 meses de supervivencia (Feliu et al. Ann Oncol 2002; 13: 1756-1762) (**tabla 2**). Aunque se trata de ensayos en fase II, en general, sobretodo si se utiliza IC de 5FU, los resultados superan a GEM en monoterapia. Esta tendencia no se confirma en un estudio fase III comparando GEM con 5FU IC 24h+GEM en el que no existen diferencias

en la mediana de supervivencia con 5,8 m para la combinación y 6,2 m para la monoterapia (Un número importante de pacientes, 84 y 86 recibieron segunda línea de quimioterapia) (Riess et al proceedings ASCO 2005, 4009).

La combinación con oxaliplatino también ha sido ensayada. Los resultados de dos estudios fase II no parecen superar los resultados con combinación de 5FU (IC). Una combinación trisemanal de ambos fármacos (GEMOX) obtuvo en 47 pacientes un índice bajo de respuestas de 10,6% con un tiempo a la progresión de 4,5 meses pero con una supervivencia superior a 6 meses del 50% (objetivo principal del estudio) (Alberts et al. Ann Oncol 2003; 14: 580-585). Otro estudio en fase II, del grupo francés GERCOR, utiliza un régimen quincenal en el que el oxaliplatino se administra el día 2 de cada ciclo (Louvvet et al. JCO 2002; 20: 1512-1518). En 62 de 64 pacientes con enfermedad medible se alcanzó 30,6% de respuestas con un beneficio clínico de 40%, un tiempo a la progresión de 5,3 meses y una supervivencia de 9,2 meses. Con base en estos resultados se comparó gemcitabina con la combinación GEMOX en régimen de cada 2 semanas en un ensayo fase III que incluye 326 pacientes reclutados en intergrupo por GERCOR y el grupo italiano

GISCAD (Louvvet et al. JCO 2005; 23(15): 3509-3516). Los resultados son claramente favorables para la combinación con 26,8% frente a 17,3% de respuestas (p=0,04) y 38,2% frente a 26,9% en beneficio clínico (p=0,03). También el tiempo a la progresión fue significativamente mejor para la combinación con 5,8 meses y 3,7 meses (p=0,04), pero sin alcanzar diferencia significativa en la mediana de supervivencia aunque claramente superior (9 vs 7.1 meses) (**tabla 3**). Recientemente se ha publicado un trabajo con la combinación triple de irinotecan, oxaliplatino y fluorouracilo modulado con ácido folínico con buenos resultados. Se obtuvo en 47 pacientes 26% de respuestas con un tiempo a la progresión de 8,2 meses y una supervivencia mediana de 10,2 meses (Conroy et al. JCO 2005;23: 1228-1236).

Otros citostáticos que se han ensayado en esta neoplasia no han demostrado ser superiores, ya sea por su baja actividad o también por elevada toxicidad. La combinación con cisplatino en régimen semanal en un estudio fase II con 45 pacientes sitúa el índice de respuestas en tan solo 9% con los habituales TTP de 3,6 m y supervivencia mediana de 5,6m (Cascinu et al 2003; Ann Oncol 14(2): 205-208), aunque un estudio anterior fase III

con 107 pacientes también en esquema semanal había demostrado superioridad para la combinación con 9,2% vs 26,4% de RO ($p=0,02$) y TTP aunque significativo, de tan solo 4, 8 meses (Colucci et al Cancer 2002; 94(4):902-910). Otros estudios fase II combinando GEM con Cisplatino y 5FU alcanzan supervivencias de 10 meses o de 34% al año, pero en ambos la toxicidad fue muy elevada (Araneo et al. Cancer inves 2003; 21(4): 489-496) (El-Rayes et al. JCO 2003; 21(15): 2920-2925).

Como es lógico en un tumor cuyo tratamiento no está bien establecido, otros intentos se han realizado con poliquimioterapia incluyendo numerosos citostáticos que incluyen irinotecan, pemetrexed, exatecan, capecitabina, epirubicina, mitomicina, etc. Docetaxel es el que acumula mayor número de trabajos sin que se haya consolidado como fármaco activo en esta neoplasia. Los más recientes con un índice de respuestas alrededor de 20%. (Schmidt et al. Proceedings ASCO 2003, 358)). y mediana de supervivencia de 8 meses (Schneider et al Proceedings ASCO 2002, 137^a). Son de destacar los resultados con S-1. En un ensayo fase II comparativo (Hayashi et al. Oncology Reports 2002; 9: 1355-1361) se alcanzó en 25 pacientes 24% de respuestas que

umentan a 48% en 29 pacientes tratados con combinación de S-1 y cisplatino. Un reciente estudio fase I con combinación de S-1 y gemcitabina obtiene 48% de RO y sitúa la dosis recomendada de S-1 para la combinación en 60 mg/m² x 14 días con 1000 mg/m² de gemcitabina días 8 y 15 (Nakamura et al. Br J Cancer 2005; 92(12): 2134-2139).

Finalmente en ASCO de este año (2005) se ha presentado 2 meta-análisis, disponibles sólo en abstract, en los que en ambos la combinación se muestra significativamente superior a la monoterapia en la mediana de supervivencia a 6 meses, 12 meses y 18 meses. También la RO y el TTP y el BC es significativamente superior para la combinación en uno de los meta-análisis en que se analizan (Liang H. Proceedings ASCO 2005, 4110)(Banu et al. Proceedings ASCO 2005, 4101) (Tabla 4).

Aunque se van abriendo camino algunos fármacos en la línea de la terapia molecular o dianas terapéuticas como veremos en otra ponencia, la gemcitabina se ha convertido en el medicamento fundamental de cualquier estrategia de tratamiento. La combinación con otros citostáticos mejoran claramente los resultados de monoterapia con diferencia significativa. No hay que olvidar algunos

trabajos de combinación con irinotecan que en fase II han demostrado buenos resultados. Habrá que estar atentos a la evolución de S-1 con resultados prometedores al asociarse a cisplatino y gemcitabina. En cualquier caso no existe en este momento un tratamiento con clara diferencia sobre la monoterapia con gemcitabina aunque probablemente la poliquimioterapia con oxaliplatino es la que ofrece mejores posibilidades de actividad y tolerancia.

		Nºp	%RO	%BC	Sup m
CASPER 1994		44	11	-	5.6
ROTHEMBERG 1996	GEM vs	63	-	27	3.8
		63	5.4	23.8	5.6
BURRIS 1997	5 FU	63	0	4.8	4.4

TABLA 1. Resultados con gemcitabina en monoterapia

		Nºp	%RO	%BC	Sup m
Cascinu 1999: GEM + FU bolo		54	3.7	51	7
Cascinu 2000: GEM + 5FU bolo		34	17	17	5.7
TTD 2003: GEM + 5FU IC		46	7	24.2	5.2
Lee 2004: GEM + UFT (14d)		22	22.7	40	5.8
Hidalgo 1999: GEM + 5FU IC		26	19.2	45	10.3
Correale 2003: GEM + 5FU bolo		42	31	-	13.1
Oztop 2004: GEM + 5FU IC	22	27	-	13 (60% 1a)	
Feliu 2002: GEM + UFT (21d)		43	33	64	11
Riess 2005: GEM + 5FU IC		230	4.8	-	5.8
vs					
GEM		236	7.2	-	6.2

TABLA 2. Resultados con combinación de gemcitabina con 5-fluorouracilo

REGIMEN	Nºp	%RO	%BC	Sup m	TP	Ref
Gem 1000 mg/m ² (10mg/min) día 1+Oxaliplatino 100 mg/m ² día 2/15d	64	30.6	40%	9,2	5.3	Louvet 2002
Gem 1000 mg/m ² 30' sem vs GEMOX	156	17,3*	26,9**	7,1***	3,7****	Louvet 2005
	157	26.8	38.2	9	5.8	

TABLA 3. Resultados con combinación de gemcitabina + oxaliplatino

*p=0,04; **p=0,03; ***p=NS; ****p=0,04



Potential role of the new agents in advanced pancreatic cancer

Pancreatic cancer remains a devastating disease. In 2004 the estimated incidence of the disease in the USA is 31,860 with and expected 31,270 mortality. At the time of diagnosis, 80 % of patients have locally advanced or advanced disease for which no curative therapy exist. Seventy to eighty percent of patients treated with curative intent will recur in the first two years after surgical resection and will succumb to their disease. The most recent outcome update from the Johns Hopkins Hospital series, based on 616 patients treated with a curative resection showed a survival of 63% at 1 year and 17% at 5 years, with a median survival of 17 months despite aggressive post-operative chemotherapy and radiation therapy. The median time to progression after surgical resection is approximately 12

months. The standard of treatment for patients with advanced disease or for those who recur after surgical resection is single agent gemcitabine. In phase III studies, treatment with gemcitabine resulted in a response rate of $\approx 5\%$, a median survival less than 6 months, and a 1-year survival of 18 %. Numerous phase III studies testing conventional chemotherapy regimens as well as targeted agents against pancreatic cancer have failed to demonstrate a survival advantage. In addition, strategies aiming to improve the outcome of patients treated with gemcitabine by administering gemcitabine as a continuous infusion have not yet demonstrated a survival advantage. More recently, the US FDA has approved the epidermal growth factor receptor antagonist, erlotinib, for patients with

advanced pancreatic cancer. This recommendation is based on the results of a Phase III clinical trial that showed a statistically improvement in median survival in patients treated with gemcitabine and erlotinib. While statistically significant, the magnitude of the survival benefit gained by gemcitabine and erlotinib combined is only two weeks and 1 year improvement in actuarial survival was from 19 to 26 %. Clearly, new drugs are needed to treat patients with pancreatic cancer.

The molecular biology of pancreatic cancer continues to be deciphered. Pancreatic tumors have almost universally mutations in the K-Ras and p16 genes. In addition, other genes such as DPC4 and p53 are altered in approximately 50 % of patients. Less frequently, genes such as

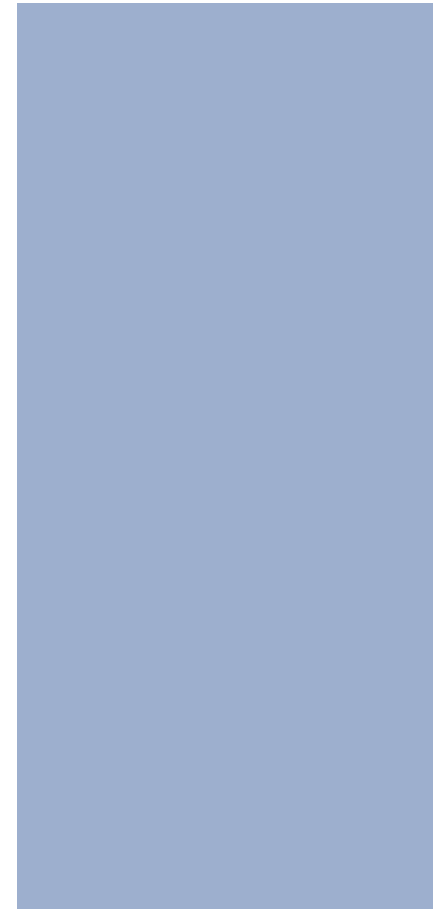
Manuel Hidalgo
Sidney Kimmel Comprehensive
Cancer Center at Johns Hopkins
Baltimore. USA

BRCA2 and KKB are also mutated in pancreatic cancer. Recently, studies have demonstrated that controlled expression of mutated genes in mice pancreas induces pancreatic cancer in the mice. These tumors remarkably resemble human pancreatic cancer and unequivocally prove that altered expression of these genes results in development of the disease. In addition, molecular studies have demonstrated the altered expression of a vast array of genes in pancreatic tumors such as PSCA, mesothelin and the HedgeHog pathway genes. Drug discovery and development efforts now focus on exploiting these other targets. Drug development efforts against the Ras gene have been actively pursued but not successful thus far. This is likely due to poor drug candidates that failed to inhibit their target rather than lack of importance of Ras signaling in pancreas tumors. Antibodies against mesothelin and PSCA, two membrane antigens, are being developed as well. In addition, inhibitors of the HH pathway are being actively sought in the laboratory.

Efforts are also being placed on tailoring existing drugs against groups of patients more likely to derive a benefit from them. For example, studies in the laboratory as well as in the clinic suggest that the expression of the enzymes involved in the metabolism of gemcitabine such as dCK, CDA and RRM1 are involved in the response to this agent. Clinical trials are ongoing to determine if that observation is correct in the clinic. Tumors with defective BRCA2 gene, are more susceptible to alkylating agents such as MMC. Clinical studies are ongoing to exploit this observation.

In summary, pancreatic cancer remains untreatable and there is a significant need to develop new agents in this disease. Empirical development of combination regimens is not likely to result in major advances. New approaches include tailoring existing drugs against groups of patients more likely to benefit from the agents and discovering and developing newer drugs against relevant targets.

notes





Chemotherapy treatment of bile duct carcinomas (BTC)

The mortality rates of BTC correspond to the incidence, as the prognosis is very poor. Surgery remains the only potentially curative intervention; however, the majority of patients present late with advanced unresectable disease, only amenable to palliative surgery, percutaneous or endoscopic biliary drainage procedures, or palliative chemotherapy. Glimelius et al randomised patients with advanced BTC or pancreatic cancer to best supportive care plus or minus 5-fluorouracil (5FU), etoposide and leucovorin (LV) (FELV). The median survival for the chemotherapy arm was significantly higher compared to best supportive care alone for all patients (6.5 vs 2.5 months, $p < 0.01$), with a trend towards superior survival for the patients with BTC (6.5 vs 2.5 months, $p = 0.1$). In

addition, there was an improvement in overall quality of life for those patients receiving chemotherapy. However, the chemotherapy group experienced considerable toxicity (grade 3-4, 41%).

Survival data are difficult to interpret because of the predominately non-randomized, phase II, moderate-size trials published to date, and the considerable variability of clinical characteristics of enrolled patients. Indeed, randomized phase III trials are few (Glimelius, 1996; Rao, 2005). To date, no standard chemotherapy regimen for advanced BTC has been established.

Several phase II studies had demonstrated activity with chemotherapy (both monotherapy and combination regimens),

with response rates (RR) ranging from 0 to 60%. Single-agent chemotherapy with older cytotoxic drugs such as 5FU or mitomycin C achieved RR of ~ 10% (range, 0-21%). Fluoropyrimidine-based combination regimens achieved RR of ~ 20-30% (range, 0-40%) but with consistent toxicity, and overall survival (OS) rates were mostly of less than one year. The nucleoside analogue gemcitabine, the standard treatment for advanced pancreatic cancer, has been shown in several phase II studies to be active and well tolerated in patients with advanced BTC, with RR of ~ 20% (range, 0-60%). However, clinical efficacy of single-agent gemcitabine remains poor, and trials have been performed worldwide to optimize this regimen either by combining gemcitabine to other chemotherapeutic

T. André

Service d'Oncologie médicale
Hôpital Tenon
Paris. FRANCE

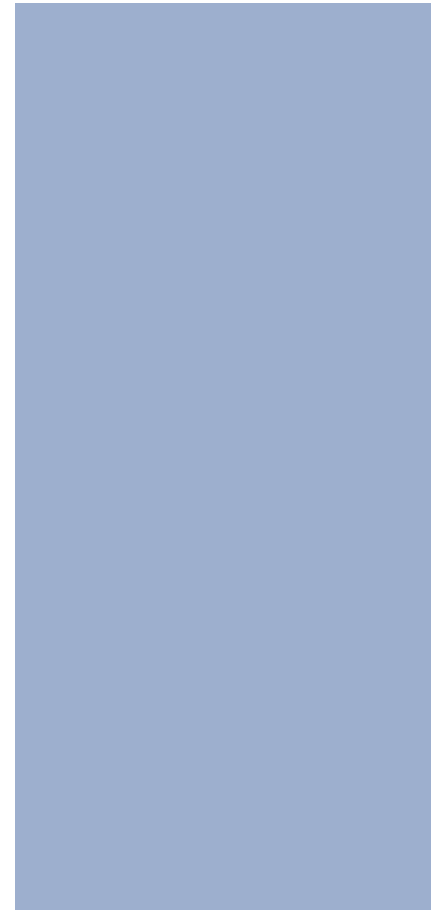
agents or by modulating its duration of infusion. The combination of gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) regimen has been evaluated in BTC with a RR of 36% (95% confidence interval, 19-52%), with a median PFS was 5.7 months, and median OS was 15.4 months. These encouraging results suggest that the GEMOX combination is active and well tolerated in advanced BTC and an international phase II study has included 70 patients to try to confirm this data.

One of the important questions: Is Platin-based chemotherapy better than available regimen without platinum compounds (cisplatin, carboplatin, oxaliplatin)? No phase III study are available to answer this question. Rao and al, compared in a randomised study (with 54 patients), the ECF regimen (Epirubicin, cisplatin, 5FU) to the FEVL. ECF did not improve OS compare to FELV, but was associated with less toxicity. Mitry and al, in a randomised phase II compared 5FU to 5FU and cisplatin. Response rare was 7 vs 19% and OS 5 months vs 8 months.

In relation with the heterogeneity of BTC (carcinomas of the gallbladder, intra-hepatic cholangiocarcinomas, perihilar

cholangiocarcinomas, distal cholangiocarcinomas = extra hepatic, some adenocarcinomas of unknown origin) randomised phase II and III, with stratification of site of primary are necessary to better defined standard chemotherapy regimen for advanced BTC. Future studies should evaluate the combination of chemotherapy with molecular targeted therapies like bevacizumab, cetuximab or new oral anti-REGF molecules.

notes





Bases moleculares del cáncer de colon hereditario

El cáncer colorrectal es muy frecuente en nuestra población siendo el segundo en frecuencia de diagnóstico. De acuerdo con estimaciones recientes hasta un 5% de la población desarrollará este tumor a lo largo de su vida. Además es la segunda causa de muerte por cáncer en países desarrollados y lógicamente en España. Los hábitos alimentarios y el estilo de vida son factores importantes en el desarrollo de la enfermedad si bien la agregación familiar parece tener un papel importante hasta en un 20% de casos.

Existen 2 formas hereditarias de cáncer la Poliposis Adenomatosa Familiar, que se puede dividir en clásica y atenuada y el Cáncer colorrectal Hereditario No Poliposis.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR CLÁSICA.

La PAF clásica es una enfermedad hereditaria autosómica que se caracteriza por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso. El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasiona sintomatología hasta los 30-35 años de edad. La penetrancia de la enfermedad es cercana al 100% y se estima que es responsable del 1% de los cánceres colorrectales.

POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR ATENUADA

Se ha descrito una forma atenuada de la PAF que difiere de la forma clásica en que existe un número menor de pólipos

(<100) y que además tienen tendencia a desarrollarse en el colon derecho. La edad de aparición de los pólipos o del cáncer suele retrasarse unos 15 años en relación a la PAF clásica. Clínicamente estas familias pueden solaparse fenotípicamente con el cáncer colorrectal hereditario no poliposis (CCHNP) en familias con pocos pólipos. Generalmente se había aceptado que la Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada seguía un patrón autonómico dominante, al igual que la forma clásica, pero con un índice de mutaciones “de novo” superior. Recientemente se ha descrito que hasta un 30% de las Poliposis Adenomatosas Familiares Atenuadas siguen un patrón de herencia autonómico recesivo, denominándose esta alteración como Poliposis Asociada al MYH (MAP).

Gabriel Capellá
Institut Català d'oncologia
Barcelona. ESPAÑA

Se considera que más del 90% de las familias afectas de PAF clásica presentan mutaciones en el gen APC (Adenomatous Polyposis Coli gene) en la línea germinal. El gen APC fue identificado hace 10 años en la zona 5q21 delimitada por deleciones presentes en pacientes con PAF (20). El gen APC es un gen supresor tumoral involucrado en el control de la proliferación y la diferenciación celular en las criptas colónicas a través de la vía intracelular de la b-catenina-WNT, aunque también parece estar involucrado en el mantenimiento de la estabilidad cromosómica. La característica más importante del gen es el gran tamaño del exon 15 (6574 bp) lo que representa el 77% de la región codificante. Su transcrito mayor es de 9.5 Kb y existen múltiples splicing alternativos que generan un patrón complejo de mRNA.

Las mutaciones germinales se localizan en toda la región codificante, si bien predominan en la mitad 5' del exon 15 y en los exones 8 y 11, y generalmente generan una proteína truncada. Las mutaciones más frecuentes son: codon 1309 (18%) y codon 1061 (12%). Recientemente se han detectado hasta un 10% de grandes deleciones en el gen APC en la PAF clásica.

Recientemente, tras la demostración de la participación de otro gen, el gen MYH, en el desarrollo de la PAF, generalmente atenuada, se ha refutado el dogma del patrón de herencia autonómico dominante de la PAF. El gen MYH causa la PAF a través de un patrón de herencia autonómico recesivo (13;25;26). El gen MYH codifica una ADN glicosilasa, involucrada en la reparación del ADN (Base excision repair- BER), Las mutaciones en el gen MYH son menos heterogéneas y sus frecuencias muestran marcadas diferencias étnicas. Dos variantes, Y165C y G382D, suponen el 75% de las variantes identificadas en el gen MYH en Caucásicos. Se han descrito manifestaciones extracolónicas relacionadas con el MYH como los pilomatricomas, pólipos duodenales y el cáncer gástrico de aparición precoz. Hasta la fecha, las mutaciones bialélicas en el gen MYH se han identificado sólo en familias con AFAP y PAF clásica, pudiendo explicar hasta una tercera parte de los pacientes con formas atenuadas de PAF.

CÁNCER COLORECTAL HEREDITARIO

No Poliposis. El Cáncer Colorrectal Hereditario No Poliposis también conocido como Síndrome de Lynch se define por un conjunto de características clínicas, patológicas y moleculares que incluyen:

agregación familiar de tumores de colon y extracolónicos (endometrio, intestino Delgado y uréter y quizá riñón y gástrico) generalmente en edad joven, aumento de tumores múltiples. La definición clínica ha quedado reflejada en los criterios de Amsterdam I y II que son altamente específicos pero de baja sensibilidad. Estos criterios incluyen (1) el diagnóstico de cáncer colorrectal en 3 o más familiares, uno de los cuales es familiar de primer grado de los otros dos; (2) afectación en dos generaciones; y (3) uno o más casos diagnosticados antes de los 50 años. Los tipo II incluyen los tumores extracolónicos. Se han utilizado los denominados criterios de Bethesda para aumentar la sensibilidad de detección de este síndrome.

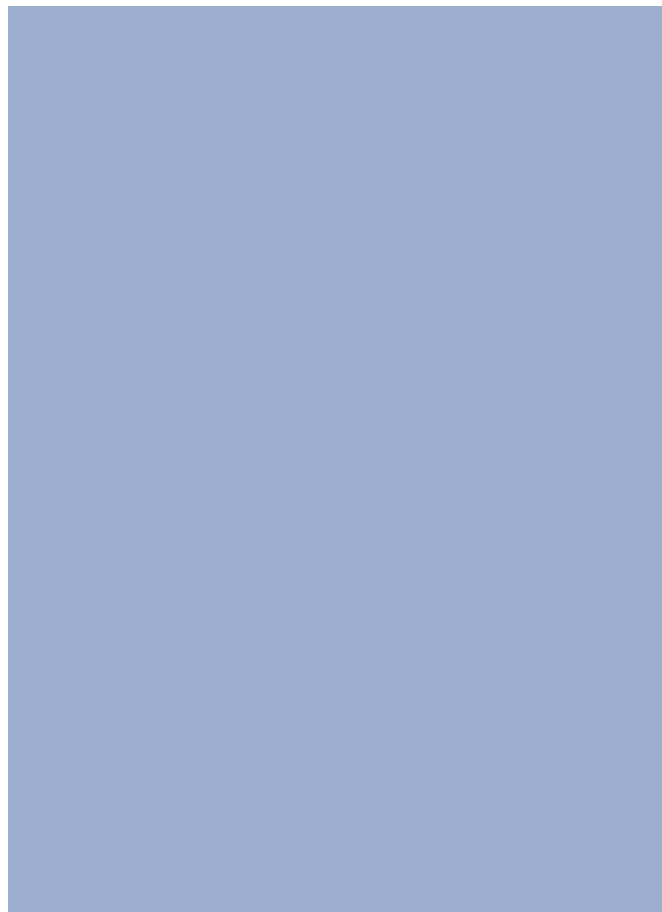
El síndrome es hereditario autosómico y dominante y probablemente representa un 1-2% del los tumores colorrectales. Existe una fuerte asociación entre CCHNP y la presencia de inestabilidad en microsátélites. Aproximadamente un 50-80% de los tumores de pacientes que cumplen criterios de Amsterdam presentan inestabilidad en microsátélites que es el síntoma de un tipo específico de inestabilidad genética asociada a

alteraciones en los mecanismos de reparación de los errores simples de apareamiento (Mismatch Repair; MMR). En muchos de estos casos (45-70%) se detecta en la línea germinal mutaciones en los genes hMSH2, hMLH1 y hMSH6. La mayoría de las mutaciones detectadas son truncantes si bien una proporción no desdeñable comportan cambios de AA y su funcionalidad es desconocida. En algunos casos también se detectan deleciones que implican total o parcialmente el gen. Si la mutación se localiza en MSH2 el riesgo de manifestaciones extracolónicas es superior. MSH6 ha sido menos estudiado pero parece que se asocia a un fenotipo atípico con edad al diagnóstico más avanzada y mayor frecuencia de tumores endometriales. Las alteraciones en los genes PMS1, PMS2 y MLH3 son muy raras y su papel todavía es motivo de controversia.

bibliografía

1. Abdel-Rahman WM, Peltomaki P. Molecular basis and diagnostics of hereditary colorectal cancers. *Ann Med.* 2004;36(5):379-88. Review.
2. Burt R, Neklason DW. Genetic testing for inherited colon cancer. *Gastroenterology.* 2005 May;128(6):1696-716.
3. Chung DC, Rustgi AK. The hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: genetics and clinical implications. *Ann Intern Med.* 2003 Apr 1;138(7):560-70.
4. Jarvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects. *Gut.* 2003 May;52 Suppl 2:ii19-22.
5. Jarvinen HJ. Hereditary cancer: guidelines in clinical practice. *Colorectal cancer genetics.* *Ann Oncol.* 2004;15 Suppl 4: iv127-31.
6. Jo WS, Chung DC. Genetics of hereditary colorectal cancer. *Semin Oncol.* 2005 Feb;32(1):11-23
7. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003 Mar 6;348(10):919-32
8. Lynch HT, Lynch JF. What the physician needs to know about Lynch syndrome: an update. *Oncology (Williston Park).* 2005 Apr;19(4):455-63.
9. Niessen RC, Sijmons RH, Berends MJ, Ou J, Hofstra RM, Kleibeuker JH. Hereditary non-polyposis colorectal cancer: identification of mutation carriers and assessing pathogenicity of mutations. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2004;(241):70-7.
10. Rowley PT. Inherited susceptibility to colorectal cancer. *Annu Rev Med.* 2005;56:539-54.
11. Risinger MA, Groden J. Crosslinks and crosstalk: human cancer syndromes and DNA repair defects. *Cancer Cell.* 2004 Dec;6(6):539-45. Review.
12. Peltomaki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition - Update of ICG-HNPCC/INSiGHT mutation database. *Dis Markers.* 2004;20(4-5):269-76.
13. Umar A, Risinger JI, Hawk ET, Barrett JC. Testing guidelines for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Nat Rev Cancer.* 2004 Feb;4(2):153-8.
14. Varesco L. Familial adenomatous polyposis: genetics and epidemiology. *Tech Coloproctol.* 2004 Dec;8 Suppl 2:s305-8.
15. Mitchell RJ, Farrington SM, Dunlop MG, Campbell H. Mismatch repair genes hMLH1 and hMSH2 and colorectal cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2002 Nov 15;156(10):885-902.

notas





Consejo genético en cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC)

Pedro Pérez-Segura

Oncología Médica
Hospital Clínico San Carlos
Madrid. ESPAÑA

Dentro de los síndromes hereditarios de cáncer colorrectal, el síndrome de Lynch o cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC) es el más prevalente (si excluimos las agregaciones familiares).

En la actualidad conocemos algunas características de este síndrome que nos ayudan a asesorar a las personas afectadas del mismo sobre las medidas a tomar con la intención de reducir el riesgo o, al menos, detectar de manera precoz, alguno de los tumores que en él se objetivan.

Desde el punto de vista de la selección de familias de riesgo, existen unos criterios clínicos que nos pueden ayudar en dicha actividad; son los denominados criterios de Ámsterdam (I y II) y Bethesda.

Estos criterios engloban aspectos como el número de casos de cáncer colorrectal o tumores asociados, la edad de diagnóstico o la presencia de determinadas características anatomopatológicas.

Cuando estamos ante una sospecha de cáncer colorrectal hereditario, esa persona debe ser remitida a una Unidad de Consejo Genético, donde se plantee el manejo de la misma desde todos los puntos de vista: clínico, molecular y psicológico.

En cuanto a los aspectos moleculares de la enfermedad, sabemos que los genes implicados en la misma pertenecen a la familia de los genes reparadores de errores (mismatch repair genes, MMR); esta familia de genes está formada por distintos elementos, cuyos representantes

más importantes desde el punto de vista de asesoramiento son hMLH1, hMSH2 y hMSH6.

Un aspecto de sumo interés en el diagnóstico molecular de esta enfermedad es la posibilidad de hacer un screening de los casos de riesgo mediante la realización de técnicas relativamente sencillas como la inestabilidad de microsátélites o la inmunohistoquímica. Para algunos investigadores, la rentabilidad de estas técnicas es tal que se debería implantar de manera rutinaria su estudio en cualquier cáncer de colon intervenido. En el caso de que alguna de estas técnicas fuese positiva habría que proceder al estudio pormenorizado del gen implicado de cara a detectar la mutación correspondiente.

notas

Sin embargo, no en todas las familias que cumplen criterios de HNPCC podemos detectar mutación en alguno de los genes reparadores; el porcentaje de positividad varía en función del criterio clínico que cumpla la familia pero podemos decir, grosso modo, que varía entre el 40 y 50% de los casos.

El hecho de detectar una mutación en una familia concreta permite detectar qué personas de la misma son portadores sanos y proponerles medidas de prevención y diagnóstico precoz activas; la prueba princeps es la colonoscopia y ya existen estudios con largos seguimientos que demuestran una reducción del riesgo de padecer cáncer colorrectal del 60% (y la misma reducción de muerte por cáncer) sólo con la realización de esta prueba cada 3 años.

Otro aspecto de interés en el campo de la detección precoz es el de los tumores ginecológicos; el cáncer de útero, en primer lugar, y el de ovario después son las patologías neoplásicas más importantes en este grupo de población; sin embargo, los conocimientos actuales sobre la eficacia del seguimiento en mujeres portadoras no han conseguido demostrar una eficacia adecuada.

En cuanto a la quimioprevención es un área de desarrollo en estos momentos y, en la actualidad, no se puede recomendar de manera rutinaria el uso farmacológico para la reducción de riesgo en estas familias.

La cirugía profiláctica, al igual que en otros síndromes hereditarios, puede jugar un papel en este tipo de patología; en casos de excesiva actividad de la mucosa colónica, cancerofobia, imposibilidad de seguimiento correcto, etc. podría ser planteable esta opción. De igual manera, en mujeres que van a ser intervenidas por patología abdominal y que ya no deseen tener más descendencia podría ser una opción la realización de histerectomía y salpingooforectomía bilateral de manera preventiva.

La situación futura de este síndrome pasa por distintos aspectos: por un lado, la posibilidad de poder encontrar alteraciones genéticas en un porcentaje mayor de casos (mejor selección de pacientes, mejores técnicas diagnósticas, nuevos genes de susceptibilidad); por otro, mejores y menos agresivas pruebas diagnósticas (test moleculares en heces, colonoscopia virtual); y, por último, la posibilidad de disponer de sustancias preventivas que reduzcan la incidencia de cáncer en estas familias.



Consejo genético en síndromes polipósicos

Los síndromes de polipósicos intestinales pueden clasificarse en dos grandes categorías en función de que sean o no hereditarios. A su vez, los primeros pueden subdividirse según la estirpe histológica de los pólipos en adenomatosos o hamartomatosos. Dado que la poliposis más frecuente y de la que se dispone de más información en relación con el consejo genético es la poliposis adenomatosa familiar (PAF), la presente ponencia se centrará en esta entidad.

Definición

La PAF es una enfermedad hereditaria autosómica dominante causada por mutaciones germinales en el gen APC (adenomatous polyposis coli). Su incidencia es de 1 caso por 10.000-20.000 habitantes. La PAF se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos adenomatosos (más de

100) distribuidos a lo largo de todo el intestino grueso. El desarrollo de pólipos suele iniciarse a partir de la pubertad, aunque habitualmente no ocasiona sintomatología hasta los 30-35 años de edad¹⁻³.

La PAF posee un alto potencial de malignización de manera que si no se efectúa el tratamiento quirúrgico, la práctica totalidad de pacientes desarrollarán un CCR antes de los 50 años de edad^{1, 4}. Además, estos pacientes también presentan un riesgo aumentado de neoplasias extracolónicas^{2, 3}.

La PAF atenuada constituye una variante que se caracteriza por un menor número de pólipos (20-100), localizados preferentemente en el colon derecho, y con una edad de presentación del CCR

aproximadamente 10 años más tardía que en la PAF clásica^{5, 6}. Es debida a mutaciones en los extremos 5' y 3' del gen APC⁷. El diagnóstico clínico de PAF atenuada debe sospecharse cuando un individuo tiene 20 o más adenomas colorrectales⁸.

El síndrome de Gardner y el síndrome de Turcot también constituyen variantes de la PAF en la cual se asocian manifestaciones extracolónicas (adenomas y pólipos hiperplásicos gastroduodenales, tumores de partes blandas, osteomas, entre otras)⁹ o tumores del sistema nervioso central, generalmente gliomas malignos o meduloblastomas¹⁰, respectivamente.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de PAF puede efectuarse cuando un individuo tiene más

Dr. Antoni Castells

Servicio de Gastroenterología
Hospital Clínic y Provincial
Barcelona. ESPAÑA

de 100 adenomas colorrectales o cuando un individuo tiene múltiples adenomas y es familiar de primer grado de un paciente diagnosticado de PAF ⁸. La presencia de manifestaciones extracolónicas refuerza la sospecha diagnóstica ¹¹.

En los familiares de primer grado de pacientes afectados de PAF está indicado el cribado endoscópico para el diagnóstico temprano de PAF, antes de que se desarrolle cáncer colorrectal. Así, la mayoría de pacientes con PAF son diagnosticados en el contexto de estos programas de cribado. No obstante, en el 30-40% de casos nuevos no existen antecedentes familiares de PAF y son probablemente debidos a mutaciones de novo ¹¹.

La identificación de una mutación germinal en el gen APC permite confirmar el diagnóstico de PAF ^{8,11,12}. Sin embargo, en 20-30% de familias con PAF no es posible identificar la mutación causal ^{11, 12}.

Análisis genético

La presencia de mutaciones germinales en el gen APC ha permitido el diagnóstico molecular de la enfermedad y, consecuentemente, su aplicación en el cribado de la misma ^{2, 8, 13}. La distribución de las mutaciones es muy heterogénea, aunque la mayoría de ellas introducen

prematuramente un codón de terminación, lo que comporta la síntesis de una proteína truncada. La penetrancia de estas mutaciones es prácticamente del 100%.

Existe una correlación genotipo-fenotipo de tal forma que la localización de la mutación en el gen APC condiciona el espectro clínico de la enfermedad. Así, la edad de presentación, la densidad de pólipos y la presencia de manifestaciones extracolónicas se correlacionan con la localización de la mutación ⁹.

El análisis genético de APC está indicado para confirmar el diagnóstico de PAF y PAF atenuada ⁸ y debe considerarse en cualquier persona con diagnóstico clínico de PAF, especialmente si tiene familiares de primer grado menores de 40 años que aún no han desarrollado la enfermedad.

El análisis genético de APC permite el diagnóstico presintomático de los familiares a riesgo. Este análisis permite la racionalización del cribado familiar, de manera que el seguimiento endoscópico puede centrarse únicamente en aquellos miembros portadores de mutaciones ^{9, 11, 12}. A pesar de que el coste del análisis genético es superior al de la endoscopia, los costes totales disminuyen debido a la omisión de las exploraciones de seguimiento en los individuos con un

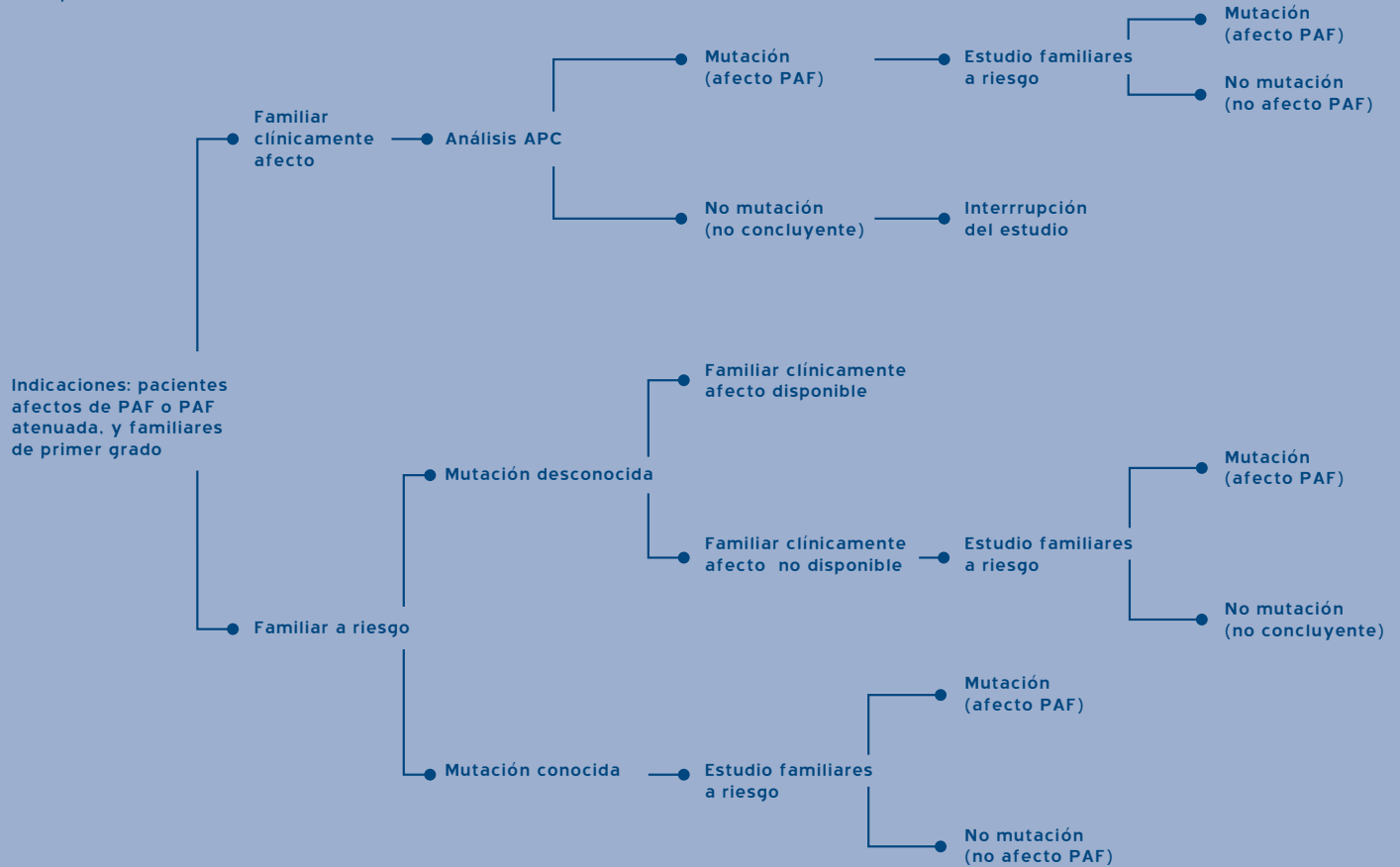
resultado negativo. Estos costes se reducen aún más cuando el primer miembro de la familia analizado es un caso afecto, cuanto mayor es el tamaño de la familia a evaluar y si el análisis genético se realiza antes de los 37 años de edad ¹⁴.

El análisis genético está poco introducido en la práctica clínica habitual y, en ocasiones, los profesionales sanitarios no interpretan correctamente sus resultados ¹⁵. Además, datos de los registros de PAF muestran que la existencia de estos registros conlleva una disminución de la prevalencia de CCR y, consecuentemente, un mejor pronóstico debido a la optimización del manejo de estos pacientes ^{12, 16}. Ambos hechos apoyan la conveniencia de disponer de unidades especializadas en el manejo de pacientes con CCR hereditario, en las cuales se realice el análisis genético en el contexto del consejo genético y siempre previa obtención del consentimiento informado por escrito ^{11, 15, 17, 18}.

La estrategia para el análisis genético de los pacientes afectados de PAF y de los familiares a riesgo se muestra en el siguiente algoritmo ¹⁹.



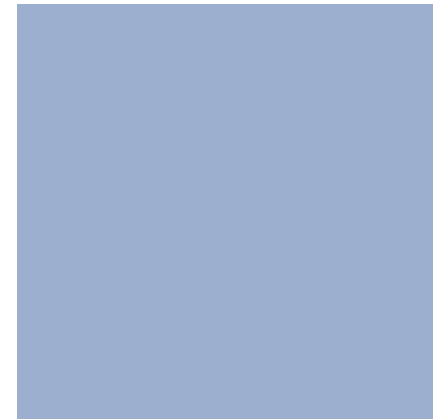
* Adaptado de AGA Technical Review



bibliografía

1. Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994;331(25):1694-702.
2. Castells A, Harada H, Rustgi AK. Colorectal cancer. In: Brenner S, Miller JH, ed. *Encyclopedia of Genetics*. London, Academic Press, 2001: 422-3.
3. Castells A, Piqué JM. Tumores del intestino. In: Ferreras V, Rozman C, editors. *Medicina interna*. 15ª ed. Madrid, Elsevier, 2004: 229-40.
4. Bishop DT, Hall NR. The genetics of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1994;30A:1946-56.
5. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594-642.
6. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, et al. Attenuated familial adenomatous polyposis. A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995;76:2427-33.
7. Giardiello FM, Brensinger JD, Luce MC, et al. Phenotypic expression of disease in families that have mutations in the 5' region of the adenomatous polyposis coli gene. *Ann Intern Med* 1997;126:514-9.
8. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM. AGA technical review on hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:198-213.
9. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology* 2003;124:1574-94.
10. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:839-47.
11. Jarvinen HJ. Genetic testing for polyposis: practical and ethical aspects *Gut* 2003;52:19ii-22.
12. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51:V21-7.
13. American Gastroenterological Association medical position statement: hereditary colorectal cancer and genetic testing. *Gastroenterology* 2001;121:195-7.
14. Chikhaoui Y, Gelinas H, Joseph L, Lance JM. Cost-minimization analysis of genetic testing versus clinical screening of at-risk relatives for familial adenomatous polyposis. *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:67-80.
15. Giardiello FM, Brensinger JD, Petersen GM, et al. The use and interpretation of commercial APC gene testing for familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1997;336:823-7.
16. Bulow S. Results of national registration of familial adenomatous polyposis. *Gut* 2003;52:742-6.
17. Berk T, Cohen Z, Bapat B, Gallinger S. Negative genetic test result in familial adenomatous polyposis: clinical screening implications. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:307-10.
18. Genetic testing for colon cancer: joint statement of the American College of Medical Genetics and American Society of Human Genetics. Joint Test and Technology Transfer Committee Working Group. *Genet Med* 2000; 2:362-6.
19. Castells A, Marzo M, Bellas B, et al. Guía de práctica clínica en prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27:573-634.

notas





Chemoprevention in hereditary colorectal cancer

Colon cancer has become one of the world's biggest cancer killers with marked geographical variation, being rare in traditional rural communities and common in urban Western society. Genetic factors are also important; dominant mutations in the APC gene cause familial adenomatous polyposis with a 100% cancer risk before 45. Mutations in the mismatch repair genes can result in hereditary non-polyposis colon cancer HNPCC with up to an 80% lifetime risk of colon cancer. A recessive form of HNPCC results from mutations in the MYH DNA repair gene. These and other rarer syndromes account for about 3% of all colon cancers. Twin studies suggest that overall, genetic factors account for about one third of the overall cause in European populations. The interaction of genes of minor effect and genetic predisposition to environmental triggers can account for the bulk of genetic factors.

Unlike most cancers, there is a detectable clinical biomarker in the shape of adenomatous polyps. There is growing evidence that non-steroidal anti-inflammatories like aspirin can reduce cancer risk significantly. There is also support for a protective effect of indigestible carbohydrates. Concerns about the risk of cardiovascular effects have reduced enthusiasm for selective COX2 inhibitors. Our own work has concentrated on aspirin; we have recently completed a prevention trial (CAPP1) which recruited 227 carriers to a randomised trial of 600mg aspirin and 30 grams of resistant starch. This demonstrated a significant effect of starch on cell proliferation. Aspirin significantly reduced the size of the largest polyp. We have recently shown an effect of aspirin on new vessel formation which might explain an inhibitory effect on polyp

growth. Our second trial CAPP2 has recruited 1000 carriers of hereditary non-polyposis colon cancer in 45 centres world wide to see the effect of these interventions in this genetically distinct group. We will complete the study in 2007. Future chemoprevention agents might include selenium and omega 3 fatty acids. Calcium has been shown to suppress polyps and there is some evidence in favour of folate as a protective agent. A possible explanation for the protective effects of aspirin is that salicylates are natural components of green plants, produced in response to infection. Modern Western diets no longer contain significant salicylate levels due to modern farming techniques. Future colon cancer prevention may be focused on different methods of food production.

John Burn

University of Newcastle upon Tyne
Newcastle. UNITED KINGDOM

notes

