

Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 vs. 5FU/LV en estadios clínicos II y III

Maximiliano Ontaneda, David Villacrés, Rafael Aldás, Galo Echeverría, Miguel Andrade, y Verónica Pérez

Servicio de Oncología Clínica, Hospital General Solón Espinosa Ayala, SOLCA Quito, Ecuador

Resumen

El cáncer colorrectal es una de las enfermedades oncológicas más frecuentes. Al principio, para los estadios clínicos IIb y IIIa se usaba 5FU/LV de manera adyuvante, con el advenimiento del oxaliplatino se comenzó a utilizar quimioterapia con esquema FOLFOX 4. El objetivo fue conocer si hubo mejoría en la supervivencia de pacientes que recibieron FOLFOX 4 vs. 5FU/LV. Se realizó un estudio de cohorte histórica mediante revisión de historias clínicas de pacientes con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma de colon estadio clínico II y III en el Hospital SOLCA - Quito, entre los años 2000-2013, tratados con esquema de quimioterapia 5FU/LV vs. FOLFOX 4. Se estudiaron 939 pacientes, de los cuales 177 cumplieron los criterios de inclusión, 69 (38%) recibieron esquema 5FU/LV y 108 (62%) recibieron FOLFOX 4. La supervivencia al primer año fue mayor con FOLFOX 4 (89.8%. IC 95%: 84.32-95.68) que con 5FU/LV (81.2%. IC 95%: 73.16 - 88.84). Sin embargo, no existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos esquemas con respecto a la supervivencia durante el periodo estudiado a 13 años (3.169, p: 0.0751). En cuanto al riesgo de recaídas en enfermedad, se observó que FOLFOX 4 desarrolla menos riesgo (OR: 1.91. IC 95%: 0.9655-3.7734, p: 0.04367). No existe una ventaja terapéutica significativa en la adición de oxaliplatino al esquema 5FU/LV.

Palabras clave: cáncer colorrectal, adenocarcinoma, quimioterapia, leucovorina, fluorouracilo

Abstract

Colorectal cancer is one of the most frequent oncological diseases. Initially for stages IIb -IIIa was used 5FU/LV as adjuvant way; with the advent of oxaliplatin began using chemotherapy with FOLFOX 4 scheme. The objective was to know if there was improvement in survival of patients who received FOLFOX 4 vs. 5FU/LV. A historical cohort study was conducted by reviewing medical records of patients with histopathological diagnosis of colon adenocarcinoma clinical stage II and III at SOLCA Hospital - Quito, treated with scheme 5FU/LV vs. FOLFOX 4 chemotherapy between the years 2000-2013. We studied 939 patients, of whom 177 were included in the study, 69 (38%) received 5FU/ LV and 108 (62%) received FOLFOX 4 scheme. Survival to first year was higher with FOLFOX 4 (89.8%. CI 95%: 84.32-95.68) than 5FU/LV. There is no statistically significant difference between the two schemes with respect to their survival during of 13 years periods studied (3.169, p: 0.0751). However, with the diseases relapses, FOLFOX 4 was better than 5FU/LV protocol and the patients develop less relapses (OR: 1.91. CI 95%: 0.9655-3.7734, p: 0.04367). There is not a significant therapeutic benefit of adding oxaliplatin to 5FU/LV.

Key words: colorectal cancer, adenocarcinoma, chemo- therapy, leucovorine, fluorouracile

Introducción

El cáncer colorrectal es una de las enfermedades oncológicas más frecuentes en todo el mundo¹⁻⁵ con una incidencia

Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 vs. 5FU/LV en estadios clínicos II y III

Maximiliano Ontaneda, David Villacrés, Rafael Aldás, Galo Echeverría, Miguel Andrade, y Verónica Pérez

en EE.UU. de aproximadamente 142.820 nuevos casos en 2013⁶ y una mortalidad en este país de 50.830 personas por año –casi el 9% de todos los pacientes con diagnóstico oncológico–⁵. Su etiología es variada y hasta un 80% de los casos nuevos no se asocian a causas genéticas conocidas^{1,5}. Sin embargo, se han establecido con claridad sus factores de riesgo y se han identificado, entre otros, a la edad –hasta 90% de los casos se diagnostican después de los 50 años–^{1,5}, sexo –mayor prevalencia en mujeres–¹, etnia –mayor prevalencia en blancos, en comparación con negros y asiáticos–⁵ y grado de parentesco –existe un riesgo de hasta dos veces más en pacientes con un familiar de primer grado afectado y de hasta tres veces cuando son dos o más–¹, así como también se ha relacionado el estilo de vida y los hábitos dietéticos en la etiopatogenia de esta enfermedad^{1,5,7}.

Las manifestaciones clínicas son variadas^{1,6}, generalmente se asocian a síntomas gastrointestinales como sangrado digestivo alto y/o bajo –realización de melenas o proctorragias–, astenia, adelgazamiento o anemia secundaria a la malabsorción de nutrientes. En muchos casos, sin embargo, pueden existir síntomas como obstrucción intestinal –el problema quirúrgico más frecuente–^{1,8}, siendo este último juntamente con el estadio avanzado del tumor, su carácter no vegetante o pobre diferenciación, marcadores tumorales preoperatorios elevados y la invasión vascular, linfática o perineural, factores de mal pronóstico⁸.

Por lo expuesto, el cribado diagnóstico cobra especial importancia, realizándose exámenes de laboratorio –hematológicos y de heces–, marcadores tumorales en sangre –antígeno carcinoembrionario (CEA) y exámenes de gabinete como estudios colonoscópicos, TC, RM o el PET – SCAN^{6,8,9,10}.

Su tratamiento puede ser quirúrgico exclusivamente o con quimioterapia y/o radioterapia adyuvante, dependiendo de la profundidad de la invasión, la edad y el estadio ganglionar^{11,12}. En el tratamiento quirúrgico, se realiza una resección en bloque de porciones anatómicamente definidas por los ganglios de drenaje. Sin embargo, existe un riesgo de recaídas dentro de los primeros tres años de hasta un 90% y se ha documentado que entre el 50%-60% de los pacientes sometidos previamente a cirugía tienen enfermedad micrometastásica residual¹⁻³, lo que los convierte en candidatos a recibir quimioterapia.

De manera sistemática, los esquemas quimioterápicos se administran en determinados pacientes con estadios clínicos IIB y de manera sistémica a los estadios clínicos III en adelante^{1,3,9,11}, basándose generalmente en el uso de 5 fluorouracilo, leucovorina y oxaliplatino en los diversos protocolos utilizados^{4,13,14}.

El 5 fluorouracilo (5FU) es el fármaco de primera elección en primera línea de tratamiento quimioterápico en combinación con otros citostáticos, ante todo en pacientes con cáncer metastásico o avanzado. En base a su mecanismo de acción, se han desarrollado nuevos citostáticos con actividad similar como el raltitrexed y la capecitabina. Su mecanismo de acción radica sobre todo a nivel de los ácidos nucleicos, tanto ADN como ARN –este último al parecer, es inhibido mediante la administración de bolus–.

El oxaliplatino es un análogo del cisplatino con mecanismos de acción diferentes. En monoterapia, ha demostrado una actividad similar al 5FU, aunque su mecanismo de acción es diferente, no habiéndose demostrado resistencia cruzada, por lo cual es un fármaco que puede ser combinado con el 5FU, actuando con un efecto sinérgico. La literatura evidencia una tasa de respuesta del 25%-58%, con respuestas completas del 3.5%-5%. Además, se cita un tiempo libre de progresión de 5.8 a 11 meses y una supervivencia de 12 a 17 meses.

En cuanto a la leucovorina, forma reducida del ácido fólico, no es afectada por la dihidro folato reductasa, lo que

Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 vs. 5FU/LV en estadios clínicos II y III

Maximiliano Ontaneda, David Villacrés, Rafael Aldás, Galo Echeverría, Miguel Andrade, y Verónica Pérez

permite la síntesis de la purina y timidina, y así, la síntesis del ADN, ARN y de las proteínas, inhibiendo la patogénesis de cáncer en el colon^{5,15}.

Si bien la utilización de 5 fluorouracilo ha sido un estándar en los protocolos quimioterápicos, la adición de leucovorina y posteriormente, la de oxaliplatino, ha sido objeto de diversos estudios^{3,16}. El esquema 5 fluorouracilo-leucovorina llamado también "Esquema de la Clínica Mayo" (en adelante, 5FU/LV) durante seis meses fue el tratamiento de elección en pacientes con estadios clínicos III o superior, sin embargo, la adición de oxaliplatino -esquema FOLFOX 4- demostró ser más efectivo en muchos ensayos clínicos, con una buena respuesta inicial, incremento de la supervivencia y mejor control de síntomas a pacientes refractarios de tratamiento^{3,4,11,17}, si bien en otros esto no fue estadísticamente significativo. La adición de oxaliplatino, sin embargo, no está exenta de riesgos y la carga de toxicidad es alta^{3,17,18}.

Por tal motivo desarrollamos este estudio, con carácter retrospectivo, en el cual se trata de establecer los beneficios de la adición de oxaliplatino a los esquemas de quimioterapia que contienen 5FU y leucovorina. Nuestro objetivo principal es comparar la supervivencia de los pacientes en estadios clínicos II y III sin haber sido sub-estadificados, entre los esquemas de quimioterapia FOLFOX 4 vs. 5FU/LV.

Otro interrogante es identificar el riesgo de recaídas entre los pacientes que recibieron los esquemas antes mencionados.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de cohorte histórica mediante revisión de historias clínicas, durante el periodo 2000-2013 (156 meses), de la base de datos del registro de tumores nacionales del Hospital SOLCA - Quito.

Se obtuvo un total de 939 pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma de colon, de los cuales 177 cumplieron los criterios estrictos de elegibilidad relacionados a la enfermedad de base (74 hombres y 103 mujeres), quienes recibieron tratamiento de quimioterapia con FOLFOX 4 y 5FU/LV. La información se recolectó revisando el expediente clínico de cada uno con estadio II y III de adenocarcinoma de colon. La calidad de la información fue supervisada por el Jefe del Servicio de Oncología Clínica de este Hospital durante el periodo de seguimiento.

Se seleccionó al Hospital SOLCA - Quito debido a que es una unidad de alto nivel que atiende pacientes con cáncer, cuenta con el servicio de Oncología Clínica y con la tecnología necesaria para el diagnóstico de esta enfermedad en sus diversos estadios. Los pacientes que fueron elegidos para formar parte del estudio habían sido diagnosticados y tratados en este hospital con adenocarcinoma de colon invasor con estadio II y III confirmados histopatológicamente y que recibieron quimioterapia con uno de los esquemas propuestos, con o sin cirugía, y en quienes se pudo confirmar vía telefónica la supervivencia o muerte sin importar comorbilidades, edad, sexo y lugar de procedencia. Se excluyeron del estudio aquellos con estadio clínico I y IV y con estadio II y III que no respondieron al llamado telefónico, que murieron sin haber recibido el tratamiento de quimioterapia o recibieron otro tipo de tratamiento.

La variable respuesta fue construida tomando en cuenta el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico de adenocarcinoma de colon confirmado histopatológicamente -evento inicial- hasta la ocurrencia de la muerte

Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 vs. 5FU/LV en estadios clínicos II y III

Maximiliano Ontaneda, David Villacrés, Rafael Aldás, Galo Echeverría, Miguel Andrade, y Verónica Pérez

-evento final-.

La variable de censura fue definida por los pacientes que no presentaron el evento final dentro del periodo de estudio y como mecanismo de censura se estableció a los pacientes que permanecieron vivos hasta el final del periodo de estudio.

Dado el objetivo propuesto para esta investigación, se utilizaron únicamente métodos no paramétricos. Para determinar en cada intervalo de tiempo establecido, el comportamiento de la mortalidad, supervivencia y tasa de riesgo se utilizó la tabla de supervivencia. Para comprobar la probabilidad de que un paciente sobreviva a un tiempo fijo y comparar los dos grupos de tratamiento, se usó el estimador Kaplan-Meier. Se usaron las pruebas de Log-Rank, Breslow y Tarone-Ware para estimar la probabilidad de diferencia de pruebas centrales entre los dos tipos de tratamiento quimioterapéutico. Para evaluar el efecto que cada uno de los factores pronósticos tienen sobre la supervivencia de la población, se utilizó el modelo de regresión de Cox o modelo de riesgos proporcionales. El manejo y análisis de la información se procesó mediante el paquete estadístico SPSS v18.

Resultados

Se recolectó de la base de datos del registro de tumores nacionales del Hospital SOLCA-Quito, durante el período comprendido entre enero del 2000 y septiembre del 2013, un total de 939 pacientes, de los cuales 177 cumplieron los criterios estrictos de elegibilidad relacionados a la enfermedad de base, por tanto, fueron incluidos en el estudio. De éstos, 69 (38%) recibieron el esquema 5FU/LV y 108 (62%) recibieron el esquema FOLFOX 4.

Se realizó la comparación entre los que tenían diagnóstico de adenocarcinoma de colon estadios clínicos II y III sin sub-estadificarlos, que recibieron quimioterapia con el esquema 5FU/LV y aquellos que recibieron quimioterapia con el esquema FOLFOX 4, obteniéndose los siguientes resultados: en primer lugar, en los que recibieron el esquema 5FU/LV se pudo observar que en el primer año de estudio la probabilidad de supervivencia fue del 81.2% (IC 95%: 73.16-88.84) y el mayor riesgo de mortalidad ocurrió en el intervalo de 36 a 48 meses con una probabilidad de supervivencia de 43.1% (IC 95%: 31.04-54.96) La mediana de tiempo fue 41.68 (Tabla 1).

Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 vs. 5FU/LV en estadios clínicos II y III

Maximiliano Ontaneda, David Villacrés, Rafael Aldás, Galo Echeverría, Miguel Andrade, y Verónica Pérez

Tabla 1. Supervivencia con tratamiento según esquema 5FU/LV

Inicio del intervalo (meses)	Número de pacientes que inician en el intervalo	Número de pacientes eliminados durante el intervalo (censurados)	Número de pacientes expuestos a riesgo	Número de eventos terminales	Probabilidad de supervivencia acumulada	IC 95%	Tasa de Riesgo
0-12	69	0	69	13	81.2%	73.16-88.84	0.0173
12-24	56	1	56	8	69.5%	67.92-70.07	0.0129
24-36	47	0	47	9	56.2%	44.24-67.76	0.0176
36-48	38	7	35	8	43.1%	31.04-54.96	0.0219
48-60	23	5	21	0	43.1%	31.04-54.96	0.0000
60-72	18	4	16	2	37.7%	25.38-50.62	0.0111
72-84	12	2	11	1	34.3%	20.86-47.13	0.0079
84-96	9	0	9	1	30.5%	17.36-44.64	0.0098
96-108	8	1	8	0	30.5%	17.36-44.64	0.0000
108-120	7	0	7	0	30.5%	17.36-44.64	0.0000
120-132	7	2	6	0	30.5%	17.36-44.64	0.0000
132-144	5	1	5	0	30.5%	17.36-44.64	0.0000
144-156	4	2	3	0	30.5%	17.36-44.64	0.0000
156-168	2	2	1	0	30.5%	17.36-44.64	0.0000

Fuente: Registro Nacional de Tumores SOLCA Quito, 2013

En cambio, los que fueron sometidos al tratamiento con esquema FOLFOX 4, se pudo observar que en el primer año de estudio la probabilidad de supervivencia fue del 89.8% (IC 95%: 84.32-95.68) y el mayor riesgo de mortalidad ocurrió en el intervalo de 72 a 84 meses, con una probabilidad de supervivencia de 39.7% (IC 95%: 29.61-50.39) La mediana de tiempo fue de 71.75 (Tabla 2).

Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 vs. 5FU/LV en estadios clínicos II y III

Maximiliano Ontaneda, David Villacrés, Rafael Aldás, Galo Echeverría, Miguel Andrade, y Verónica Pérez

Tabla 2. Supervivencia con tratamiento según esquema FOLFOX 4

Inicio del intervalo (meses)	Número de pacientes que inician en el intervalo	Número de pacientes eliminados durante el intervalo (censurados)	Número de pacientes expuestos a riesgo	Número de eventos terminales	Probabilidad de supervivencia acumulada	IC 95%	Tasa de Riesgo
0-12	108	0	108	11	89.8%	84.32-95.68	0.0089
12-24	97	0	97	10	80.6%	73.55-88.45	0.0091
24-36	87	1	86.5	13	68.4%	59.24-76.76	0.0135
36-48	73	8	69	7	61.5%	52.73-71.27	0.0089
48-60	58	7	54.5	8	52.5%	42.22-61.78	0.0132
60-72	43	3	41.5	2	49.9%	40.08-59.91	0.0041
72-84	38	8	34	7	39.7%	29.61-50.39	0.0191
84-96	23	6	20	1	37.7%	27.42-48.58	0.0043
96-108	16	11	10.5	2	30.5%	18.61-43.39	0.0175
108-120	3	0	3	1	20.3%	1.75-38.25	0.0333
120-132	2	0	2	0	20.3%	1.75-38.25	0.0000
132-144	2	2	1	0	20.3%	1.75-38.25	0.0000

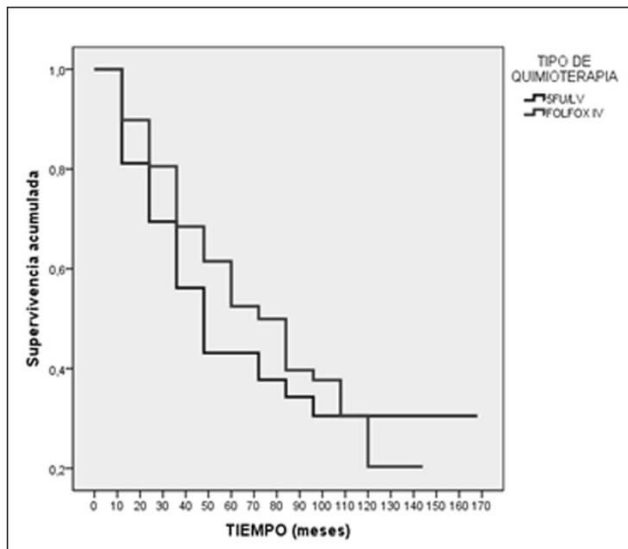
Fuente: Registro Nacional de Tumores SOLCA Quito, 2013

Las curvas de supervivencia nos permiten apreciar gráficamente la comparación del comportamiento de los eventos terminales en ambos grupos: en la Figura 1, se observa que el tratamiento con FOLFOX 4 permite una supervivencia ligeramente mayor que el tratamiento con 5FU/LV hasta los 120 meses y a partir de aquí el tratamiento con 5FU/LV permite tener una mayor supervivencia.

La Figura 2 permite apreciar comparativamente los momentos de máximo riesgo al que están expuestos los pacientes de los dos grupos. Estos momentos se encuentran graficados como picos de mortalidad. Se observa que con el tratamiento de FOLFOX 4 se producen cuatro picos de mortalidad en forma ascendente, siendo el de mayor mortalidad (100 a 120 meses), mientras que el tratamiento con 5FU/LV presenta tres picos de mortalidad de forma descendente.

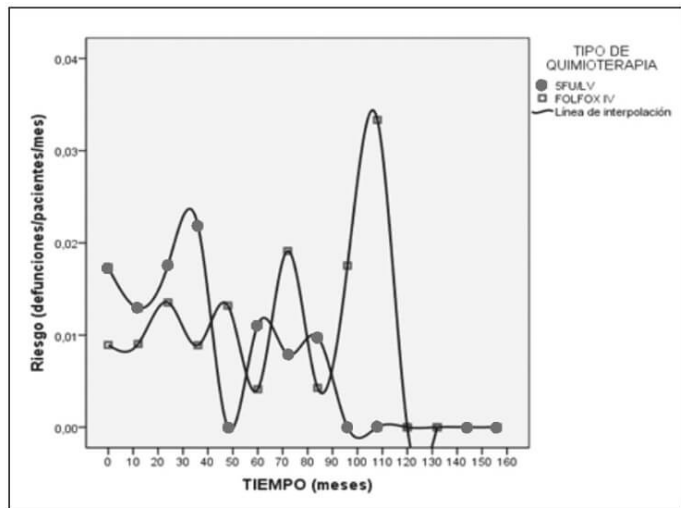
Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 vs. 5FU/LV en estadios clínicos II y III

Maximiliano Ontaneda, David Villacrés, Rafael Aldás, Galo Echeverría, Miguel Andrade, y Verónica Pérez



Fuente: Registro Nacional de Tumores - SOLCA Quito, 2013

Figura 1. Comparación según el método actuarial de la supervivencia entre pacientes sometidos a quimioterapia FOLFOX 4 vs. 5FU/LV



Fuente: Registro Nacional de Tumores - SOLCA Quito, 2013

Figura 2. Comparación según el método actuarial de la función de riesgo entre pacientes sometidos a quimioterapia FOLFOX 4 vs. 5FU / LV

Mediante el análisis de supervivencia con el método de Kaplan Meyer, se observa que el valor de las medias de tiempo (5FU/LV: 68.57 y FOLFOX 4: 68.71), no es estadísticamente significativo, lo cual se comprobó con el valor chi cuadrado de Log-Rank (p : 0.1714) sin embargo, el análisis de las medianas mediante el chi cuadrado de Breslow (p : 0.0473), demuestra que la diferencia es estadísticamente significativa.

Por tanto, esta discrepancia se resuelve con chi cuadrado de Tarone-Ware, afirmando que entre los dos tratamientos no existe una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 3 y 4)

Las curvas de supervivencia nos permiten apreciar gráficamente la comparación del comportamiento de los eventos terminales en ambos grupos: en la Figura 1, se observa que el tratamiento con FOLFOX 4 permite una supervivencia ligeramente mayor que el tratamiento con 5FU/LV hasta los 120 meses y a partir de aquí el tratamiento con 5FU/LV permite tener una mayor supervivencia.

La Figura 2 permite apreciar comparativamente los momentos de máximo riesgo al que están expuestos los pacientes de los dos grupos. Estos momentos se encuentran graficados como picos de mortalidad. Se observa que con el tratamiento de FOLFOX 4 se producen cuatro picos de mortalidad en forma ascendente, siendo el de mayor mortalidad (100 a 120 meses), mientras que el tratamiento con 5FU/LV presenta tres picos de mortalidad de forma descendente.

Mediante el análisis de supervivencia con el método de Kaplan Meyer, se observa que el valor de las medias de tiempo (5FU/LV: 68.57 y FOLFOX 4: 68.71), no es estadísticamente significativo, lo cual se comprobó con el valor chi

Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 vs. 5FU/LV en estadios clínicos II y III

Maximiliano Ontaneda, David Villacrés, Rafael Aldás, Galo Echeverría, Miguel Andrade, y Verónica Pérez

cuadrado de Log-Rank (p : 0.1714) sin embargo, el análisis de las medianas mediante el chi cuadrado de Breslow (p : 0.0473), demuestra que la diferencia es estadísticamente significativa.

Por tanto, esta discrepancia se resuelve con chi cuadrado de Tarone-Ware, afirmando que entre los dos tratamientos no existe una diferencia estadísticamente significativa (Tabla 3 y 4)

Con relación a las recaídas en enfermedad según el esquema de quimioterapia utilizado, se recurrió al chi cuadrado de independencia, mediante el cual se obtuvo como resultado que existe una relación estadísticamente significativa (p : 0.04367) entre el tipo de tratamiento y las recaídas (Tabla 5). El OR fue 1.91 (IC 95%: 0.9655-3.7734), lo que indicó que el tratamiento con FOLFOX 4 ofrece una ventaja terapéutica superior al 5FU/LV (Tabla 6).

Tabla 3. Comparación según el método de Kaplan Meyer entre pacientes sometidos a quimioterapia FOLFOX 4 vs. 5FU/LV

Tipo de quimioterapia	Media		Intervalo de confianza al 95%		Mediana		Intervalo de confianza al 95%	
	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior	Estimación	Error típico	Límite inferior	Límite superior
5FU/LV	68.567	8.341	52.219	84.915	36.000	6.104	24.037	47.963
FOLFOX 4	68.709	5.209	58.499	78.919	72.000	9.135	54.095	89.905
Global	73.590	5.063	63.667	83.513	48.000	8.578	31.188	64.812

Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 vs. 5FU/LV en estadios clínicos II y III

Maximiliano Ontaneda, David Villacrés, Rafael Aldás, Galo Echeverría, Miguel Andrade, y Verónica Pérez

Tabla 4. Confirmación estadística del resultado obtenido con el método de Kaplan - Meyer

	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.871	1	0.1714
Breslow (Generalized Wilcoxon)	3.934	1	0.0473
Tarone-Ware	3.169	1	0.0751

Tabla 5. Pruebas estadísticas para confirmación de recaída

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	4.069	1	0.043677		
Corrección por continuidad	3.441	1	0.063592		
Razón de verosimilitudes	4.033	1	0.044610		
Estadístico exacto de Fisher				0.052	0.032
Asociación lineal por lineal	4.046	1	0.044276		
Prueba de McNemar				0.00000628	
N de casos válidos	177				

Tabla 6. Riesgo de recaída en enfermedad según esquema administrado

Tipo de quimioterapia	Recaída-progresion					
	No		Sí		Total	
	n	%	n	%	n	%
5FU/LV	39	22	30	17	69	39
Folfox 4	77	44	31	18	108	61
Total	116	66	61	34	177	100

Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 vs. 5FU/LV en estadios clínicos II y III

Maximiliano Ontaneda, David Villacrés, Rafael Aldás, Galo Echeverría, Miguel Andrade, y Verónica Pérez

Discusión

Antes del año 2000, el 5FU fue la única quimioterapia citotóxica disponible en el entorno como terapia adyuvante para pacientes con cáncer de colon en estadios clínicos II y III¹⁹. Con el advenimiento del oxaliplatino y su incursión al esquema 5FU/ LV se demostró en varios estudios que existe una actividad significativa en este grupo de pacientes, llegando a convertirse en la norma de referencia para la próxima generación de ensayos clínicos.

De acuerdo al estudio MOSAIC (NCT00275210) se identificó que FOLFOX 4 prolonga la supervivencia de aquellos con cáncer de colon estadio clínico III, en comparación con los que recibieron 5FU/LV sin oxaliplatino, sin embargo en el seguimiento prolongado a 6 años, se notificó que la supervivencia general en todos con estadios II y III no fue estadísticamente significativa.

En la comparación de los esquemas FOLFOX 4 y 5FU/LV realizado en esta investigación durante un periodo de 13 años, se pudo apreciar que no existe una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la supervivencia entre ambos tratamientos, corroborado mediante el procedimiento estadístico de chi cuadrado de Tarone - Ware (3.169, p: 0.0751). De tal manera, pudimos obtener un resultado similar al mencionado en el estudio MOSAIC.

Por otra parte, se observó que el tratamiento con el esquema FOLFOX 4 desarrolla menos riesgo de recaídas (OR: 1.91. IC 95%: 0.9655-3.7734, p: 0.04367), dato similar al que obtuvieron en el estudio MOSAIC, en el cual la supervivencia libre de enfermedad en un periodo de 3 años favoreció a FOLFOX 4 sobre 5FU/LV.

Por lo tanto, con los datos obtenidos en la presente investigación y los mencionados en la bibliografía, llegamos a la conclusión de que no existe una diferencia significativa al añadir oxaliplatino al esquema 5FU/LV en la supervivencia general. De esta manera tuvimos menos toxicidad y nos permitió utilizarlo cuando los pacientes presentaban recaída.

Los resultados en la presente investigación fueron obtenidos mediante un estudio retrospectivo de cohorte histórica, por lo que sería recomendable realizar estudios similares con carácter prospectivo para comparar los mismos.

De la misma manera pensamos que es necesaria una nueva investigación pero valorando el número de ganglios en el estadio clínico III y de esta manera obtener un resultado más adecuado para el tratamiento.

Por lo pronto con esta investigación obtuvimos una respuesta favorable con respecto al esquema 5FU/LV (régimen de la clínica MAYO) para volver a ser utilizado como quimioterapia de primera línea en los estadios clínicos tempranos.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Niederhuber J, Cole C, Grochow L, et al. *Colon Cancer. Abelloff Clinical Oncology. 3rd ed. London: Churchill Livingstone,*

Quimioterapia en adenocarcinoma de colon. Comparación entre esquemas FOLFOX 4 vs. 5FU/LV en estadios clínicos II y III

Maximiliano Ontaneda, David Villacrés, Rafael Aldás, Galo Echeverría, Miguel Andrade, y Verónica Pérez

2004, p 1877-1942.

2. Regine W, Hanna N, DeSimone P, et al. *Cáncer de recto. Oncología clínica*. 3ra. ed. Madrid: Elsevier, 2005, p 1943-65.
3. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 2343-51.
4. Aranda Aguilar E. Tratamiento del cáncer de colon estadios II, III y IV. *Oncología*, 2004; 27: 258-61.
5. Ahnen D, Macrae F, Bendell J. *Clinical presentation, diagnosis, and staging of colorectal cancer*. En: <http://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-staging-of-colorectal-cancer>; consultado el 15/11/2013.
6. Ahnen D, Macrae F. *Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors*. En: <http://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>; consultado el 15/11/2013.
7. Ligbel J, Meyerhardt J. *The roles of diet, physical activity, and body weight in cancer survivorship*. En: <http://www.uptodate.com/contents/the-roles-of-diet-physical-activity-and-body-weight-in-cancer>; consultado el 15/11/2013.
8. Ramos G. Protocolo de Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento del Cáncer de Colon y Recto. En: Sociedad de Lucha contra el Cáncer del Ecuador. Comité de Tumores. En: www.solca.med.ec/htm/CancerColonRecto.htm; consultado el 15/11/2013.
9. Rodriguez-Bigas M, Grothey A. *Overview of the management of primary colon cancer*. En: <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-primary-colon-cancer>; consultado el 12/11/2013.
10. Fletcher R. *Tests for screening for colorectal cancer: Stool tests, radiologic imaging and endoscopy*. En: <http://www.uptodate.com/contents/tests-for-screening-for-colorectal-cancer-stool-tests-radiologic-imaging-and-endoscopy>; consultado el 16/11/2013.
11. Politi P, Etchegoyen S, Braceras D. *Cáncer de Colon y Recto. Cancer Team: Equipo Interdisciplinario de Oncología*. En: www.cancerteam.com.ar/word/colon.doc; consultado el 15/11/2013.
12. Sanoff H. *Adjuvant therapy for resected colon cancer in elderly patients*. En: <http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-therapy-for-resected-colon-cancer-in-elderly-patients>; consultado el 16/11/2013.
13. Brenner T, Duggal S, Natale J, Wirth S. *Treatment protocols for colorectal cancer*. En: <http://www.uptodate.com/contents/treatment-protocols-for-colorectal-cancer>; consultado el 15/11/2013.
14. Clark J, Grothey A. *Systemic chemotherapy for metastatic colorectal cancer: Completed clinical trials*. En: <http://www.uptodate.com/contents/systemic-chemotherapy-for-metastatic-colorectal-cancer-completed-clinical-trials>; consultado el 16/11/2013.
15. Laboratorios Raffo. *Leucovorina cálcica*. En: <http://www.raffo.com.ar/pdf/34512B-pros-Leucovorina.pdf>; consultado el 15/11/2013.
16. André T, Collin P, Louvet C, et al. *Semimonthly 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: 2896-903.
17. de Gramont A, Figer A, Seymour M, et al. *Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938-47.
18. Ramanathan R, Clark J, Kemeny N, et al. *Safety and toxicity analysis of oxaliplatin combined with fluorouracil or as single agent in patients with previously treated advanced colorectal cancer*. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2904-11.
19. André T, Boni C, Navarro M, et al. *Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial*. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3109-16.