

TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE COLON. NUESTRA EXPERIENCIA

CAROLINA MEZA, MARÍA ANGELINA PÉREZ, MARÍA BELÉN FUENTES, ALBERTO CABELLO, JUAN JOSÉ RODRÍGUEZ, VIRGILIO COLÓN, GEORGE OBLITAS, MARÍA CAROLINA ROMERO, ELERDINA THOMAS, CARLOS VILLEGAS, CRISTINA GARCÍA, LUZ M CHEN, LORENA LION, LUIS E PALACIOS, JUAN CARLOS MARIÑO, CARLOS PAZ

INSTITUTO DE ONCOLOGÍA "DR. LUIS RAZETTI" CARACAS, VENEZUELA.

TRABAJO GANADOR DEL PREMIO "DR. FERNANDO RODRÍGUEZ MONTALVO"

RESUMEN

El cáncer de colon es uno de los tumores más frecuentes en nuestro país. Posterior a cirugía, la quimioterapia adyuvante ha mostrado beneficio para los pacientes de alto riesgo y ganglios positivos, por lo que es considerada estándar. **OBJETIVO:** De este estudio, es evaluar la experiencia de nuestra institución en lo que a esta modalidad de tratamiento se refiere durante cinco años. **MÉTODO:** De manera preliminar, se evaluaron un total de 118 pacientes. **RESULTADOS:** La distribución por género fue igual. Los tumores de colon izquierdo ocuparon el mayor porcentaje (45,76 %), la histología más frecuente fue adenocarcinoma. En cuanto al TNM, el T más frecuente fue el T3 (53,1 %) y el N el N0 (46,9 %). El 63,2 % de pacientes recibió quimioterapia adyuvante, siendo los esquemas más utilizados, Folfox 4 62,5 % seguido de Xelox 18,1 % y Capecitabina 13,9. El 66,7 % presentó eventos adversos, siendo las más frecuentes diarreas, náuseas, vómitos, y neuropatía periférica, todos G1/2 en la mayoría de los casos. No hubo muerte asociada al tratamiento. El 100 % de los pacientes tuvieron seguimiento y para el año 2009 el 55,93 % se encontraban vivos. **CONCLUSIONES:** La sobrevida global fue mayor en el grupo que recibió adyuvancia sin llegar a significancia estadística ($P=0,098$) ya que hasta la fecha no se ha alcanzado la mediana de sobrevida global. La sobrevida libre de enfermedad, fue mayor en el grupo que recibió quimioterapia, alcanzado significancia estadística ($P=0,045$).

PALABRAS CLAVE: Cáncer, colon, quimioterapia, adyuvante, sobrevida, global, sobrevida libre, enfermedad.

Recibido: 06/07/2010 Revisado: 04/10/2010
Aceptado para publicación: 10/01/2011

SUMMARY

Colon cancer is one of the most common tumors in our country. Following surgery, adjuvant chemotherapy has shown benefit for patients at high risk and node-positive, so it is considered standard modality. **OBJECTIVE:** The aim of this study is to evaluate the experience of our institution as far as this treatment modality, referred for five years. **RESULTS:** Preliminarily we evaluated total of 118 patients, the gender distribution was equal. Left colon tumors, occupied the highest percentage (45.76 %) and the most common histology was adenocarcinoma. With regard to TNM, T3 was the most frequent (53.1 %) and N0 also (46.9 %). Of the sample assessed, 63.2 % received adjuvant chemotherapy, being the most widely used schemes, Folfox 4 62.5 %, Xelox 18.1 % and Capecitabine 13.9 %. 66.7 % of patients had adverse events, being the most frequent diarrhea, nausea, vomiting, and peripheral neuropathy, all G1/2 in most cases. There were no treatment-related deaths. 100 % of patients had follow-up, for the year 2009, 55.93 % of them were alive. The OS was greater in the group that received adjuvant treatment with regard to that it did not receive it, without statistics significant ($P=0.098$) since up to the date there has not been reached the median of global survival. **CONCLUSIONS:** Similar results were obtained with regard to the DFS, being this major in the group that received chemotherapy, versus the group that did not receive it, reached significant statistics ($P=0.045$).

KEY WORDS: Colon, cancer, chemotherapy, adjuvant, overall survival, disease, free survival.

Correspondencia: Dra. María Belén Fuentes. Instituto Oncológico "Dr. Luis Razetti". Calle real de Cotiza, San José, Caracas, Venezuela. Tel: 04143371357. E-mail: mariabelen.fuentes@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

A escala mundial, un millón de pacientes se diagnostican con cáncer de colon anualmente y de ellos la mitad mueren, a causa de este problema ⁽¹⁾. De este total un aproximado de 230 000 pacientes con cáncer de colon son elegibles para quimioterapia adyuvante ^(1,2).

La decisión de ofrecer esta opción terapéutica se basa en el estadio quirúrgico, el cual es considerado, el mayor factor pronóstico de sobrevida. La invasión tumoral primaria y la afectación de ganglios linfáticos regionales, aportan datos para el riesgo de recaída en esta enfermedad. Llama la atención que del 50 % a 60 % de los pacientes, a quienes se les realiza cirugía definitiva, tienen enfermedad microscópica, lo cual se puede manifestar con recaída local o a distancia después de la cirugía ^(3,4).

La poliquimioterapia en el tratamiento de cáncer de colon metastásico, ha establecido los pilares para el estudio de dichos regímenes en el tratamiento adyuvante. La adición de oxaliplatino a fluoracilo/leucovorina, ha demostrado que prolonga la sobrevida libre de enfermedad significativamente, en pacientes con cáncer colorrectal estadio II/III, con una disminución del riesgo de recurrencia de 21 % y 23 % al compararlo con fluoracilo/leucovorina ^(3,5).

Por más de dos décadas, la quimioterapia adyuvante, ha demostrado aumento en sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en el cáncer de colon ⁽⁶⁾. El estudio pivote publicado por Charles Moertel en 1990, demostró incremento en sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad con 12 meses de adyuvancia basado, en bolo de 5-fluoruracilo y levamisol, y dio paso al primer consenso del NCI (*National Cancer Institute*) para cáncer colorrectal estadio III ⁽⁴⁾. Subsecuentemente estudios conducidos

en 1990 establecieron, que 6 a 8 meses de quimioterapia con bolo de 5-fluoracilo más leucovorina, era el estándar de tratamiento para esa época. Los resultados positivos del estudio MOSAIC (*Multi-center International Study of oxaliplatin/5-fluoracilo/leucovorina in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer*), que reclutó pacientes con estadios II y III, demostró significancia estadística en la sobrevida libre de enfermedad a los pacientes con estadios III con la adición de oxaliplatino al régimen de 5-fluoracilo en infusión más *bolus* de fluoracilo/leucovorina, permitiendo a la FDA (*US Food and Drugs Administration*) aprobar este esquema (FOLFOX-4) adyuvante, para pacientes con cáncer colon estadio III ⁽⁷⁾, que fue seguida de la aprobación europea.

Los esquemas de tratamiento a base de citostáticos aprobados para adyuvancia en carcinoma de colon generalmente tienen un buen perfil de seguridad. Se ha observado que la mortalidad relacionada con el tratamiento es infrecuente. En los regímenes que utilizan 5-fluoracilo, un tercio de los pacientes presentan estomatitis grave (grado 3 o 4) y una cuarta parte diarrea grado 3; leucopenia grado 3 en el 10 % - 15 % de los pacientes y náuseas grado 3 solo en el 5 % - 7 %. Con la pauta de bolos semanales, la toxicidad hematológica aparece en menos del 2 %, ataxia en el 1 % y diarrea grado 3-4 aparece en al menos un ciclo en un 35 % ⁽⁸⁾.

Basado en los estándares internacionales, nos propusimos para este estudio, analizar los últimos 5 años de experiencia respecto a quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon estadio II-III, en el Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti".

MÉTODOS

Previa aceptación del comité académico y de investigación del posgrado de oncología médica del Instituto de Oncología "Dr. Luis Razetti", se obtuvo el registro de todas las

muestras de biopsias revisadas y procesadas, por el servicio de anatomía patológica del instituto, durante el período comprendido entre 01 de enero de 2005 al 31 de diciembre de 2009, estableciendo con esto, la totalidad de pacientes con cáncer de colon de los últimos 5 años, tratados en nuestra institución. Se obtuvo un listado de 231 historias de pacientes, que fueron revisadas exhaustivamente, con obtención de información retrospectiva en lo relacionado al diagnóstico, estadificación, tratamiento y seguimiento de dichos pacientes. Del total de historias, 17 no tenían documentado patología de colon, razón por la cual fueron excluidos, así como también, 31 historias no encontradas en archivo durante todo el período de revisión, limitándose el total de la muestra de historias revisadas a 183, todas con cáncer de colon, de las cuales, 65 no se tomaron en cuenta para el análisis por presentar enfermedad metastásica o cáncer de recto; reduciéndose la muestra final a 118 historias, de pacientes con cáncer de colon estadio I - III a quienes se le ofreció diferentes modalidades terapéuticas, según fuese el caso. Se registraron datos de filiación, fecha de diagnóstico por biopsia y/o cirugía, modalidades quirúrgicas que las dicotomizamos en tratamiento radicales o no, estadificación, necesidad o no de quimioterapia adyuvante con los eventos adversos relacionados, además de la evolución en el tiempo, en cuanto a recaída o tiempo de sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global, documentándose seguimientos vivo o no y segundas líneas terapéuticas bien fuesen quirúrgicas o de quimioterapia.

Dichos datos fueron tabulados en *Excel 2010*® y sometidos a pruebas estadísticas que desglosamos de la siguiente manera:

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias

y porcentajes.

Se estableció un modelo de supervivencia basado en la distribución de Weibull, se comprobó el aspecto de modelo de la distribución de datos mediante una gráfica de P-P; las diferencias en las funciones de supervivencia se determinaron mediante la prueba Breslow. En el caso de los contrastes de la proporción de recurrencia según esquema de quimioterapia adyuvante, se empleó la prueba Z de proporciones según la distribución Chi-cuadrado. Se consideró un valor significativo de contraste si $P < 0,05$. Los datos fueron analizados con *SPSS 183*, para *Windows*®

El objetivo primario fue establecer la sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer de colon estadios II-III según los diferentes esquemas de quimioterapia adyuvante, como objetivos secundarios se evaluaron sobrevida global y seguridad de los esquemas.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES

Un total de 118 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon no metastásico, fueron incluidos en este estudio, retrospectivo analítico. La edad promedio fue 58 años. No hubo diferencias en cuanto a la distribución por sexo (50 %). El grupo histológico más frecuente documentado fue adenocarcinoma (ADC) en 116 pacientes (98,3 %). El tamaño tumoral predominante fue T3, en 60 pacientes (53,1 %) y el estadio ganglionar más frecuente fue N0 en 53 pacientes (46,9 %), y solo en 98 pacientes se comprobó que no había enfermedad metastásica (86,7 %) mientras que en 15 pacientes no pudo ser confirmado (13,3 %) clínicamente. En cuanto a la ubicación anatómica en colon, se observó que la porción descendente o colon izquierdo fue la localización más frecuente (45,76 %) seguido del ascendente o colon derecho. Respecto a la cirugía, 95 pacientes fueron a cirugía radical

(80,50 %), 20 pacientes con cirugía no radical o parcial (16,94 %) y en 3 pacientes no hubo registro de cirugía realizada (2,54 %). Las características de los 118 pacientes son mostradas en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Características basales de los pacientes del estudio

Características	N	%
Sexo		
Masculino	59	50
Femenino	59	50
Histología		
ADC	116	98,3
ADC anillo de sello	1	0,8
Carcinoma neuroendocrino	1	0,8
T		
T1	4	3,4
T2	25	21,2
T3	60	50,8
T4	22	18,6
Tx	2	1,7
N		
N0	53	44,9
N1	26	22,0
N2	21	17,8
Nx	13	11,0
M		
M0	98	86,7
Mx	15	13,3
Localización		
Colon izquierdo	54	45,76
Colon derecho	46	38,98
Colon transversal	15	12,71
Sincrónico	1	0,84
Cirugía		
Radical	95	80,50
No radical	20	16,94
No reportados	3	2,54

QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE

Más de la mitad de los pacientes recibieron quimioterapia adyuvante (72 pacientes que

corresponde al 63,2 %), mientras 42 pacientes no la recibieron (36,8 %). Siendo el esquema de quimioterapia más utilizado FOLFOX-4 en 45 pacientes (62,5 %), seguido de XELOX en 13 pacientes (18,1 %) y Xeloda como monodroga en 10 pacientes (13,9 %). El número de ciclos promedio fue de 12 ciclos en 28 pacientes (40 %), seguidos de 6 ciclos en 21 pacientes (30 %). Cuadro 2.

Cuadro 2. Características de la quimioterapia adyuvante

	N	%
Esquema de quimioterapia		
Folfox-4	45	62,5
Xelox	13	18,1
Xeloda	10	13,9
Mayo	2	2,8
5FU-LV	1	1,4
Número de ciclos de QT		
0	1	1,4
1	6	8,6
3	1	1,4
4	2	2,9
6	21	30,0
7	2	2,9
8	7	10,0
9	2	2,9
12	28	40,0

EVENTOS ADVERSOS

Solo fueron registrados datos de eventos adversos, relacionados o no con la quimioterapia en 48 pacientes (66,7 %) de 72 que recibieron adyuvancia. Al analizar estos, según esquema, determinamos que FOLFOX-4 produjo toxicidad en 31 pacientes (64,6 %), seguido de XELOX en 10 pacientes (20,8 %), Xeloda en 5 pacientes (10,4 %) y 5FU-LV en 2 pacientes (4,2 %).

Cuando se evalúa la toxicidad según sistemas, los principales eventos adversos fueron, en la esfera gastrointestinal, documentándose diarrea, náuseas y vómitos G2 como las más frecuentes en 14, 12 y 12 pacientes respectivamente (11,9 %, 10,2 % y 10,2 %); seguida de trastornos neurosensoriales, como neuropatía sensitiva distal G1 en 11 pacientes (9,3 %) y G2 en 10 pacientes (8,5 %) y síndrome mano-pie G1 y G2 en 8 y 6 pacientes respectivamente (6,8 % y 5,1 %). La toxicidad hematológica más frecuente fue neutropenia G3 en 6 pacientes (5,1 %) y G2 y G4 en 5 pacientes (4,2 %). Estos eventos no difirieron estadísticamente, respecto a los pacientes que no manifestaron ningún evento adverso ($P = 0,684$) Cuadro 3.

SEGUIMIENTO

Se realizó el seguimiento a los 118 pacientes y se observó que 59 pacientes (50 %) están vivos

y sin enfermedad, 7 pacientes (5,93 %) persisten vivos pero con recaída bien sea local o a distancia y 14 pacientes fallecidos (11,86 %). Perdidos 38 pacientes (32,20 %) por el hecho de no haber registro en un período mayor o igual a 12 meses, cuando la consulta mínima para estos pacientes es cada 6 meses en los primeros 5 años.

SOBREVIDA GLOBAL (SG) Y SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE)

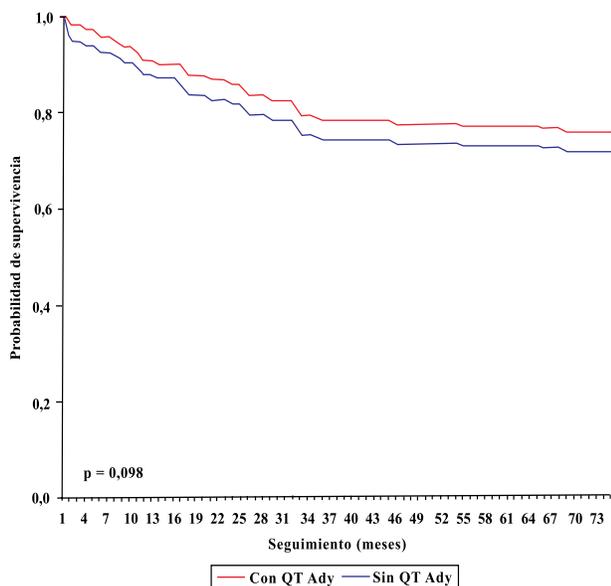
La sobrevida global fue mayor en el grupo que recibió adyuvancia, respecto al que no la recibió, sin llegar a significancia estadística ($P=0,098$) y hasta la fecha no se ha alcanzado la mediana de sobrevida global (Figura 1). Resultados similares fueron obtenidos respecto a la sobrevida libre de enfermedad, siendo esta mayor en el grupo que recibió quimioterapia, vs. el grupo que no la recibió, alcanzado significancia estadística ($P=0,045$) (Figura 2). Cuando se analiza los pacientes que presentaban ganglios

Cuadro 3. Eventos adversos. N° de pacientes según grado de toxicidad y esquema de quimioterapia

Evento adverso	5 FU-LV				Folfox-4				Xeloda				Xelox			
	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4	G1	G2	G3	G4
Diarrea		1			4	11	3	1		1	1	1	1	1		4
Náuseas					4	11	1				1		1	1		
Vómitos					2	11	1				1		1	1		
Síndrome mano-pie					4	4	1		2	1			2			1
Neuropatía sensitiva distal					5	6	1		1				4	3		
Neutropenia		1				4	4	4							1	1
Anemia					1	1								1	1	
Trombocitopenia													1	1		
Neutropenia febril								1					1			
Mucositis		1												1		
Cambios de coloración en piel					3	2							1			
Astenia		1			1	1						1	1			
Pérdida de peso			1		3	3								1	1	
Hiporexia		1			6	6	1									

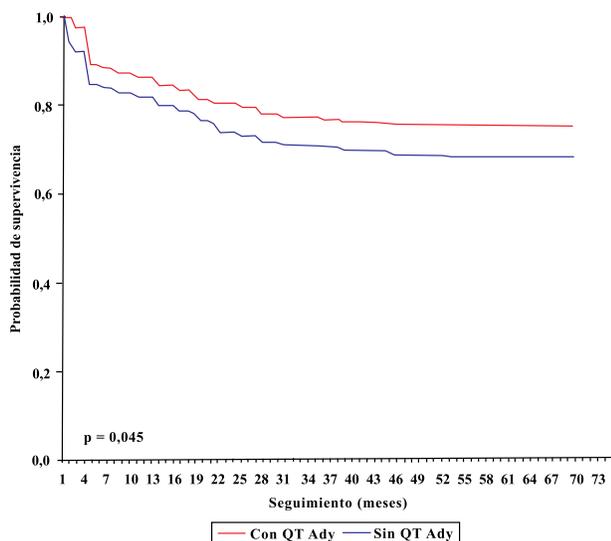
positivos, el grupo más beneficiado en cuanto a sobrevida global y libre de enfermedad fue el

que recibió tratamiento adyuvante alcanzando significancia estadística en ambos ($P=0,033$ y $P=0,030$ respectivamente) (Figura 3 y 4).



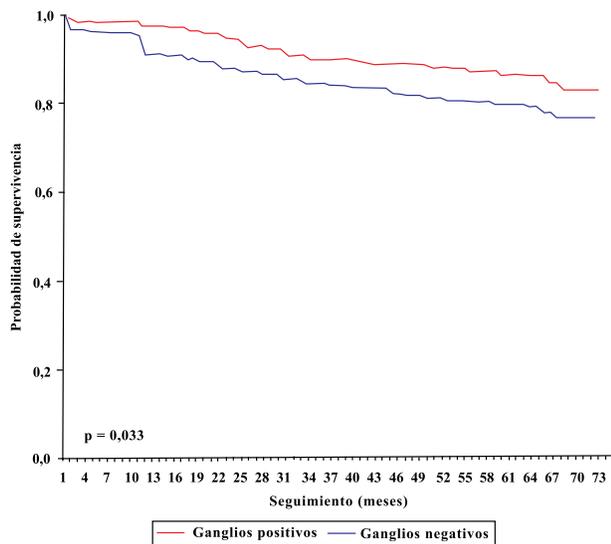
Tiempo (meses)	Con QT Adyuvante	Sin QT
12	90,5	87,7
24	85,4	81,1
36	77,9	74,0
48	77,0	72,6
60	76,6	72,2
72	75,3	71,0

Figura 1. Quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon. Curva de sobrevida global.



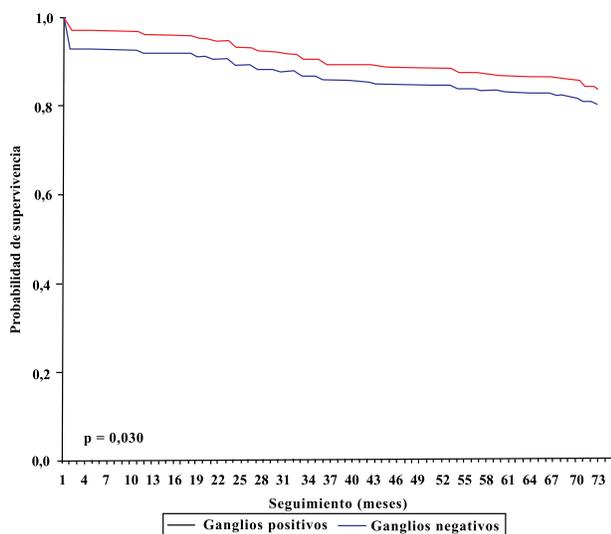
Tiempo (meses)	Con QT Adyuvante	Sin QT
12	87,9	82,9
24	82,7	76,1
36	79,7	73,4
48	78,5	72,3
60	78,0	71,2
72	78,0	71,2

Figura 2. Quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon. Curva de sobrevida libre de enfermedad.



Tiempo (meses)	Con Qt adyuvante	Sin QT
12	97,7	94,7
24	94,3	87,2
36	90,3	83,5
48	89,1	82,4
60	87,1	79,3
72	84,5	77,0

Figura 3. Ganglios linfáticos positivos en pacientes con cáncer de colon. Curva de supervivencia global.

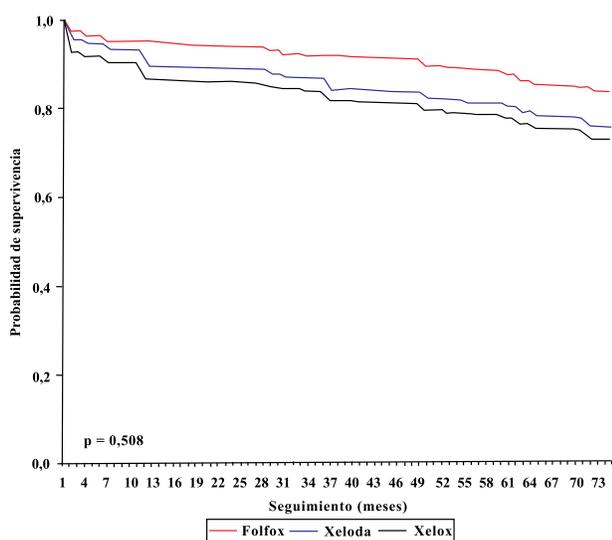


Tiempo (meses)	Con QT adyuvante	Sin QT
12	95,2	90,8
24	91,9	87,7
36	88,0	84,0
48	86,9	82,9
60	84,9	81,0
72	82,4	78,6

Figura 4. Ganglios linfáticos positivos en pacientes con cáncer de colon. Curva de supervivencia libre de enfermedad.

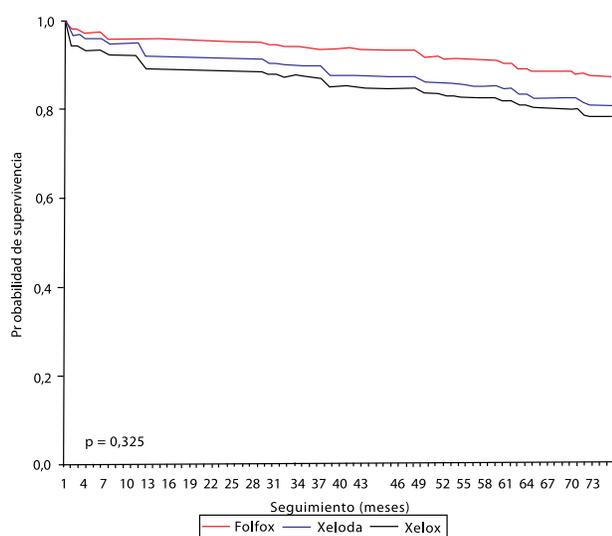
Cuando se discriminan los datos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad de acuerdo al esquema de quimioterapia establecido, se obtiene que el esquema que ofrece mayores

ventajas es FOLFOX 4 sobre XELOX y Xeloda, sin demostrar significancia estadística respecto a cada modalidad ($P=0,508$ y $P=0,325$ respectivamente) (Figura 5 y 6).



Tiempo (meses)	Folfox	Xeloda	Xelox
12	96,4	89,6	91,9
24	95,7	89,0	91,3
36	94,1	87,5	89,7
48	93,7	85,3	87,5
60	91,6	83,4	85,5
72	88,8	79,8	81,8

Figura 5. Esquema de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon. Curva de sobrevida global.



Tiempo (meses)	Folfox	Xeloda	Xelox
12	98,3	91,4	93,7
24	97,3	90,5	92,7
36	96,5	89,8	92,0
48	94,8	86,3	88,5
60	93,9	85,5	87,6
72	92,5	83,1	85,2

Figura 6. Esquema de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon. Curva de sobrevida libre de enfermedad.

RIESGO DE RECURRENCIA (RR)

Al analizar el riesgo de recurrencia en pacientes N0, se puede evidenciar que la proporción de riesgo de recurrencia fue menor en el grupo de pacientes que recibió quimioterapia

(27,5 %) en comparación con el que no recibió adyuvancia OR = 0,38 (IC – 95 %: 0,11 - 3,22), lo cual fue estadísticamente significativo (P = 0,002) (Figura 7).

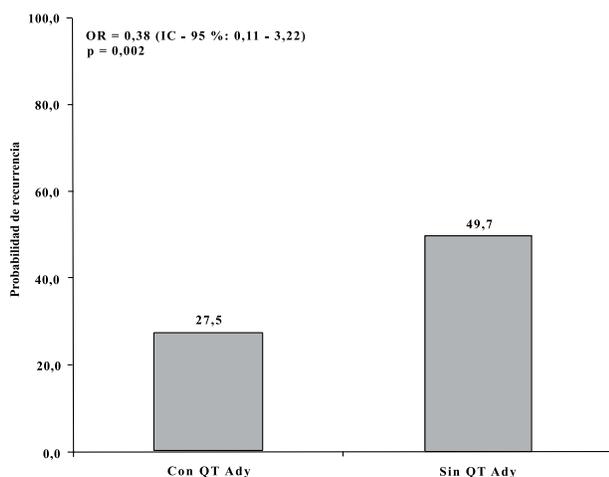


Figura 7. Probabilidad de riesgo de recurrencia según si recibió quimioterapia adyuvante.

RECAÍDA

De los 118 pacientes 103 pacientes han presentado recaída hasta la fecha (87,3 %). De los 15 pacientes que recayeron, 12 (10,2 %) la presentaron a distancia (siendo el hígado órgano de predilección, en 7 pacientes para un 58,33 %) y 3 pacientes con recaída local (2,5 %). Asimismo de los 15 pacientes que recayeron 12 fueron a cirugía secundaria (80 %). Sitios de recaída local y a distancia se encuentran listados en el Cuadro 4.

QUIMIOTERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA

De los 15 pacientes que presentaron recaída

Cuadro 4. Sitios de recaída local y a distancia

Sitio	Nº de pacientes	%
Local	3	2,5
A distancia	12	10,2
Hígado	7	
Retroperitoneal	2	
Gástrica	3	
Sin recaída	103	87,3

de la enfermedad, 12 pacientes (80 %) recibieron quimioterapia de segunda línea y 3 se negaron a recibirla (20 %). En cuanto a los esquemas utilizados, 5 pacientes recibieron quimioterapia + bevacizumab (41,66 %), 4 pacientes quimioterapia + cetuximab (33,33 %) y solo 3 pacientes quimioterapia sola (25 %).

DISCUSIÓN

En nuestra casuística podemos observar como la mayoría de los diagnósticos de esta patología se hacen en tumores localmente avanzados (T3 y T4), pero aun así y afortunadamente, la afección ganglionar no es mayor del 50 %, situación que probablemente se explica porque ambos grupos, los que reciben quimioterapia adyuvante o no, no alcanzan la mediana de supervivencia incluso con seguimientos prolongados, mayores de 5 años. Esto apoya a la cirugía como el arma terapéutica fundamental en el tratamiento de estos tumores.

Cuando se revisa el impacto de la quimioterapia en la supervivencia global vemos que en nuestra serie no alcanza significancia estadística, situación que puede ser explicada por la alta incidencia de pacientes ganglios negativos que recibieron quimioterapia, donde el beneficio del tratamiento sistémico adyuvante es discutible, y aunque se establece que existen factores de riesgo para algunos pacientes con ganglios negativos que podrían justificar la adyuvancia, esto sigue siendo un tema muy controversial, aunque en nuestra serie notamos que si existe un beneficio en supervivencia libre de enfermedad para pacientes ganglios negativos. Estos resultados apoyan los publicados previamente en el estudio MOSAIC⁽⁷⁾, donde a pesar de incluir en un grupo el oxaliplatino como parte del tratamiento, el beneficio para pacientes ganglios negativos es dudoso.

Para pacientes ganglios positivos se plantea una situación diferente. El análisis estadístico muestra beneficios no solo en supervivencia libre de enfermedad, sino que también se extiende

a sobrevida global, lo que coincide con la literatura internacional donde el beneficio de la quimioterapia adyuvante es contundente, y aun sin alcanzar las sobrevidas medianas libres de enfermedad y global, la quimioterapia produjo en nuestra serie, una disminución en la recurrencia de 27,5 %, lo que coincide de manera aproximada con el 23 % del estudio MOSAIC⁽⁹⁾. Esto convierte al tratamiento adyuvante parte necesaria y de indiscutible valor en el tratamiento de los pacientes con cáncer de colon ganglios positivos.

Igualmente, notamos que la toxicidad de los esquemas aplicadas es baja, cuando aparece es leve o moderada y manejable, y que 5-fluoracilo en infusión continua sigue siendo la droga y la manera más eficaz de administrarla. Sin embargo, esquemas con fluoropirimidinas orales

pueden ser para algunos grupos de pacientes esquemas con una eficacia y toxicidad aceptable, y con administraciones más sencillas e incluso totalmente ambulatorias^(9,10).

Como era de esperarse, la recaída hepática es la más frecuente, lo que convierte a esta situación en un serio problema por el pronóstico que implica esta recaída.

Para concluir, la quimioterapia adyuvante es capaz de reducir la probabilidad de recurrencia de un 49,7 % a un 27,5 %, beneficios que no se alcanza en otros tumores con quimioterapia adyuvante, y explica la necesidad y nuestro interés en resaltar y hacer comprender a todos los médicos implicados en el tratamiento del carcinoma de colon, la imperativa necesidad del tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes.

REFERENCIAS

1. Stewart BW, Kleihues P, editores. World cancer report. Lyon France: IARC Press; 2003.p.198.
2. Benson AB 3rd, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Recommendation on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:3408-3419.
3. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2343-2351.
4. [No authors list] NIH consensus conference: Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA.* 1990;264:1444-1450.
5. Wolmark N, Wieand HS, Kuebler JP. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. *J Clin Oncol.* 2005;23:246.
6. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med.* 1990;322:352-358.
7. De Gramont A, Boni C, Navarro M. Oxaliplatin/5-FU/LV in stage II and III colon cancer: Updated results (as of January 04) for efficacy and neurotoxicity of the MOSAIC trial. *Ann Oncol.* 2004;15:1173.
8. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E. 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 NSABPC-04. *J Clin Oncol.* 1999;17:3553-3559.
9. Twelves C, Wong A, Nowacki M. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:2696-2704.
10. Schmoll H, Cartwright T, Tabernero J. Phase III Trial of Capecitabine plus Oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: A planned safety analysis in 1 864 patients. *J Clin Oncol.* 2007;25(1):102-109.