



ORIGINAL REPORT

Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer

Daniel G. Haller, Josep Tabernero, Jean Maroun, Filippo de Braud, Timothy Price, Eric Van Cutsem, Mark Hill, Frank Gilberg, Karen Rittweger and Hans-Joachim Schmoll

Hace más de 20 años varios estudios aleatorizados establecieron que la quimioterapia adyuvante basada en 5-Fluorouracilo (5FU) bolo aumentaba la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en pacientes con cáncer de colon estadio III. En la década de los 90, el 5FU modulado con leucovorin (LV) se convirtió en el régimen estándar y posteriormente dos estudios randomizados, el MOSAIC y el NSABP C-07, demostraron el beneficio en la supervivencia de asociar oxaliplatino al 5FU/LV frente al 5FU/LV solo.

El estudio fase III randomizado NO16968 [XELOX in Adjuvant Co-

lon Cancer Treatment (XELOXA)] se diseñó para investigar el valor de añadir oxaliplatino a la capecitabina, una fluoropirimidina oral que había demostrado una actividad equivalente en cáncer colorrectal metastático, frente a la rama control de 5FU bolo/LV, que era el tratamiento considerado estándar en aquel momento.

En este estudio se estratificó por régimen de 5FU/LV (esquema Clínica Mayo vs Roswell Park), región geográfica, número de ganglios positivos (< 3 vs > 4), niveles basales de CEA (normal vs elevado) y la interacción entre ganglios linfáticos re-

secados y la región geográfica. Los pacientes se randomizaron a tratamiento adyuvante con XELOX (oxaliplatino y capecitabina) o 5FU/LV bolo.

La población con intención de tratar fue de 1.886 pacientes que se incluyeron en 226 centros de 29 países entre abril 2003 y octubre 2004: 944 fueron asignados a XELOX y 942 a 5FU/LV. Los grupos de tratamiento estaban bien balanceados en sus características basales.

La SLE, objetivo principal del estudio, fue estadísticamente mejor en la rama de XELOX con un hazard ra-



Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer

Daniel G. Haller, Josep Tabernero, Jean-Maroun, Filippo de Braud, Timothy Price, Eric Van Cutsem, Mark Hill, Frank Gilberg, Karen Rittweger, and Hans-Joachim Schmoll

A B S T R A C T

Purpose

This multicenter, randomized trial compared capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) with bolus fluorouracil (FU) and folinic acid (FA) as adjuvant therapy for patients with stage III colon cancer.

Patients and Methods

Patients who had undergone curative resection were randomly assigned to XELOX (oxaliplatin 130 mg/m² on day 1 plus capecitabine 1,000 mg/m² twice daily on days 1 to 14 every 3 weeks for 24 weeks) or a standard bolus FU/FA adjuvant regimen (Mayo Clinic for 24 weeks or Roswell Park for 32 weeks). The primary study end point was disease-free survival (DFS).

Results

The intention-to-treat population comprised 1,886 patients; 944 patients were randomly assigned to XELOX and 942 to FU/FA (Mayo Clinic, n = 664; Roswell Park, n = 278). After 57 months of follow-up for the primary analysis, 295 patients (31.3%) in the XELOX group had relapsed, developed a new primary colon cancer, or died compared with 353 patients (37.5%) in the FU/FA group (hazard ratio [HR] for DFS, 0.80; 95% CI, 0.69 to 0.93; P = .0045). The 3-year DFS rate was 70.9% with XELOX and 66.5% with FU/FA. The HR for overall survival (OS) for XELOX compared to FU/FA was 0.87 (95% CI, 0.72 to 1.05; P = .1486). The 5-year OS for XELOX and FU/FA were 77.6% and 74.2%, respectively. Follow-up is ongoing. Preplanned multivariate and subgroup analyses supported the robustness of these findings.

Conclusion

The addition of oxaliplatin to capecitabine improves DFS in patients with stage III colon cancer. XELOX is an additional adjuvant treatment option for these patients.

J Clin Oncol 29. © 2011 by American Society of Clinical Oncology

III ► tio (HR) de 0.80 (IC95% 0.69-0.93; p=0.0045) lo que corresponde a una reducción relativa del riesgo del 20%. La SLE a 3 años para XELOX y 5FU/LV fue de 70.9% y 66.5%, respectivamente. Las tasas de SLE a 4 años y 5 años fueron 68.4% y 66.1%, respectivamente, para XELOX y 62.3% y 59.8%, respectivamente, para 5FU/LV. Estas cifras demuestran que la eficacia superior de XELOX frente a 5FU/LV se mantuvo a lo largo del tiempo, incluso con un aumento de las diferencias.

Con una mediana de seguimiento de 57 meses, 20.9% de los pacientes del grupo XELOX y 23.9%

en el grupo de 5FU/LV habían fallecido. Esta diferencia no alcanzó diferencias estadísticamente significativas (HR 0.87; IC95% 0.72-1.05; p=0.1486). La SG a 5 años para XELOX y 5FU/LV fue 77.6% y 74.2%, respectivamente. Está planeado un análisis posterior a los 2 años del primer análisis.

En cuanto a la seguridad, XELOX se asoció a menos neutropenia grado 3-4 (9% vs 16%), menos neutropenia febril (<1% vs 4%) y mucositis grado 3-4 (<1% vs 9%) que el 5FU/LV. Sin embargo, XELOX tuvo más síndrome mano-pie grado 3 (5% vs <1%) y trombopenia grado 3-4 (5%

vs <1%) que 5FU/LV. La mortalidad a 60 días de todas las causas fue 1% en los dos grupos de tratamiento.

Los resultados del NO16968 confirman los resultados de los estudios MOSAIC y NSABP C-07. Estos tres estudios demuestran de forma inequívoca que el oxaliplatino mejora la SLE cuando se asocia a una fluoropirimidina en pacientes con cáncer de colon estadio III, con independencia de la fluoropirimidina administrada (5FU bolo, 5FU infusión continua o fluoropirimidina oral). Por lo tanto, actualmente existen varias opciones de tratamiento adyuvante para estos pacientes.