

# Tratamiento adyuvante y resultados

Cristina Grávalos Castro<sup>a</sup> y M.<sup>a</sup> Ángeles Pérez Escutia<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicios de Oncología Médica y <sup>b</sup>Oncología Radioterápica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

## Resumen

Aproximadamente el 50% de los pacientes tratados con cirugía con intención curativa fallecerán por recurrencia del cáncer colorrectal. La quimioterapia (QT) adyuvante aumenta la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global en el estadio III del cáncer de colon, y es controvertida en el estadio II, salvo en pacientes de alto riesgo. Actualmente el 5-fluorouracilo (5-FU) y leucovorin (LV), administrado por vía intravenosa durante 6 meses, se considera el régimen más adecuado. No existe ninguna opción terapéutica estándar tras la resección de metástasis, pero en la práctica clínica diaria se suele emplear 5-FU/LV durante 6 meses. En metástasis hepáticas irresecables de inicio, la QT neoadyuvante logra una reducción del tamaño del tumor y permite resecciones completas en casos seleccionados. Los pacientes ancianos con buen estado general pueden beneficiarse de la QT igual que los más jóvenes. En estadios II y III de cáncer de recto, la administración postoperatoria de radioterapia pélvica y quimioterapia basada en 5-FU disminuye la recidiva local y aumenta la supervivencia. La eficacia de nuevos citostáticos, como las fluoropirimidinas orales (UFT, capecitabina), raltitrexed, irinotecán y oxaliplatino, se está estudiando en ensayos clínicos aleatorizados. La identificación de nuevos factores pronósticos permitirá seleccionar a subgrupos de mayor riesgo que puedan necesitar terapias más agresivas.

**Palabras clave:** Cáncer de colon. Cáncer de recto. Quimioterapia. Inmunoterapia. Radioterapia. Adyuvante. Neoadyuvante. Estudios aleatorizados. Ancianos.

## ADJUVANT TREATMENT AND RESULTS

Despite curative surgery, approximately 50% of patients with colorectal cancer will die due to disease relapse. Adjuvant chemotherapy has been shown to improve disease free survival and overall survival in patients with stage III colon cancer, and remains controversial in stage II, except for patients with high-risk characteristics. 5-Fluorouracil (5-FU) and leucovorin (LV) given intravenously for 6 months is the reference regimen. There is no a standard therapy after metastases resection, but 5-FU/LV for 6 months is often offered in the clinical practice. In selected cases of non-resectable metastases, the tumor size may be reduced by neoadjuvant chemotherapy and a complete resection performed. Selected elderly patients colon cancer can receive the same benefit as their younger counterparts. Combined-modality therapy (fluorouracil-based chemotherapy plus concurrent pelvic radiation) decreases local recurrence and improves overall survival in stage II and stage III rectal cancer. New drugs, such as oral fluoropyrimidines (UFT, capecitabine), raltitrexed, irinotecan and oxaliplatin, are being tested in randomized clinical trials. Identification of new prognostic factors will contribute to select subgroups of patients with higher risk of recurrence who would benefit with more aggressive treatment.

**Key words:** Colon cancer. Rectal cancer. Chemotherapy. Immunotherapy. Radiotherapy. Adjuvant. Neoadjuvant. Randomized trials. Elderly.

## Introducción

La cirugía es el tratamiento de elección de los pacientes con enfermedad localizada de inicio, lo que sucede en el 75-80% de los casos. Sin embargo, y a pesar de que no existe evidencia macroscópica de tumor residual tras la resección quirúrgica, más del 50% de los pacientes recaerá. La presencia de células tumorales viables ocultas (micrometástasis), indetectables con los métodos diag-

Correspondencia: Dra. C. Grávalos Castro.  
Micenas, 126. 28230 Las Rozas. Madrid. España.  
Correo electrónico: cgravalos@terra.es

nósticos actuales, es la causa de la aparición de las recidivas.

El riesgo de recurrencia se relaciona directamente con el estadio, que viene determinado por el grado de invasión de la pared intestinal, el número de ganglios regionales afectados y la existencia o no de metástasis a distancia. Las clasificaciones más empleadas son el sistema TNM de la UICC/AJCC<sup>1</sup> y la de Astler-Coller modificada<sup>2</sup>. La supervivencia global (SG) a los 5 años es del 85-95% en los estadios iniciales (T1-T2 o A-B1). Al aumentar el grado de afectación de la pared del colon (estadio II o B2) o aparecer metástasis en los ganglios regionales (III o C), la supervivencia disminuye, llegando a ser inferior al 30% si se combinan varios factores pronósticos desfavorables. En caso de metástasis a distancia (IV o D) la SG es inferior al 5%<sup>3</sup>, excepto en pacientes seleccionados tratados con resección de metástasis.

Etimológicamente, el término "adyuvante" deriva del latín *adiuvans*, *-antis*, que significa "el que ayuda". El tratamiento adyuvante se administra de forma complementaria a la cirugía con la intención de erradicar las posibles micrometástasis y aumentar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la SG. En cambio, la terapia neoadyuvante se aplica de forma preoperatoria para transformar en resecable el tumor primario y/o las metástasis, y permitir así una cirugía radical. Las dos indicaciones más claras son la quimiorradioterapia preoperatoria en el cáncer de recto localmente avanzado y la quimioterapia (QT) en metástasis hepáticas irresecables de inicio.

Durante los últimos 40 años, múltiples ensayos clínicos de QT, inmunoterapia y/o radioterapia (RT) adyuvantes han incluido a miles de pacientes para intentar identificar tratamientos que produzcan un impacto beneficioso en la supervivencia. Algunos estudios incluyen sólo el cáncer de colon, o sólo de recto; en cambio, en otros participan pacientes con tumores de ambas localizaciones.

## Tratamiento adyuvante del cáncer de colon

### Quimioterapia

El 5-fluorouracilo (5-FU), una pirimidina fluorada que intracelularmente se convierte en metabolitos que se unen a la timidilato sintetasa e inhiben la síntesis de timidina, ADN y ARN, es el citostático más usado, solo o en combinación.

**Quimioterapia sistémica.** Entre 1950 y 1975 se realizaron los primeros estudios con 5-FU, fluorodeoxiuridina (FUDR) o tiotepa, que se administraban como monoterapia a dosis consideradas hoy día subóptimas. Los grupos de pacientes eran heterogéneos, incluían resecciones paliativas o radicales y cualquier estadio. A pesar de ello, dos de los 5 estudios más importantes que comparaban el 5-FU frente a observación tras cirugía demostraron un pequeño beneficio en la SG a los 5 años, sobre todo en el estadio III<sup>4,5</sup>.

A partir de 1970 una segunda generación de ensayos clínicos estudió la combinación de 5-FU con metil-CCNU, con o sin vincristina (MOF o MF), esquema que entonces se consideraba más activo en la enfermedad metastásica. En ocasiones también se asociaba inmunoterapia no

específica con BCG o levamisol (LEV), un antihelmíntico. Los resultados de 6 estudios en fase III, que incluyeron a 4.186 pacientes, fueron dispares: en algunos existía una mejoría de la SLE o la SG con la QT adyuvante, pero en otros no. Finalmente el MOF/MF se abandonó debido a la aparición de algunos síndromes mielodisplásicos o leucemias agudas por el metil-CCNU<sup>6</sup>.

Un metaanálisis de los estudios publicados hasta 1986 con datos de 6.791 pacientes no encontró un efecto beneficioso con la QT, pero cuando el análisis se restringió a los 4.700 pacientes tratados con 5-FU se observó que las tasas de supervivencia a los 5 años eran entre un 2,3 y el 5,7% mayores que las obtenidas con cirugía sola, aunque sin alcanzar significación estadística<sup>7</sup>.

En 1989 un ensayo de la Clínica Mayo/North Central Cancer Treatment Group (NCCTG) demostró que la administración de 5-FU y levamisol (LEV) durante 12 meses aumentaba la SLE y SG en el estadio III de cáncer de colon, pero no en el estadio II<sup>8</sup>. Un Intergroup formado por el NCCTG, Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y Southwest Oncology Group (SWOG), en un estudio nacional confirmatorio que incluyó sólo el cáncer de colon en estadio III, comprobó que los pacientes tratados con 5-FU/LEV tenían una reducción del 40% en la tasa de recidivas y del 33% en la mortalidad, comparado con cirugía sola<sup>9</sup>. Basándose en estos resultados, en 1990 el National Institute of Health (NIH) de EE.UU. recomendó, en una conferencia de consenso, que a los pacientes con carcinoma de colon en estadio III que no participasen en ensayos clínicos se les ofreciera tratamiento adyuvante con 5-FU/LEV<sup>10</sup>. De esta manera, 5-FU/LEV administrado durante 12 meses se convirtió en el grupo control para los nuevos estudios. Un estudio holandés confirmó posteriormente este beneficio en la supervivencia<sup>11</sup>.

Antes de que se publicaran los resultados del Intergroup 0035, varios grupos estaban investigando la combinación de 5-FU y leucovorín (LV) o ácido folínico, un modulador bioquímico del 5-FU que potencia su acción citotóxica, en adyuvancia, porque se ha comprobado que 5-FU/LV tiene mayor actividad en la enfermedad avanzada que el 5-FU solo<sup>12</sup>. En los estudios del Intergroup 0085<sup>13</sup>, International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trial (IMPACT)<sup>14</sup> y National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) C03<sup>15</sup>, se confirmó el beneficio en la supervivencia de los pacientes tratados con 5-FU/LV durante 6 meses frente al grupo control, que fue observación en los dos primeros y MOF en el estudio del NSABP C03, porque era el tratamiento adyuvante que este grupo consideraba estándar después de los resultados de su estudio C01. En la tabla 1 se recogen los ensayos clínicos más importantes con 5-FU/LEV o 5-FU/LV frente a control.

Tras demostrar que el 5-FU/LEV y 5-FU/LV aumentaban de manera estadísticamente significativa la SLE y SG tras resección quirúrgica en el estadio III, el siguiente paso fue comparar los dos esquemas y la combinación de los tres fármacos (5-FU/levamisol/leucovorín), para conocer cuál tenía mayor eficacia, menor toxicidad y establecer la duración óptima (6 frente a 12 meses). De estos estudios, que se resumen en la tabla 2, se han extraído varias conclusiones: el 5-FU/LV a dosis bajas (20 mg/m<sup>2</sup>) es equivalente a dosis altas (200-500 mg/m<sup>2</sup>);

TABLA 1. Quimioterapia adyuvante en el carcinoma de colon: 5-FU/levamisol o 5-FU/LV frente a control

	N.º de pacientes	Estadio	Grupos	SLE (%)	p	SG (%)	p	Comentarios
NCCTG <sup>8</sup>	401	II y III	Observación LEV solo × 12 meses	64 —	0,02	71 —	NS	Supervivencia a 3 años, mejor SLE y SG en III
Intergroup 0035 <sup>9</sup>	929	III	5-FU/LEV × 12 meses Observación LEV solo × 12 meses	77 47 NS	< 0,0001	75 55 NS	0,007	Supervivencia a 3 años ↓ 40% recidiva ↓ 33% en mortalidad
NACCP <sup>11</sup>	1.029	II y III	5-FU/LEV × 12 meses Observación	63 —	NS	71 58	0,007	Supervivencia a 5 años Cáncer de colon y recto
Intergroup 0085 <sup>13</sup>	309	II alto riesgo y III	5-FU/LEV × 12 meses Observación	68 58	0,004	68 63	0,01	Supervivencia a 5 años LV bajas dosis
IMPACT-1 <sup>14</sup>	1.493	II y III	5-FU/LV × 6 meses Observación 5-FU/LV × 6 meses	74 62 71	< 0,0001	74 78 83	0,018	Supervivencia a 3 años. ↓ recidiva en III, pero no en II. ↓ 21% mortalidad (II: 8% NS; III: 30%, p = 0,003)
NSABP C03 <sup>15</sup>	1.025	II y III	MOF × 12 meses 5-FU/LV × 12 meses	54 66	0,0004	66 76	0,003	Supervivencia a 5 años ↓ 25% mortalidad y ↓ recidiva

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; NCCTG: North Central Cancer Treatment Group; NACCP: Netherlands Adjuvant Colon Cancer Project; IMPACT: International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trial; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; 5-FU: 5-fluorouracilo; LEV: levamisol; LV: leucovorin; MOF: metil-CCNU; vincristina, 5-FU; NS: no significativo.

TABLA 2. Estudios de 5-FU/levamisol frente a 5-FU + leucovorin frente a 5-FU + levamisol/leucovorin

	N.º de pacientes	Estadio	Grupos	SLE 5 años (%)	SG 5 años (%)	Comentarios
Intergroup 0089 <sup>16</sup>	3.759	II y III	5-FU/LEV × 12 meses 5-FU/LV (mayo) × 6 meses 5-FU/LV (NSABP) × 8 meses	56 59 60	63 66 65	5-FU/LV/LEV mejor SLE y SG que 5-FU/LEV Sin diferencias entre los otros grupos
Intergroup 0089-46-51 <sup>17</sup>	891	II alto riesgo y III	5-FU/LEV/LV × 6 meses 5-FU/LEV × 6 meses 5-FU/LEV × 12 meses 5-FU/LV × 6 meses	60 58 63 63	67 60 68 70	5-FU/LV/LEV × 6 es mejor que 5-FU/LEV × 6 meses 6 = 12 meses
NSABP C04 <sup>18</sup>	2.078	II y III	5-FU/LEV/LV × 12 meses 5-FU/LEV × 12 meses 5-FU/LV × 12 meses	57 60 65	63 70 74	La adición de levamisol a 5-FU/LV no aporta beneficio
IKN <sup>19</sup>	496	III	5-FU/LEV/LV × 12 meses 5-FU/LEV × 12 meses	64 49	73 55	Sin diferencias significativas en SLE ni en SG
AGO <sup>20</sup>	680	III	5-FU/LEV/LV × 12 meses 5-FU/LEV × 12 meses 5-FU/LV × 12 meses	46 49* 58*	59 65 73	Supervivencia a 4 años, mejor SLE (p = 0,008) y SG (p = 0,03) con 5-FU/LV
QUASAR <sup>21</sup>	4.927	II y III	5-FU/LV 175 × 6 meses 5-FU/LV 25 × 6 meses 5-FU/LEV/LV × 6 meses 5-FU/LV/placebo × 6 meses	36 36 37 35	70 71 69 71	Cáncer de colon y de recto Sin diferencias entre dosis altas y bajas de 5-FU/LV LEV no mejora la supervivencia

\*Supervivencia media; SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; IKN: Integraal Kankercentrum Noord Nederland; AGO: Arbeitsgemeinschaft Gastrointestinale Onkologie; QUASAR: Quick and Simple and Reliable study; 5-FU: 5-fluorouracilo; LEV: levamisol; LV: leucovorin.

5-FU/LV durante 6 meses es igual de eficaz que 12, y 5-FU/LEV durante 6 meses es inferior a 12<sup>16,21</sup>.

Otra manera de administrar el 5-FU es la infusión continua (i.c.), que es más activa y menos tóxica en la enfermedad avanzada que el 5-FU/LV en bolo<sup>22</sup>. En un estudio inglés, tres meses de 5-FU i.c. produce un beneficio en la SLE y SG, al menos, equivalente a 5-FU/LV durante 6 meses, con menos toxicidad y mejor calidad de vida<sup>23</sup>. En cambio, el estudio del Intergroup-0153, que comparó 5-FUic/LEV frente a 5-FU/LV/LEV en bolo, se cerró prematuramente porque no encontró ventaja en el grupo de 5-FU i.c. en el análisis intermedio<sup>24</sup>. Un tercer ensayo clínico refiere menor toxicidad con 5-FU/LV i.c. y está pendiente

de presentar los datos de eficacia<sup>25</sup> (tabla 3). Actualmente está en marcha el estudio PETACC-2, que compara 5-FU/LV en bolo con varios esquemas de 5-FU i.c.

En los últimos años se han desarrollado otros citostáticos activos en el cáncer colorrectal, como las fluoropirimidinas orales (capecitabina, UFT), el raltitrexed o tomudex, el irinotecán (CPT-11) y el oxaliplatino (L-OHP). En la enfermedad metastásica, las fluoropirimidinas orales, profármacos del 5-FU, han demostrado su equivalencia con 5-FU/LV en bolo en cuanto a tasa de respuestas, con mejor perfil de tolerancia y la ventaja de su administración oral<sup>26,27</sup>. El raltitrexed, un inhibidor selectivo de la timidilato sintetasa, también tiene una actividad similar al 5-FU/LV en bolo<sup>28</sup>. Las combi-

TABLA 3. Estudios aleatorizados de 5-FU/LV en bolo frente a 5-FU en infusión continua

	N.º de pacientes	Estadio	Grupos	SLE 5 años (%)	SG 5 años (%)	Comentarios
RMH <sup>23</sup>	716	II y III	5-FU/LV bolo × 6 meses 5-FU i.c. × 3 meses	59,7 69,2	73,7 74,6	Cáncer de colon y recto. SG igual Mejor SLE (p = 0,01) y menos toxicidad con i.c.
SWOG9415 INT-0153 <sup>24</sup>	1.078	II alto riesgo, III III	5-FU/LEV/LV bolo × 6 meses 5-FU i.c./LEV × 6 meses	– –	77 76	No beneficio Diferentes toxicidades
GERCCR25	902	II y III	5-FU/LV bolo × 6-9 meses 5-FU/LV i.c. × 6-8 meses	– –	– –	Menos toxicidad con 5-FU/LV en i.c.
PETACC2	1.624	III	5-FU/LV bolo 5-FU ± LV i.c.	– –	– –	En marcha

SLE: supervivencia libre de enfermedad. SG: supervivencia global; RMH: Royal Marsden Hospital; SWOG: Southwest Oncology Group; GERCCR: Group Regional d'Étude du Cancer colo-Rectal. PETACC: Pan European Trial in Adjuvant Colon Cancer; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorin; i.c.: infusión continua.

TABLA 4. Estudios aleatorizados de nuevos citostáticos en marcha o recientemente cerrados

	N.º de pacientes	Estadio	Fármaco en estudio	Ramas	Situación
PETACC 1	2.765	III	Tomudex	5-FU/LV bolo Tomudex	Cerrado
PETACC 3	1.800	II y III	CPT-11 (irinotecan)	5-FU/LV i.c. 5-FU/LV/CPT-11	Cerrado
CALGB C89803	1.263	III	CPT-11	5-FU/LV bolo CPT-11/5-FU/LV	Cerrado
MOSAIC	1.500	II y III	Oxaliplatino	5-FU/LV i.c. 5-FU/LV/L-OHP	Cerrado
NSABP C06	1.452	II y III	UFT	5-FU/LV bolo UFT/LV	Cerrado
X-ACT	1.956	III	Capecitabina	5-FU/LV bolo Capecitabina	Cerrado

PETACC: Pan European Trial in Adjuvant Colon Cancer; CALGB: Cancer and Leukemia Group B; MOSAIC: Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-FU/LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer; NSABP: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; X-ACT: Xeloda-Adjuvant Chemotherapy Trial; 5-FU: 5 fluorouracilo; LV: leucovorin; i.c.: infusión continua.

naciones de CPT-11/5-FU/LV o L-OHP/5-FU/LV producen mayor tasa de respuestas, aumento del tiempo a la progresión y, en algunos estudios, de la SG cuando se compara con 5-FU/LV solo<sup>29,30</sup>. En la tabla 4 se resumen los ensayos clínicos más destacados con alguno de estos nuevos anti-neoplásicos en adyuvancia de cáncer de colon.

Por tanto, la QT adyuvante está claramente indicada en estadio III, pero su eficacia ha sido menos explorada en otras situaciones como el estadio II, metástasis rese-cadas y ancianos.

### 1. Estadio II.

En este estadio es más difícil demostrar un incremento en la supervivencia porque su pronóstico es mejor y porque el número de pacientes con estadio II incluidos en estudios es relativamente pequeño (se requieren 4.700 pacientes para detectar una reducción en el riesgo absoluto del 4% a los 5 años<sup>31</sup>). En los estudios C01, C02, C03 y C04, que en total incluían a 1.565 pacientes con estadio II, el NSABP observó un beneficio similar en la reducción de la recidiva y la mortalidad en los estadios II y III<sup>32</sup>. Sin embargo, estos resultados han de interpretarse con cautela porque los grupos de tratamiento no eran iguales en todos los estudios<sup>32</sup>. El Netherlands Adjuvant Colon Cancer

Project (NACCP) también refiere una disminución del 19% en la mortalidad con 5-FU/LEV frente a observación en el estadio II<sup>11</sup>. Por el contrario, el IMPACT-B2, basado en los datos de 1.006 pacientes, no apoya el empleo de 5-FU/LV como tratamiento estándar<sup>33</sup>.

Por tanto, la indicación de QT adyuvante en estadio II es controvertida<sup>31</sup>. Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes con tumores de alto riesgo (perforación, obstrucción intestinal, invasión venosa, linfática o perineural, adherencia/infiltración de órganos vecinos, grado pobremente diferenciado) que tienen peor supervivencia, y por ello se les aconseja tratamiento adyuvante igual que en el estadio III. En el resto de los casos, de forma individualizada y en ausencia de contraindicaciones médicas, se puede ofrecer 5-FU/LV durante 6 meses, después de una conversación detallada con el paciente, que debe entender que no se ha demostrado definitivamente su eficacia, que el beneficio, si existe, es probablemente pequeño y que la QT no está exenta de toxicidad.

### 2. Estadio IV:

– *Tratamiento adyuvante de metástasis rese-cadas.* En el momento del diagnóstico, existen metástasis a distancia en el 25% de los casos, y otro 30-40% las desarrollará

TABLA 5. Estudios aleatorizados de HAI + quimioterapia sistémica frente a quimioterapia sistémica u observación tras resección de metástasis hepáticas

	N.º de pacientes	Grupos	SLE (%)	p	SLE hepática (%)	p (%)	SG	p	Comentarios
MSKCC <sup>37</sup>	156	HAI + 5-FU/LV i.v.	55	0,09	89	< 0,0001	85		
		5-FU/LV i.v.	41		57		69	0,02	Supervivencia a 2 años
Intergroup <sup>38</sup>	109	HAI + 5-FU i.v., i.c.	45,7	0,04	67	0,03	61,5		Supervivencia a 4 años
		Observación	25,2		43		52,7	0,6	

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Center; HAI: quimioterapia intraarterial con fluorodeoxirudina; 5-FU: 5-fluorouracilo; i.c.: infusión continua; i.v.: intravenoso.

durante la evolución de la neoplasia. Desafortunadamente, sólo el 20-25% de estos pacientes serán candidatos a resección quirúrgica, único tratamiento que puede ofrecer posibilidades de curación. La SG a los 5 años tras metastasectomía hepática o pulmonar es del 20-40%<sup>34,35</sup>, aunque alguna serie muy seleccionada publica cifras cercanas al 50%<sup>36</sup>. La SLE es menor; el 60-70% de los casos recidivarán generalmente en el hígado y/o pulmón.

Los estudios aleatorizados de tratamiento adyuvante tras cirugía de metástasis son escasos y poco homogéneos en sus criterios de selección de pacientes, regímenes, duración y vía de administración de la QT, lo que dificulta la interpretación de los resultados.

Dos ensayos clínicos han analizado la combinación de QT intraarterial hepática (HAI) y QT sistémica, frente a 5-FU/LV intravenoso (i.v.)<sup>37</sup> u observación<sup>38</sup> tras cirugía de metástasis hepáticas. En ambos se observó una disminución de las recidivas en el hígado, que en el estudio del Memorial Sloan Kettering Cancer Center también se acompañaba de una mejoría en la SG a los dos años<sup>37</sup>. Este beneficio en la SG no se confirmó en el estudio del Intergroup<sup>38</sup>, quizá por falta de poder estadístico, y porque algunos pacientes habían sido sometidos a nuevas resecciones (tabla 5).

Actualmente se están realizando varios ensayos clínicos aleatorizados con QT sistémica tras resección de metástasis hepáticas frente a un grupo control. Mientras tanto, y hasta que se disponga del resultado de estos estudios, no existe ninguna opción terapéutica estándar tras la resección de metástasis del cáncer colorrectal. No obstante, en la práctica clínica diaria generalmente se emplea 5-FU/LV durante 6 meses, como en el estadio III.

– *Tratamiento neoadyuvante de metástasis irresecables de inicio.* No existen datos publicados sobre la neoadyuvancia en tumores de colon resecables dado el claro beneficio de la cirugía sobre la QT y no es probable que se realicen. En metástasis hepáticas irresecables, varios estudios no aleatorizados demuestran que la QT neoadyuvante puede disminuir el volumen tumoral y permitir la cirugía de metástasis en casos seleccionados<sup>39</sup>, consiguiendo una supervivencia a los 5 años del 40% en alguna serie<sup>40</sup>. La European Organization for Research and Treatment of Cancer está analizando la eficacia de oxaliplatino/5-FU/LV i.v. como tratamiento neoadyuvante en metástasis hepáticas.

### 3. Ancianos.

Se define como “anciano” a la persona cuya edad supera

los 65 años. Debido al aumento de la población de personas mayores, y a que la incidencia del cáncer colorrectal (CCR) es máxima en la sexta y séptima décadas de la vida, no es de extrañar que en Europa el 40% de los casos nuevos se presente en personas mayores de 75 años; sin embargo, pocos ancianos participan en ensayos clínicos<sup>41</sup>.

Los datos de 3.351 pacientes, incluidos en 7 estudios aleatorizados, demuestran una reducción del 32% en la recidiva y del 24% en la mortalidad para los pacientes de todas las edades que recibieron QT adyuvante (5-FU/LEV o 5-FU/LV) frente a cirugía sola. Los ancianos (> 70 años) se beneficiaban igual que los más jóvenes, sin presentar una toxicidad mayor, excepto leucopenia en un estudio<sup>42</sup>.

Si se tiene en cuenta que muchas personas mayores son autosuficientes y pueden tener una esperanza de vida de 10-12 años, y que las recaídas del cáncer colorrectal aparecen en los 5 primeros años después de la cirugía, es razonable pensar que la QT adyuvante puede evitar recidivas en pacientes septuagenarios y octogenarios seleccionados. No obstante, hay que ser cauteloso en la extrapolación de las conclusiones de los ensayos clínicos a la población general de ancianos, porque no se ha determinado la influencia de tener una edad de 80 años o mayor, el deterioro cognitivo, el inadecuado soporte social, etc. en la eficacia y tolerancia de la QT.

*Quimioterapia intraportal.* Un metaanálisis de 9 estudios de QT regional, que incluyen a 3.824 pacientes, concluye que esta modalidad de tratamiento disminuye la mortalidad en un 13% por efecto sistémico de la QT<sup>43</sup>.

### Inmunoterapia

Las células tumorales pueden ser destruidas mediante la respuesta inmunitaria mediada por células, generalmente los linfocitos CD8 (citotóxicos). Sin embargo, los cánceres colorrectales son poco inmunogénicos y pueden evadirse de la destrucción inmunitaria por varios mecanismos, como la “tolerancia tumoral”. Se han diseñado varios enfoques para intentar revertir esta situación, como la vacunación o el empleo de anticuerpos monoclonales (AcMo).

*Vacunación.* Dos ensayos clínicos refieren una mejoría en la SLE y SG con vacunas obtenidas a partir de células tumorales autólogas más BCG, frente a observación, sin efectos secundarios serios<sup>44,45</sup>. Sin embargo, estos resultados no se han confirmado en otro estudio que incluyó un número mayor de casos<sup>46</sup> (tabla 6). También se

TABLA 6. Estudios aleatorizados de inmunoterapia + quimioterapia

Vacunas	N.º de pacientes	Estadio	Grupos	Resultados		
Estudio Hoover et al <sup>44</sup>	80	II y III	Observación Vacunas autólogas + BCG	↑ SLE y SG con vacunas	Beneficio en cáncer de colon, no en cáncer de recto	
Vermorken et al <sup>45</sup>	254	II y III	Observación Vacunas autólogas + BCG	↑ SLE y SG con vacunas		
ECOG <sup>46</sup>	412	II y III	Observación Vacunas autólogas + BCG	Sin diferencias estadísticamente significativas en SLE ni SG		

  

Panorex	N.º de pacientes	Estadio	Ramas	SLE a 3 años (%)	SG a 3 años (%)	Comentarios
Punt et al <sup>48</sup>	2.761	III	5-FU/LV/EDR × 6 meses 5-FU/LV × 6 meses EDR × 4 meses	63,8 65,5 53	74,7 76,1 70,1	EDR: menos eficacia y menos toxicidad
Fields et al <sup>49</sup>	1.839	III	FCT/EDR × 6-12 meses FCT × 6-12 meses	NS	82 79	SG mejor con FCT/EDR (p = 0,02)
International study	2.100	II	EDR Observación	— —	— —	En marcha

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; 5-FU: 5-fluorouracilo; LV: leucovorín; EDR: edrecolomab; FCT: quimioterapia basada en 5-FU (5-FU/LV o 5-FU/levamisol); NS: no significativo.

está valorando la eficacia de vacunas dirigidas contra antígenos asociados al tumor (como el antígeno carcinoembrionario) en pacientes con enfermedad residual mínima.

**Anticuerpos monoclonales.** El edrecolomab (EDR o Panorex) es un AcMo murino IgG2a dirigido contra el antígeno tumoral 17-1A, una glucoproteína de la superficie celular presente en más del 90% de los cánceres colorectales. En un estudio alemán, el Panorex redujo las recidivas en un 23% y la mortalidad por cáncer en un 32%, frente a observación tras cirugía, en pacientes con carcinoma de colon o recto en estadio III<sup>47</sup>.

Como este beneficio era similar al producido por 6 ciclos de 5-FU/LV, y como el EDR tiene un perfil de tolerancia mejor, se han realizado dos estudios que comparan 5-FU/LV + EDR o EDR solo, en cáncer de colon en estadio III. En el primero, el Panorex en monoterapia fue inferior a la QT y tampoco se observó ventaja con la asociación 5-FU/LV/EDR frente a 5-FU/LV<sup>48</sup>. En cambio, los resultados preliminares de otro ensayo clínico, que sólo tenía dos grupos (QT basada en 5-FU [5-FU/LV durante 6 meses o 5-FU/LEV durante 12] con o sin edrecolomab), demuestran que la adición de EDR a la QT produce un aumento estadísticamente significativo en la SG<sup>49</sup> (tabla 6). Los dos estudios coinciden en afirmar que EDR, como fármaco único, tiene mejor perfil de tolerancia que 5-FU/LV, y que su adición a la QT no modifica la toxicidad del 5-FU.

En conclusión, el edrecolomab se puede combinar de forma segura con dosis plenas de QT basada en 5-FU, pero se necesita un seguimiento más largo y mayor madurez de los datos antes de poder asegurar el papel del EDR en el carcinoma de colon estadio III. En estadio II está en marcha un estudio aleatorio que compara EDR frente a observación tras cirugía.

### Radioterapia

En el cáncer de colon su papel es limitado debido a la

escasa incidencia de recidivas locales tras cirugía radical (3-4%), porque el colon es un órgano intraperitoneal, móvil, donde técnicamente es posible obtener márgenes quirúrgicos muy amplios. Su indicación estaría limitada a un subgrupo de pacientes en los que, por la localización anatómica del tumor (en porciones menos móviles como ciego, colon ascendente, descendente) y estadio patológico (T4), presentarán una elevada incidencia de recidivas locales, así como cuando existiera persistencia de enfermedad macro o microscópica después de la cirugía curativa.

La situación extraperitoneal y próxima a las paredes laterales del hueso pélvico del recto y recto-sigma condicionan que los márgenes radiales que se obtienen en la resección del tumor sean muy escasos, siendo la recidiva local el patrón de fallo más frecuente en los estadios II y III. Por esta razón, la mayoría de los estudios aleatorizados incluyen QT y RT en los dos estadios.

Basándose en los resultados de una serie de ensayos clínicos realizados previamente, la Conferencia de Consenso de 1990, auspiciada por el NIH de EE.UU., concluyó que la combinación de QT y RT es el tratamiento adyuvante estándar para pacientes con carcinoma de recto en estadios II y III<sup>10</sup>.

La RT está indicada en pacientes de alto riesgo (infiltración de toda la pared rectal y/o afectación ganglionar) (T3-4 y/o N+), porque mejora el control locorregional, contribuyendo a mejorar la calidad de vida de los pacientes, al disminuir el índice de recidivas locales y la morbilidad que ello comporta. En relación con la cirugía se puede administrar de manera postoperatoria o adyuvante, y preoperatoria o neoadyuvante.

La RT postoperatoria tiene la ventaja de una correcta selección de los pacientes al poder realizar una estadificación patológica de la pieza quirúrgica. Se comenzó a aplicar de manera generalizada a partir de 1990, y en la actualidad se continúa administrando fundamentalmente en los tumores resecables cuya cirugía inicial permite la conservación del esfínter anal.

La QT adyuvante basada en 5-FU produce un aumento

de la SG a los 5 años del 10-15% cuando se compara con cirugía sola, además de reducir la recurrencia local en un 10% aproximadamente<sup>50</sup>. El 5-FU en infusión continua durante la RT es superior a 5-FU en bolo. La duración de la QT adyuvante en el carcinoma de recto estadio II y III es, al igual que en el carcinoma de colon, de 6 meses.

Se han realizado tres estudios aleatorizados para comparar la administración de quimiorradioterapia preoperatoria y postoperatoria. Dos de ellos (INT 0147 y NSABP R-03) se han cerrado prematuramente debido al bajo reclutamiento<sup>50,51</sup>. El tercero, un estudio alemán, incluirá a más de 800 pacientes y tendrá poder estadístico suficiente para analizar la eficacia, conservación de esfínter y toxicidad.

## Perspectivas futuras

A pesar de los avances en el tratamiento del CCR, la SG a los 5 años no se ha alterado de forma significativa en la última década. Avances en los métodos diagnósticos, técnicas quirúrgicas, cuidados perioperatorios y tratamientos de radioterapia, junto con la administración de nuevos citostáticos y combinaciones de QT más eficaces, permitirán mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal.

La investigación de nuevos fármacos dirigidos contra dianas celulares, como los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, inhibidores de metaloproteasas, antiangiogénicos, anticuerpos monoclonales, etc., es un área de enorme interés, así como la terapia génica en el cáncer colorrectal, que está todavía en una fase muy inicial de desarrollo<sup>52</sup>.

La identificación de nuevos factores pronósticos permitirá seleccionar a subgrupos de mayor riesgo que puedan necesitar terapias más agresivas. La determinación de genes y enzimas involucrados en el metabolismo de los fármacos permitirá diseñar terapias "personalizadas" que sean más eficaces y menos tóxicas. Por ejemplo, los títulos de timidilato sintetasa y de dihidropirimidin deshidrogenasa se relacionan con el 5-FU; el *ERCC-1* interviene en la actividad del oxaliplatino y la topoisomerasa I en la del CPT-11.

En la decisión del tratamiento adyuvante para un paciente determinado influirán factores dependientes del paciente (edad, enfermedades concomitantes, preferencias sobre la vía de administración, etc.), dependientes del tumor (estadio, grado de diferenciación) y otros dependientes del tratamiento (actividad, toxicidad, etc.).

Por último, el beneficio de los antiinflamatorios no esteroideos en la prevención secundaria tras la resección del cáncer colorrectal debe investigarse en estudios clínicos aleatorizados.

## Conclusiones

1. La cirugía es el único tratamiento con posibilidades de curación en estadios localizados y en casos seleccionados de metástasis hepáticas o pulmonares, y no puede ser sustituido por ningún otro.

2. En el cáncer de colon, la QT adyuvante (5-FU/LV du-

rante 6 meses) reduce la recidiva y la mortalidad de forma estadísticamente significativa en el estadio III, y es controvertida en el estadio II, excepto en el de alto riesgo.

3. En los estadios II y III de cáncer de recto, en los que no se haya realizado tratamiento preoperatorio, está indicada la administración adyuvante de radioterapia pélvica y QT basada en 5-FU, durante 6 meses.

4. No existe ninguna opción terapéutica estándar tras la resección de metástasis, pero en la práctica clínica diaria se emplea 5-FU/LV durante 6 meses.

5. En pacientes seleccionados con tumores o metástasis irresecables de inicio, la QT neoadyuvante puede disminuir su tamaño y transformarlos en resecables.

6. Pacientes ancianos seleccionados tienen el mismo beneficio con QT adyuvante basada en 5-FU que los más jóvenes, sin un aumento significativo en la toxicidad.

7. En los próximos años se dispondrá de los resultados de los estudios que están actualmente en marcha, y es muy probable que el tratamiento que se considere estándar varíe respecto al actual, o que existan varios esquemas de QT con eficacia similar entre los que elegir.

8. Por último, el cáncer colorrectal es una enfermedad que requiere un enfoque multidisciplinario, y una estrecha colaboración entre cirujanos, oncólogos médicos, oncólogos radioterápicos, gastroenterólogos, anatomopatólogos, radiólogos, investigadores básicos, etc., para mejorar la supervivencia y calidad de vida de nuestros pacientes.

## Bibliografía

1. American Joint Committee on Cancer. AJCC Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia Lippincott-Raven Publishers, 1997.
2. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following "curative surgery" for adenocarcinoma of the rectum: clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. Cancer 1974;34:1278-92.
3. Cohen A, Minsky B, Schilsky. Cancer of the colon. En: Vita V, Hellman S, Rosenberg S, editors. Cancer: principles and practice of oncology. 5th ed. 1997; p. 1144-97.
4. Grage TB, Moss SE. Adjuvant chemotherapy in cancer of the colon and rectum: demonstration of effectiveness of prolonged 5-FU chemotherapy in a prospectively controlled randomized trial. Surg Clin North Am 1981;61:1321-9.
5. Higgins GA, Lee LE, Dwight RW. The case for adjuvant 5-fluorouracil in colorectal cancer. Cancer Clin Trials 1978;1:35.
6. Boice JD, Greene MH, Killen JY, Ellenberg SS, Keehn RJ, McFadden E, et al. Leukemia and pre-leukemia after adjuvant treatment of gastrointestinal cancer with semustine (methyl-CCNU). N Engl J Med 1983;309:1079-84.
7. Buyse M, Zeleniuch-Jacquotte A, Chalmers TC. Adjuvant therapy of colorectal cancer: why we still don't know. JAMA 1998;259:3571-8.
8. Laurie JA, Moertel CG, Fleming TR, Wieand HS, Leigh JE, Rubin J, et al. Surgical adjuvant therapy of large-bowel carcinoma: an evaluation of levamisole and the combination of levamisole and fluorouracil. J Clin Oncol 1989;7:1447-56.
9. 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;322:352-8.
10. NIH consensus conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. JAMA 1990;264:1444-50.
11. Taal BG, Van Tinteren H, Zoetmulder FA. Adjuvant 5-FU plus levamisole in colonic or rectal cancer: improved survival in stage II and III. Br J Cancer 2001;85:1437-43.
12. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal evidence in terms of response rate. J Clin Oncol 1992;10:896-903.

13. O'Connell M, Mailliard J, Kahn M, Macdonald JS, Haller DG, Mayer RJ, 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; 15:246-50.
14. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995;345:939-44.
15. Wolmark N, Rockette H, Fisher B, Wickerham DL, Redmond C, Fisher ER, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03. *J Clin Oncol* 1993;11:1879-87.
16. Haller D, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ. Fluorouracil, leucovorin and levamisole adjuvant therapy for colon cancer. Five year final report of INT-0089. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:256a, [abstract 982].
17. O'Connell M, Laurie JA, Kahn M, Fitzgibbons RJ, Erlichman C, Sheperd L, et al. Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:295-330.
18. Wolmark N, Rockette H, Mamounas E, Jones J, Wieand S, Wickerham DL, 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;17:3553-9.
19. Bleeker WA, Mulder NH, Hermans J, Otter R, Plukker JT. The addition of low-dose leucovorin to the combination of 5-fluorouracil-levamisole does not improve survival in the adjuvant treatment of Dukes' C colon cancer. *IKN Colon Trial Group. Ann Oncol* 2000;11:547-52.
20. Porschen R, Bermann A, Löffler T, Haack G, Rettig K, Anger Y, et al. Fluorouracil plus leucovorin as effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: results of the trial adjCCA-01. *J Clin Oncol* 2001;19:1787-94.
21. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial-QUASAR Collaborative Group. *Lancet* 2000; 355:1588-96.
22. Meta-analysis Group in Cancer. Efficacy of intravenous continuous infusion of 5-fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998;16:301-8.
23. Saini A, Cunningham D, Norman A, Hill ME, Tait D, Hickish T, et al. Multicentre randomized trial of protracted venous infusion (PVI) 5-FU compared to 5-FU/folinic acid (5-FU/FA) as adjuvant therapy for colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:240a [abstract 928].
24. Poplin E, Benedetti J, Estes N, Haller D, Mayer S, Goldberg R, et al. Phase III randomized trial of bolus 5-FU/leucovorin/levamisole versus 5-FU continuous infusion/levamisole as adjuvant therapy for high risk colon cancer (SWOG 9415/INT-0153). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000;19:240a [abstract 931].
25. Andre T, Colin P, Louvet E, Gamelin E, Bouche O, Achille E, et al. Phase III trial (GERCOR C96.1) comparing bimonthly LV5-FU2 to monthly 5-FU-leucovorin hgi dose (LV hd) in patients with Dukes B2 and C colon cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:133a [abstract 529].
26. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, 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;19:4097-106.
27. Pazdur R, Douillard JY, Skillings JR, Eisenberg PD, Davidson N, Harper P, et al. Multicentre phase III study of UFT in combination with leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999;18:263a [abstract 1009].
28. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT, et al. for the British MRC Colorectal Cancer Working Party. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2002;359:1555-63.
29. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2000;355:1041-7.
30. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;8:2938-47.
31. Chau I, Cunningham D. Adjuvant chemotherapy in colon cancer: state of the art. *Educational Book Am Soc Clin Oncol* 2002;21: 228-39.
32. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Jones J, 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 adjuvants studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999;17:1349-55.
33. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:1356-63.
34. Scheele J, Stangl R, Altendorf-Hofmann A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
35. Smith JW, Fortner JG, Burt M. Resection of hepatic and pulmonary metastases from colorectal cancer. *Surg Oncol* 1992;1:399-404.
36. Iwatsuki S, Shan BW, Starzl TE. Experience with 150 liver resections. *Ann Surg* 1983;197:247-53.
37. Kemeny N, Huang Y, Cohen AM, Shi W, Conti JA, Brennan MF, et al. Hepatic arterial infusion of chemotherapy after resection of hepatic metastases from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1999;341:2039-48.
38. Kemeny MM, Adak S, Gray B, Macdonald JS, Smith T, Lipsitz S, et al. Combined-modality treatment for resectable metastatic colorectal carcinoma to the liver: surgical resection of hepatic metastases in combination with continuous infusion of chemotherapy - an intergroup study. *J Clin Oncol* 2002;20:1499-505.
39. Giacchetti S, Itzhaki M, Gruia G, Adam R, Zidani R, Kunstlinger F, et al. Long-term survival of patients with irresectable colorectal cancer liver metastases following infusional chemotherapy with 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and surgery. *Ann Oncol* 1999;10: 663-9.
40. Bismuth H, Adam R, Levi F, Farabos C, Waechter F, Castaing D, et al. Resection of nonresectable liver metastases from colorectal cancer after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1996;224:509-22.
41. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061-7.
42. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, Macdonald JS, Labianca R, Haller DG, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345:1091-7.
43. Liver Infusion Meta-analysis Group. Portal Vein Chemotherapy for Colorectal Cancer: a meta-analysis of 4.000 patients in 10 Studies. *J Nat Cancer Inst* 1997;89:497-505.
44. Hoover HC, Brandhorst JS, Peters LC, Surdyke MG, Takeshita Y, Madariaga J, et al. Adjuvant active specific immunotherapy for human colorectal cancer: 6.5-year median follow-up of a phase III prospectively randomized trial. *J Clin Oncol* 1993; 11:390-9.
45. Vermorken JB, Caessen AM, Van Tinter H, Gall HE, Ezinga R, Meijer S, et al. Active specific immunotherapy for stage II and stage III human colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:345-50.
46. Harris J, Ryan L, Adams G, Benson A, Haller A. Survival and relapse in adjuvant autologous tumor vaccine therapy for Dukes' B and C colon cancer. *Est* 5283. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;13:294 [abstract 955].
47. Riethmüller G, Holz E, Schlimok G, Schmiegel W, Raab R, Höffken K, et al. Monoclonal antibody therapy for resected Dukes C colorectal cancer: seven-year outcome of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 1998;16:1788-94.
48. Punt CJ, Nagy A, Douillard JY, Figer A, Skovsgaard T, Monson J, et al. Edrecolomab (17-1A antibody) alone or in combination with 5-fluorouracil based chemotherapy in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: results of a phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:123a [abstract 487].
49. Fields AL, Keller AM, Schwartzberg L, Bernard S, Pazdur R, Kardinal C, et al. Edrecolomab (17-1A antibody) (EDR) in combination with 5-fluorouracil (FU) based chemotherapy in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: results of a randomised north american phase III study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21:128a [abstract 508].
50. Minsky B. Adjuvant therapy for rectal cancer. *Educational Book. Am Soc Clin Oncology* 2002;50:472-7.
51. Hyams DM, Mamounas EP, Petrelli N, Rockette H, Jones J, Wieand S, et al. A clinical trial to evaluate the worth of preoperative multimodality therapy in patients with operable carcinoma of the rectum. *Dis Colon Rectum* 1997;2:131-9.