



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## Fluoropirimidinas por vía oral versus intravenosa para el cáncer colorrectal (Revisión)

Chionh F, Lau D, Yeung Y, Price T, Tebbutt N

Chionh F, Lau D, Yeung Y, Price T, Tebbutt N.  
Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer  
(Fluoropirimidinas por vía oral versus intravenosa para el cáncer colorrectal).  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD008398.  
DOI: [10.1002/14651858.CD008398.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008398.pub2).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

[Revisión de intervención]

# Fluoropirimidinas por vía oral versus intravenosa para el cáncer colorrectal

Fiona Chionh<sup>1</sup>, David Lau<sup>1,2</sup>, Yvonne Yeung<sup>1</sup>, Timothy Price<sup>3</sup>, Niall Tebbutt<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Olivia Newton-John Cancer Research Institute, Level 5, Olivia Newton-John Cancer Wellness & Research Centre, Austin Hospital, Heidelberg, Australia. <sup>2</sup>School of Cancer Medicine, La Trobe University, Melbourne, Australia. <sup>3</sup>Medical Oncology, The Queen Elizabeth Hospital and University of Adelaide, Woodville, Adelaide, Australia

**Contacto:** Fiona Chionh, Olivia Newton-John Cancer Research Institute, Level 5, Olivia Newton-John Cancer Wellness & Research Centre, Austin Hospital, 145-163 Studley Rd, Heidelberg, Victoria, 3084, Australia. [fiona.chionh@onjcri.org.au](mailto:fiona.chionh@onjcri.org.au).

**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Cáncer Colorrectal.

**Estado y fecha de publicación:** Editada (sin cambios en las conclusiones), publicada en el número 8, 2017.

**Referencia:** Chionh F, Lau D, Yeung Y, Price T, Tebbutt N. Oral versus intravenous fluoropyrimidines for colorectal cancer (Fluoropirimidinas por vía oral versus intravenosa para el cáncer colorrectal). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 7. Art. No.: CD008398. DOI: [10.1002/14651858.CD008398.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008398.pub2).

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

Los pacientes prefieren la quimioterapia paliativa oral a la intravenosa, siempre que el tratamiento oral no sea menos efectivo. Se comparó la eficacia y la seguridad de las fluoropirimidinas por vía oral e intravenosa para el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR).

### Objetivos

Comparar los efectos de la quimioterapia con fluoropirimidinas por vía oral e intravenosa en pacientes tratados con intención curativa o paliativa para el CCR.

### Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en las bases de datos Registro Cochrane central de ensayos controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL; 2016, número 5), en OVID MEDLINE, OVID Embase y en Web of Science en junio 2016. También se realizaron búsquedas en cinco registros de ensayos clínicos, varios resúmenes de congresos y en las listas de referencias de informes de estudios y revisiones sistemáticas. Se estableció contacto con compañías farmacéuticas para identificar estudios adicionales.

### Criterios de selección

Se incluyeron los ensayos controlados aleatorizados (ECA) que compararon la quimioterapia con fluoropirimidinas por vía oral e intravenosa en pacientes tratados con intención curativa o paliativa para el CCR.

### Obtención y análisis de los datos

Tres autores de la revisión extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo de forma independiente. Se evaluaron los siete dominios de la herramienta Cochrane "Risk of bias" y tres dominios adicionales: esquemas de evaluación de desenlaces y seguimiento; uso del análisis por intención de tratar; y comparabilidad inicial de los grupos de tratamiento.

### Resultados principales

Se incluyeron nueve ECA (en total 10 918 participantes) que examinaron el tratamiento con intención curativa del CCR con quimioterapia neoadyuvante y coadyuvante. Se incluyeron 35 ECA (en total 12 592 participantes) que examinaron el tratamiento con intención paliativa para el CCR inoperable avanzado o metastásico con quimioterapia (31 estudios de quimioterapia de primera línea, dos estudios de

quimioterapia de segunda línea y dos estudios de quimioterapia de primera o segunda línea). Todos los estudios incluyeron participantes hombres y mujeres, y ningún estudio incluyó participantes menores de 18 años de edad.

### **Pacientes tratados con intención curativa para el CCR con quimioterapia neoadyuvante y coadyuvante**

- Supervivencia sin enfermedad (SSE): La SSE no difirió entre los participantes tratados con fluoropirimidinas orales versus los tratados con fluoropirimidinas intravenosas (cociente de riesgos instantáneos [CRI] 0,93; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,87 a 1,00; siete estudios, 8903 participantes; *evidencia de calidad moderada*).
- Supervivencia general (SG): La SG no difirió entre los participantes tratados con fluoropirimidinas orales versus intravenosas (CRI 0,92; IC del 95%: 0,84 a 1,00; siete estudios, 8902 participantes analizados; *evidencia de calidad alta*).
- Eventos adversos (EA) de grado  $\geq 3$ : Los participantes tratados con fluoropirimidinas orales presentaron menos neutropenia/granulocitopenia de grado  $\geq 3$  (odds ratio [OR] 0,14; IC del 95%: 0,11 a 0,16; siete estudios, 8087 participantes; *evidencia de calidad moderada*), estomatitis (OR 0,21; IC del 95%: 0,14 a 0,30; cinco estudios, 4212 participantes; *evidencia de calidad baja*) y cualquier EA de grado  $\geq 3$  (OR 0,82; IC del 95%: 0,74 a 0,90; cinco estudios, 7741 participantes; *evidencia de calidad baja*). Hubo más síndrome mano-pie grado  $\geq 3$  (OR 4,59; IC del 95%: 2,97 a 7,10; cinco estudios, 5731 participantes; *evidencia de calidad baja*) en los pacientes tratados con fluoropirimidinas orales. No hubo diferencias entre los participantes tratados con fluoropirimidinas orales versus intravenosas en la aparición de diarrea de grado  $\geq 3$  (OR 1,12; IC del 95%: 0,99 a 1,25; nueve estudios, 9551 participantes; *evidencia de calidad muy baja*), neutropenia febril (OR 0,59; IC del 95%: 0,18 a 1,90; cuatro estudios, 2925 participantes; *evidencia de calidad baja*), vómitos (OR 1,05; IC del 95%: 0,83 a 1,34; ocho estudios, 9385 participantes; *evidencia de calidad baja*), náuseas (OR 1,21; IC del 95%: 0,97 a 1,51; siete estudios, 9233 participantes; *evidencia de calidad baja*), mucositis (OR 0,64; IC del 95%: 0,25 a 1,62; cuatro estudios, 2233 participantes; *evidencia de calidad muy baja*) e hiperbilirrubinemia (OR 1,67; IC del 95%: 0,52 a 5,38; tres estudios, 2757 participantes; *evidencia de calidad muy baja*).

### **Pacientes tratados con intención paliativa para el CCR inoperable avanzado o metastásico con quimioterapia**

- Supervivencia sin progresión (SSP): En general, la SSP fue inferior en los participantes tratados con fluoropirimidinas orales versus intravenosas (CRI 1,06; IC del 95%: 1,02 a 1,11; 23 estudios, 9927 participantes; *evidencia de calidad moderada*). Aunque la SSP fue peor en los participantes tratados con fluoropirimidinas orales en comparación con intravenosas cuando se administró UFT/Ftorafur o eniluracilo con 5-fluorouracilo (5-FU) oral, la SSP no difirió entre los participantes tratados con fluoropirimidinas por vía oral versus intravenosa cuando se administró capecitabina, doxifluridina o S-1.
- SG: En general, la SG no difirió entre los participantes tratados con fluoropirimidinas orales versus intravenosas (CRI 1,02; IC del 95%: 0,99 a 1,05; 29 estudios, 12 079 participantes; *evidencia de calidad alta*). La SG fue inferior en los participantes tratados con fluoropirimidinas por vía oral versus intravenosa cuando se administró eniluracilo con 5-fluorouracilo (5-FU) oral.
- Tiempo de progresión (TP): El TP fue inferior en los participantes tratados con fluoropirimidinas orales versus intravenosas (CRI 1,07; IC del 95%: 1,01 a 1,14; seis estudios, 1970 participantes; *evidencia de calidad moderada*).
- Tasa de respuesta objetiva (TRO): La TRO no difirió entre los participantes tratados con fluoropirimidinas orales versus intravenosas (OR 0,98; IC del 95%: 0,90 a 1,06; 32 estudios, 11 115 participantes; *evidencia de calidad moderada*).
- EA de grado  $\geq 3$ : Los participantes tratados con fluoropirimidinas orales presentaron menos neutropenia/granulocitopenia de grado  $\geq 3$  (OR 0,17; IC del 95%: 0,15 a 0,18; 29 estudios, 11 794 participantes; *evidencia de calidad baja*), neutropenia febril (OR 0,27; IC del 95%: 0,21 a 0,36; 19 estudios, 9407 participantes; *evidencia de calidad moderada*), estomatitis (OR 0,26; IC del 95%: 0,20 a 0,33; 21 estudios, 8718 participantes; *evidencia de calidad baja*), mucositis (OR 0,17; IC del 95%: 0,12 a 0,24; 12 estudios, 4962 participantes; *evidencia de calidad baja*), y cualquier EA de grado  $\geq 3$  (OR 0,83; IC del 95%: 0,74 a 0,94; 14 estudios, 5436 participantes; *evidencia de calidad baja*). Hubo más diarrea de grado  $\geq 3$  (OR 1,66; IC del 95%: 1,50 a 1,84; 30 estudios, 11 997 participantes; *evidencia de calidad baja*) y síndrome mano-pie (OR 3,92; IC del 95%: 2,84 a 5,43; 18 estudios, 6481 participantes; *evidencia de calidad moderada*) en el grupo de fluoropirimidina oral. No hubo diferencias entre los grupos de fluoropirimidina oral e intravenosa en cuanto a los vómitos de grado  $\geq 3$  (OR 1,18; IC del 95%: 1,00 a 1,40; 23 estudios, 9528 participantes; *evidencia de calidad baja*), las náuseas (OR 1,16; IC del 95%: 0,99 a 1,36; 25 estudios, 9796 participantes; *evidencia de calidad baja*) y la hiperbilirrubinemia (OR 1,62; IC del 95%: 0,99 a 2,64; nueve estudios, 2699 participantes; *evidencia de calidad baja*).

### **Conclusiones de los autores**

Los resultados de esta revisión deben proporcionar confianza con respecto a que el tratamiento del CCR con la mayoría de las fluoropirimidinas orales administradas habitualmente en la práctica clínica actual tiene una eficacia similar a la del tratamiento con fluoropirimidinas intravenosas. El tratamiento con eniluracilo con 5-FU oral se asoció con una menor SSP y SG entre los participantes tratados con intención paliativa para el CCR, y el eniluracilo se dejó de desarrollar. Las fluoropirimidinas orales e intravenosas tienen diferentes patrones de efectos secundarios; los estudios de investigación futuros se pueden centrar en determinar la base de estas diferencias.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Quimioterapia oral frente a intravenosa para el cáncer colorrectal

#### Antecedentes

Las fluoropirimidinas intravenosas son una parte fundamental del tratamiento con quimioterapia para el cáncer colorrectal (CCR). Los pacientes prefieren los comprimidos siempre que funcionen tan bien y sean tan seguros como el tratamiento intravenoso, porque son más fáciles de tomar y resultan más cómodos.

#### Pregunta de la revisión

Se compararon los efectos de la quimioterapia con fluoropirimidinas orales e intravenosas en pacientes con CCR que fueron tratados con intención curativa, o que fueron tratados con quimioterapia paliativa porque el cáncer no se podía eliminar mediante cirugía o era metastásico (se había diseminado a partir del sitio en el que se originó a otros lugares del cuerpo).

#### Características de los estudios

La evidencia está actualizada hasta junio de 2016. Se identificaron 44 ensayos controlados aleatorizados que incluyeron 23 150 pacientes y que compararon fluoropirimidinas por vía oral e intravenosa. Todos los estudios incluyeron pacientes masculinos y femeninos, y ninguno incluyó menores de 18 años de edad.

#### Resultados clave

Entre los pacientes con CCR que fueron tratados con intención curativa, la supervivencia sin enfermedad (SSE) y la supervivencia general (SG) no difirieron entre los que recibieron tratamiento oral versus intravenoso. En cuanto a los efectos secundarios graves, los pacientes que recibieron tratamiento oral y los que recibieron tratamiento intravenoso tuvieron un riesgo similar de diarrea. Los pacientes que recibieron tratamiento oral tuvieron mayores probabilidades de desarrollar erupción cutánea de las manos y los pies, pero tuvieron menores probabilidades de presentar una reducción en los recuentos de células blancas (neutropenia) que los pacientes que recibieron tratamiento intravenoso.

En los pacientes con CCR que recibieron quimioterapia paliativa, en general, los que recibieron tratamiento oral tuvieron una peor supervivencia sin progresión (SSP) en comparación con los que recibieron tratamiento intravenoso. El uso de dos formulaciones de tratamiento oral (UFT o Ftorafur, y eniluracilo con 5-fluorouracilo oral [5-FU]) dio lugar a una peor SSP en los pacientes que recibieron tratamiento oral en comparación con intravenoso. El uso de otras tres formulaciones de tratamiento oral (capecitabina, S-1 y doxifluridina) dio lugar a una SSP similar en los pacientes que recibieron tratamiento oral en comparación con intravenoso. La SG no difirió entre los pacientes tratados con fluoropirimidinas por vía oral frente a intravenosa. En cuanto a los efectos secundarios graves, los pacientes que recibieron tratamiento oral tuvieron mayores probabilidades de desarrollar diarrea y erupción cutánea de las manos y los pies, pero tuvieron menores probabilidades de presentar una reducción en los recuentos de células blancas que los que recibieron tratamiento intravenoso.

#### Calidad de la evidencia

Los autores de la revisión consideraron la calidad de la evidencia para los desenlaces principales de esta revisión (SSE y SLP) como moderada; la razón principal para reducir la calidad tuvo que ver con problemas en el diseño de los estudios. La calidad de la evidencia de la SG en los pacientes que fueron tratados con intención curativa y en los pacientes que fueron tratados con quimioterapia paliativa fue alta. La calidad de la evidencia de los efectos secundarios varió de muy baja a moderada y se disminuyó debido a aspectos relacionados con el diseño de los estudios, a los resultados diferentes entre los estudios o a que no hubo suficientes datos.