

Adjuvantní léčba kolorektálního karcinomu stadia II a III

Marián Liberko, Renata Soumarová

Onkologická klinika, 3. LF UK a FNKV, Praha

3. lékařská fakulta, Karlova univerzita, Praha

Adjuvantní terapie je napříč malignitami indikována ke snížení rizika recidivy onemocnění a k prodloužení celkového přežití. V případě kolorektálního karcinomu stadia II je potřeba zvažovat indikaci adjuvantní terapie s vědomím omezeného benefitu v celkové populaci. Na druhou stranu je adjuvantní terapie dlouhodobým standardem pro pacienty stadia III. I zde je ale v posledních letech patrný trend k individualizaci adjuvantní terapie na základě přítomnosti rizikových faktorů. Článek přináší přehled aktuálních doporučení pro adjuvantní terapii pacientů s kolorektálním karcinomem stadia II a III.

Klíčová slova: adjuvantní chemoterapie, kolorektální karcinom, stadium II, stadium III.

Adjuvant treatment for colorectal cancer

Adjuvant treatment aims to decrease risk of recurrence and prolong overall survival across malignancies. In stage II colorectal cancer patients, it is important to discuss option for adjuvant treatment with patient, because of limited benefit in general population. On the other hand, adjuvant treatment is long-term standard for patients with stage III disease. In the last few years, there is a trend to individualize treatment based on presence of risk factors. Review summarizes up-to-date guidelines for adjuvant treatment in stage II and III colorectal cancer patients.

Key words: adjuvant chemotherapy, colorectal cancer, stage II, stage III.

Úvod

Kolorektální karcinom (CRC) je třetí nejčastější malignita celosvětově a současně čtvrtá nejčastější příčina úmrtí na nádorové onemocnění (1). I přes zavedený screeningový program je i v současnosti velká část pacientů diagnostikována s lokálně pokročilým onemocněním, které vyžaduje komplexní, multidisciplinární přístup. Základem léčby CRC stadia I–III je primární chirurgický výkon s případnou adjuvantní terapií, která je indikována jednak na základě TNM klasifikace, jednak dle ne/přítomnosti rizikových faktorů. V případě časných stadií onemocnění – stadium I (T1–2N0M0) je chirurgický výkon dostatečný a není indikace k adjuvantní terapii. V případě stadia II je adjuvantní terapie

indikována pro část pacientů dle přítomnosti rizikových faktorů, zatímco všichni pacienti stadia III jsou indikováni k adjuvantní terapii vzhledem k prokazatelnému benefitu.

Adjuvantní chemoterapie pro CRC stadia II

U pacientů s CRC stadia II (T3–4N0M0) je situace složitější a adjuvantní terapie je indikována jen pro určitou populaci pacientů. Neexistuje jednotné doporučení pro adjuvantní terapii pacientů stadia II, zejména z důvodu, že stadium II je velmi heterogenní skupina, ve které se 5leté přežívání pohybuje v rozmezí 87,5 % pro T3N0 až 58,5 % pro T4bN0 onemocnění (2). Tyto velké rozdíly v OS jsou dány ne/přítomností rizikových faktorů: pT4,

<12 vyšetřených lymfatických uzlin, perforace nádoru, obstrukce střeva nádorem, vaskulární, lymfatická, perineurální invaze, G3, pozitivní okraje, elevace CEA před operací. Dle ESMO guidelines jsou za hlavní negativní prognostické parametry považovány: pT4 onemocnění a <12 vyšetřených lymfatických uzlin (3). Navíc je známo, že pT4 nádory (stadium IIB a IIC) mají dokonce horší 5leté přežívání ve srovnání s nádory stadia IIIA (tedy s pozitivními lymfatickými uzlinami) (v případě pT3N1 je to 72,2 % vs. 83,4 %) (4). Byl rovněž prokázán vztah mezi počtem odstraněných lymfatických uzlin a 5letým přežíváním, 49,8 % v případě 1–7 lymfatických uzlin, 56,2 % v případě 8–12 lymfatických uzlin a 63,4 % v případě >13 odstraněných lymfatických uzlin (5).



MUDr. Marián Liberko
Onkologická klinika 3. LF UK a FNKV, Praha a 3. lékařská fakulta UK, Praha
marian.liberko@fnkv.cz

Cit. zkr: Onkologie. 2023;17(5):353–356

Článek přijat redakcí: 3. 10. 2023

Článek přijat k publikaci: 31. 10. 2023

Kromě pT4 a < 12 vyšetřených lymfatických uzlin jsou za vedlejší rizikové faktory považovány vaskulární, lymfatická a perineurální invaze. Jejich přítomnost je spojována se zvýšeným rizikem recidivy onemocnění (HR 2,1, $p = 0,04$) (6). Pacienti s lymfovaskulární invazí měli častěji vzdálenou generalizaci ve srovnání s pacienty bez přítomnosti lymfovaskulární invaze (54,8 % vs. 24,9 %, $p = 0,01$) (7). Obdobně, pacienti s perineurální invazí, měli signifikantně kratší DFS (disease free survival) (HR 3,31, $p = 0,046$) a OS (overall survival) (HR 9,39, $p = 0,019$) (8).

Při zvažování indikace adjuvantní terapie pro pacienty s CRC stadia II je důležitá znalost MMR (miss-match repair) statutu nádoru stanoveného pomocí imunohistochemického vyšetření (MLH1, MSH2, MSH6 a PMS2 proteinů v nádoru), nebo znalost MSI (mikrosatelitní instabilita) pomocí molekulárně-biologických metod. MMR, resp. MSI-H nádory představují asi 20 % CRC stadia II a jsou zpravidla spojeny s mladším věkem, vyšším T-stadiem, nižším N-stadiem, pravostrannou lokalizací a vyšším gradem. Tyto nádory mají excelentní prognózu ve srovnání s MSS (mikrosatelitně stabilní) nádory a jsou spojovány s potenciální rezistencí vůči 5-fluorouracilu (9).

Neselektovaná indikace adjuvantní chemoterapie pro CRC stadia II je spojena s rozporuplnými výsledky, resp. velmi malým benefitem pro pacienty. Studie IMPACT B2 zahrnovala 1016 pacientů s CRC stadia II. Pacienti byli randomizováni mezi rameno s observací vs. adjuvantní chemoterapie (5-fluorouracil) po dobu 6 měsíců. Ve studii nebyl prokázán benefit adjuvantní chemoterapie. 5letý EFS (event free survival) byl 73 % v rameni s observací a 76 % pro rameno s adjuvantní chemoterapií (HR 0,83) a 5letý OS byl 80 % vs. 82 % resp. (10). V rámci studie QUASAR, ve které bylo analyzováno 2963 pacientů s CRC stadia II léčených 5-fluorouracilem po dobu 6 měsíců vs. observace, byl absolutní benefit adjuvantní chemoterapie 3,6 % v 5letém OS (11). Obdobně studie ACCENT prokázala poměrně malý přínos – 5,4 % v 8letém OS (12). Tento relativně malý benefit je potřeba zvažovat při indikaci adjuvantní chemoterapie pro tuto podskupinu pacientů, vzhledem k tomu, že terapie 5-fluorouracilem není bez nežádoucích účinků a řada pacientů s CRC je starších 70 let, proto při zvažování indikace adjuvantní chemoterapie je

nutné zvažovat i komorbidity pacienta a jeho life-expectancy z nenádorových příčin.

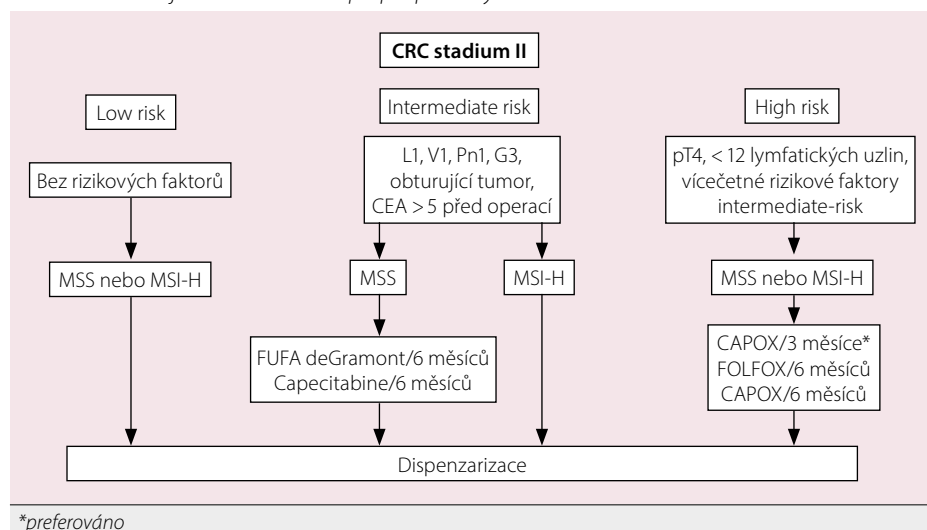
Nevelký benefit adjuvantní chemoterapie monoterapií 5-fluorouracilem vedl logicky ke snahám zlepšit DFS a OS intenzifikací ve smyslu dubletu (5-fluorouracil a oxaliplatin) obdobně jako v případě CRC stadia III. I v tomto případě jsou data nejednoznačné. V rámci studie NSABP C07, která srovnávala adjuvantní chemoterapii 5-fluorouracil vs. FLOX, nebyl prokázán signifikantní benefit v DFS (HR 0,94, $p = 0,067$) ani v OS (HR 1,04, $p = 0,84$) pro platinový dublet (13). Na druhou stranu jistý přínos platinového dubletu pro pacienty s high-risk stadia II byl prokázán ve velké studii MOSAIC, ve které bylo randomizováno 899 pacientů stadia II do ramene s chemoterapií 5-FU de Gramont vs. FOLFOX4, obojí po dobu 6 měsíců. 10letý rozdíl v DFS byl 1,6 % (75,2 % vs. 73,6 %) v rámci celého stadia II a 5,7 % v případě high-risk populace (72,7 % vs. 65 %). V rámci OS nebyl v celé populaci CRC stadia II pozorován rozdíl (78,4 % vs. 79,5 %). Nicméně, zlepšení o 3,7 % (75,4 % vs. 71,7 %) bylo pozorováno v populaci high-risk pacientů s nesignifikantním pozdním oddělením křivek OS pro platinový dublet (14).

Benefit adjuvantní chemoterapie a délku jejího trvání hodnotila studie IDEA (15). Čtyři z šesti dílčích studií IDEA zahrnovalo i populaci high-risk CRC stadia II. Celkem se jednalo o 3 273 pacientů, kteří byli randomizováni ke tří, nebo šestiměsíční adjuvantní terapii (62 % CAPOX, 38 % FOLFOX). 5letý DFS byl 80,7 % a 83,9 % pro 3 a 6měsíční terapii (HR 1,17, 80 % konfidenční interval 1,05–1,131, $p = 0,39$ pro

non-inferioritu), kdy byl překročen limit non-inferiority 1,2. Podobně jako v případě analýzy IDEA pro pacienty CRC stadia III i zde byl pozorován vliv použitého adjuvantního režimu na výsledky. Pro pacienty léčené 3 vs. 6měsíčním CAPOX byl rozdíl v 5letém DFS pouze 0,3 % (81,7 % vs. 82 %, HR 1,02, $p = 0,09$), zatímco pro pacienty léčené 3 vs. 6měsíčním FOLFOX byl rozdíl v 5letém DFS až 7,3 % (79,2 % vs. 86,5 % HR 1,41, $p = 0,88$). Tedy i když non-inferiorita 3měsíčního režimu nebyla pro celkovou populaci prokázána, je s ohledem na výrazně nižší incidenci neuropatie možné zvažovat 3měsíční CAPOX jako validní možnost pro pacienty s high-risk CRC stadia II (v rámci populace IDEA, 90 % pacientů obdrželo plánovaný počet cyklů v případě 3měsíčního ramene vs. 65 % pacientů v 6měsíčním rameni, $p < 0,0001$) (16).

Souhrnem, aktuální ESMO guidelines doporučují možnost sledování pacientů CRC stadia II v případě nepřítomnosti rizikových faktorů (low risk) bez ohledu na status MSS, resp. MSI-H. V případě přítomnosti vedlejších rizikových faktorů (intermediate risk) je doporučována adjuvantní chemoterapie pouze pro pacienty s MSS statutem. A konečně v případě přítomnosti hlavních rizikových faktorů pT4 a < 12 vyšetřených lymfatických uzlin (high risk) je bez ohledu na status MSS, či MSI-H doporučována adjuvantní chemoterapie dubletem, preferenčně v případě MSI-H populace. Vzhledem k recentním výsledkům studie IDEA pro pacienty s CRC stadia II je akceptovatelná 3měsíční terapie XELOX. Rozhodovací schéma indikace adjuvantní chemoterapie pro pacienty s CRC stadia II je uvedeno v tabulce 1.

Tab. 1. Volba adjuvantní chemoterapie pro pacienty stadia II



Adjuvantní chemoterapie pro CRC stadia III

Zatímco benefit adjuvantní chemoterapie pro pacienty stadia II je v zásadě malý a spíše omezený na DFS než na OS (snad jen s výjimkou high-risk stadia II a při použití platinového dubletu), je indikace adjuvantní chemoterapie pro pacienty s CRC stadia III široce akceptována a spojena se signifikantním přínosem jak v parametru DFS, tak i OS. Nicméně, ne všichni pacienti ve stadiu III teoreticky potřebují adjuvantní chemoterapii. Statisticky ze 100 pacientů s CRC stadia III je 50 % vyléčeno samotnou operací, 20 % má recidivu onemocnění i přes adjuvantní terapii, a konečně je zde populace 30 % pacientů, pro které je adjuvantní chemoterapie potenciálně kurativní (17). Standard adjuvantní chemoterapie pro pacienty CRC stadia III zakotvila studie MOSAIC, která prokázala benefit 6měsíční adjuvantní terapie FOLFOXem ve smyslu prodloužení DFS i OS, kdy 3letý DFS byl 78,2 % vs. 72,9 %, HR 0,76, $p = 0,002$ a 3letý OS 87,7 % vs. 86,6 % HR 0,90 ve prospěch platinového dubletu (18). Analýza studie MOSAIC po 10 letech potvrdila benefit intenzifikace terapie, kdy 10letý OS byl 59 % u pacientů léčených monoterapií vs. 67,1 % pacientů léčených platinovým dubletem (HR 0,80, $p = 0,016$), což odpovídá 20 % redukcí rizika úmrtí ve prospěch FOLFOX4. Obdobně byl zlepšen 10letý DFS ve prospěch ramene s FOLFOX4 (53,8 % vs. 62,2 %, HR 0,79, $p = 0,07$). Absolutní benefit intenzifikace terapie byl spojen s rostoucím počtem postižených uzlin, tedy N1, resp. N2 onemocněním. Pacienti CRC stadia III s N1 onemocněním měli 10letý OS 65,4 % vs. 71,4 %, zatímco pacienti s N2 onemocněním měli 10letý OS 46,6 % vs. 59,5 % ve prospěch FOLFOX4 (14). Aktuálně preferovaný adjuvantní režim mFOLFOX6 má obdobné parametry DFS jako FOLFOX4 v studii MOSAIC (19, 20).

Benefit adjuvantní terapie platinovým dubletem je spojen s velmi častou převážně senzorickou neuropatií, která je závislá na dávce a má kumulativní charakter a často perzistuje i měsíce, roky po ukončení adjuvantní chemoterapie, což vede ke zhoršení kvality života pacientů. Byly proto snahy o možnou redukcí doby trvání toxické chemoterapie při zachování žádoucí účinnosti.

IDEA je poolovaná analýza 6 studií fáze 3, která zařadila 12 934 pacientů CRC stadia II a III z 12 zemí a která srovnávala 6měsíční vs. 3měsíční adjuvantní chemoterapii režimem FOLFOX/CAPOX dle volby investigátora. Primárním cílem studie byl 3letý DFS. Non-inferiorita nebyla prokázána v celkové populaci, ale výsledky se odlišovaly jednak dle typu použité adjuvantní chemoterapie a dle rizikovitosti onemocnění definovaného TNM klasifikací. Jako low-risk pacienti byli definováni pacienti T1-3N1 (cca 60 % všech pacientů stadia III), kteří měli 3letý DFS 80 %. Populace T4 a/nebo N2 pacienti byli definováni jako high-risk (cca 40 % všech pacientů stadia III) s 3letým DFS 60 %.

V případě low-risk populace 3měsíční CAPOX byl non-inferiorní 6měsíčnímu CAPOX v parametru 3letý DFS (75,9 % vs. 74,8 %, HR 0,85). V případě high-risk populace byl 3měsíční FOLFOX signifikantně inferiorní 6měsíčnímu FOLFOX v parametru 3letý DFS (73,6 % vs. 76,0 %, HR 1,20). 3měsíční FOLFOX u low-risk pacientů a 3měsíční CAPOX u high-risk pacientů nebyl ani inferiorní, ani superiorní k 6měsíčním režimům stejným režimem. Nicméně dle očekávání byla 3měsíční adjuvantní chemoterapie spojena s významným snížením rizika G2 neurotoxicity (16,6 % pro FOLFOX a 14,2 % pro CAPOX v případě 3měsíční terapie vs. 47,7 pro FOLFOX vs. 44,9 % pro CAPOX v případě 6měsíční terapie) (15). Tyto výsledky vedly k široké akceptaci 3měsíčního CAPOX pro pacienty s low-risk CRC stadia III.

V roce 2020 na kongresu ASCO byly prezentovány i výsledky sekundárního cíle studie – 5letého OS. 5letý OS nebyl signifikantně odlišný mezi 3měsíční (82,4 %) a 6měsíční (82,8 %) adjuvantní terapií v celkové populaci (HR 1,02). Zajímavé je ale zjištění, že v případě

high-risk populace pacientů léčených CAPOX je absolutní rozdíl v 5letém OS mezi a 3 a 6měsíční terapií pouze 1 % (71,4 vs. 72,4 %, HR 1,02), zatímco v případě léčby FOLFOX je absolutní rozdíl v 5letém OS 2,8 % mezi rameny (72,5 % vs. 75,3 %, HR 1,12) (21). Tedy i v populaci CRC pacientů stadia III je patrný vliv zvoleného režimu na celkové výsledky. Je otázkou, jestli lepší výsledky režimu CAPOX jsou spojeny s kontinuálním 14denním podáváním kapecitabinu, nebo s vyšší dávkou oxaliplatinu (130 mg/m² vs. 85 mg/m²), nebo kombinací obojího.

Souhrnem lze konstatovat, že vzhledem k minimální rozdílu v 5letém OS je pro naprostou většinu pacientů s CRC stadia III dostatečná 3měsíční adjuvantní terapie platinovým dubletem (CAPOX, resp. FOLFOX pro low-risk populaci, CAPOX pro high-risk populaci). Prakticky jedinou indikací 6měsíční adjuvantní terapie je high-risk populace v případě volby FOLFOX, i když i zde je rozdíl mezi 3 a 6měsíční adjuvancí relativně malý (2,8 % ve prospěch 6měsíční léčby), nicméně s rizikem signifikantně těžší, často ireverzibilní neuropatie. Je proto nezbytné toto s pacientem komunikovat a zvolit režim, který zajistí onkologickou účinnost při přijatelné míře toxicity. Možný algoritmus rozhodování volby adjuvantní terapie je uveden na Obr. 1.

Existuje populace pacientů, která je kvůli co nejlepším onkologickým výsledkům ochotna tolerovat i perzistující neuropatii po oxaliplatině. V roce 2023 byla publikována poolovaná analýza 11 adjuvantních studií, ve které autoři sledovali vliv časného ukončení terapie (ETD – early treatment discontinuation), nebo časného ukončení oxaliplatinu (EOD – early oxaliplatin discontinuation) na prognózu u pacientů stadia III. Analýza celkem zahrnovala 10 447 pacientů v rámci ETD (20,9 % pacientů

Obr. 1. Možnosti délky trvání adjuvantní terapie u CRC pacientů stadia III

	XELOX	FOLFOX
Low-risk T1-3N1	3 měsíce: 5letý OS 90,4 % 6 měsíců: 5letý OS 88,1 % +2,3 % = 3 měsíce CHT OK	3 měsíce: 5letý OS 89,1 % 6 měsíců: 5letý OS 89,4 % -0,3 % = 3 měsíce CHT OK
High-risk T4 a/nebo N2	3 měsíce: 5letý OS 71,4 % 6 měsíců: 5letý OS 72,4 % -1,0 % = 3 měsíce CHT OK	3 měsíce: 5letý OS 72,5 % 6 měsíců: 5letý OS 75,3 % -2,8 % = 6 měsíců CHT OK

s ETD) a 7 243 pacientů v rámci EOD (18,8% pacientů s EOD). Výsledky přinesly zjištění, že ETD (< 75 % z plánovaných 12 cyklů) bylo spojeno s horším DFS a OS (HR 1,61, $p < 0,001$ a HR 1,73, $p < 0,001$, respektive). Na druhou stranu v případě EOD (< 75 % z plánovaných cyklů oxaliplatin) nebyl rozdíl pro DFS a OS signifikantní (HR 1,07, $p = 0,3$ a HR 1,13, $p = 0,1$). Nicméně pacienti, kteří obdrželi < 50 % plánovaných cyklů oxaliplatin, měli významně horší výsledky (22). Tyto výsledky do jisté míry poskytují návod jak postupovat v případě plánované adjuvantní terapie v celkovém trvání 6 měsíců. Zcela bezpečné je vysadit oxaliplatinu po podání 75 % plánovaných cyklů (tj. 10 cyklů

v případě FOLFOX a 7 cyklů v případě XELOX) a dokončit adjuvantní terapii 5-fluorouracilem samotným.

Závěrem je potřeba zdůraznit, že dle aktuálních ESMO guidelines je vhodné, aby všichni pacienti (stadia II a III) před adjuvantní léčbou 5-fluorouracilem, resp. capecitabinem měli vyšetřený status DPD (dihydropyrimidin dehydrogenáza) s cílem minimalizovat riziko potenciální toxicity. Je známo, že 3–5 % pacientů má deficienci ve funkci DPD z důvodu genetického polymorfismu a mohou být tak vystaveni vyšší míře toxicity, vzácněji až potenciálním život ohrožujícím komplikacím. S ohledem na vyšetření funkčnosti DPD, ESMO

guidelines uvádějí dvě možnosti, jednak přímé vyšetření genotypu DPD, jednak fenotypu (měřením hodnot uracilu v krvi) (3).

Závěr

Z podaného přehledu aktuálních doporučení pro adjuvantní léčbu pacientů s CRC stadia II a III je zřejmé, že podobně jako v případě metastatického onemocnění (stadium IV) i zde dochází k rozpadu zdánlivě homogenní skupiny pacientů na různě velké podskupiny s odlišnou mírou rizika recidivy onemocnění a potřebou individualizovat naše rozhodování s cílem dosáhnout co nejlepších výsledků při co možná nejmenší míře toxicity.

LITERATURA

- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):313. PMID: 30207593.
- Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):264-271. doi: 10.1200/JCO.2009.24.0952. Epub 2009 Nov 30. PMID: 19949014; PMCID: PMC2815715.
- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1291-1305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022. Epub 2020 Jul 20. PMID: 32702383.
- O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(19):1420-1425. doi: 10.1093/jnci/djh275. PMID: 15467030.
- Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, et al. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol.* 2003;10(1):65-71. doi: 10.1245/aso.2003.03.058. PMID: 12513963.
- Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum.* 2008;51(5):503-507. doi: 10.1007/s10350-008-9246-z. Epub 2008 Mar 6. PMID: 18322753.
- Michelassi F, Ayala JJ, Balestracci T, et al. Verification of a new clinicopathologic staging system for colorectal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 1991;214(1):11-8. doi: 10.1097/0000658-199107000-00003. PMID: 2064465; PMCID: PMC1358408.
- Yun JA, Kim HC, Kim SH, et al. Prognostic significance of perineural invasion in stage IIA colon cancer. *ANZ J Surg.* 2016;86(12):1007-1013. doi: 10.1111/ans.12810. Epub 2014 Aug 12. PMID: 25113398.
- Dienstmann R, Mason MJ, Sinicropo FA, et al. Prediction of overall survival in stage II and III colon cancer beyond TNM system: a retrospective, pooled biomarker study. *Ann Oncol.* 2017;28(5):1023-1031. doi: 10.1093/annonc/mdx052. PMID: 28453697; PMCID: PMC5406760.
- Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of B2 Colon Cancer Trials (IMPACT B2) Investigators. *J Clin Oncol.* 1999;17(5):1356-63. PMID: 10334519.
- Quasar Collaborative Group; Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet.* 2007;370(9604):2020-2029. doi: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2. PMID: 18083404.
- Sargent D, Sobrero A, Grothey A, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol.* 2009;27(6):872-877. doi: 10.1200/JCO.2008.19.5362. Epub 2009 Jan 5. PMID: 19124803; PMCID: PMC2738431.
- Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSA-BP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3768-3774. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4539. Epub 2011 Aug 22. PMID: 21859995; PMCID: PMC3188282.
- André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4176-4187. doi: 10.1200/JCO.2015.63.4238. Epub 2015 Nov 2. PMID: 26527776.
- Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1177-1188. doi: 10.1056/NEJMoa1713709. PMID: 29590544; PMCID: PMC6426127.
- Iveson TJ, Sobrero AF, Yoshino T, et al. Duration of Adjuvant Doublet Chemotherapy (3 or 6 months) in Patients With High-Risk Stage II Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2021;39(6):631-641. doi: 10.1200/JCO.20.01330. Epub 2021 Jan 13. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2021 May 20;39(15):1691. PMID: 33439695; PMCID: PMC8078416.
- Taieb J, André T, Auclin E. Refining adjuvant therapy for non-metastatic colon cancer, new standards and perspectives. *Cancer Treat Rev.* 2019;75:1-11. doi: 10.1016/j.ctrv.2019.02.002. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30849607.
- André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2343-2351. doi: 10.1056/NEJMoa032709. PMID: 15175436.
- Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, et al. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol.* 2011;29(1):11-16. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0855. Epub 2010 Oct 12. PMID: 20940184; PMCID: PMC3055856.
- Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, et al. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2012;307(13):1383-1393. doi: 10.1001/jama.2012.385. PMID: 22474202; PMCID: PMC3442260.
- André T, Meyerhardt J, Iveson T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(12):1620-1629. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30527-1. PMID: 33271092; PMCID: PMC7786835.
- Gallois C, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognostic Impact of Early Treatment and Oxaliplatin Discontinuation in Patients With Stage III Colon Cancer: An ACCENT/IDEA Pooled Analysis of 11 Adjuvant Trials. *J Clin Oncol.* 2023;41(4):803-815. doi: 10.1200/JCO.21.02726. Epub 2022 Oct 28. PMID: 36306483.