

Adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms

Behandlungskonzepte gestern, heute, morgen

Eine adjuvante Therapie beim Kolonkarzinom, welche auf Eradikation aller Tumorzellen und damit auf Verbesserung der Heilungschance zielt, wird heute ab Stadium II erwogen und bei Stadium III unbedingt empfohlen. Im Folgenden werden anhand der aktuellen Datenlage die Therapie-schemata dargestellt und bewertet. Dabei wird ein Ausblick auf künftige Optionen gegeben.

STEFAN GREUTER, MARKUS JÖRGER, DIETER KÖBERLE

Ziel jeder kurativ intendierten Therapie ist die Heilung oder zumindest die Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens. Nach kompletter Resektion der sichtbaren Tumoranteile hängt folglich das Schicksal jedes Tumorpatienten davon ab, ob residuelle Tumorzellen ausserhalb des Operationsgebietes verbleiben, welche ohne weitere medizinische Intervention zum Rezidiv führen können. Konzeptionell betrachtet zielt eine adjuvante Therapie auf eine Eradikation aller Tumorzellen und damit auf eine Verbesserung der Heilungschance.

Trotz verbesserter diagnostischer Möglichkeiten entzieht sich eine Mikrometastasierung jeder Bildgebung. Aus diesem Grund werden prognostische Faktoren zur Risikostratifizierung herangezogen, welche mit der Wahrscheinlichkeit einer Mikrometastasierung zum Zeitpunkt der Tumorresektion korrelieren. Der wichtigste behandlungsunabhängige Prognosefaktor bei Kolonkarzinomen ist das Tumorstadium zum Zeitpunkt der Operation. Tumoren im Stadium I sind auf die Mukosa und Submukosa beschränkt, weisen keine Besiedlung der lokoregionären Lymphknoten auf und haben eine Heilungsrate von 90% mit alleiniger Operation. In den höheren Tumorstadien, in welcher der Tumor entweder die ganze Darmwand penetriert (Stadium II) oder die lokoregionären Lymphknoten infiltriert (Stadium III), besteht ein substanziiell höheres Risiko für das Vorliegen einer okkulten Mikrometastasierung, weswegen eine adjuvante Behandlung grundsätzlich in Betracht gezogen werden muss.

Der Stellenwert einer adjuvanten Chemotherapie nach R0-Resektion eines Kolonkarzinoms im Stadium III ist durch viele Studien abgesichert. Bezogen auf das Gesamtüberleben nach fünf Jahren beträgt die absolute Risikoreduktion von Rezidiven etwa 10%, die relative Risikoreduktion etwa 30 bis 40%. Dabei

sollte innerhalb von acht Wochen nach der Operation mit einer zytostatischen Behandlung begonnen werden (1).

Die Vergangenheit

Intravenöses 5-Fluorouracil

Vor fast 20 Jahren konnte erstmals mit der NSABP C-01-Studie ein Überlebensvorteil für Patienten mit Kolonkarzinom demonstriert werden, welche adjuvant mit 5-Fluorouracil (5-FU)/Levamisol behandelt worden waren (2). Es folgten viele Studien, welche dieses Resultat bestätigten und ausserdem folgende Punkte klärten:

- ▲ 5-FU/Levamisol über 6 Monate verabreicht ist gegenüber der gleichen Behandlung über 12 Monate unterlegen
- ▲ 5-FU/Folinsäure über 6 Monate ist 5-FU/Levamisol über 12 Monate ebenbürtig
- ▲ 5-FU/Folinsäure über 6 Monate verabreicht ist gegenüber der gleichen Behandlung über 9, respektive 12 Monate ebenbürtig
- ▲ 5-FU/niedrigdosierte Folinsäure (20 mg/m²) ist gleichwertig zu 5-FU/hochdosierte Folinsäure (200 bis 500 mg/m²)
- ▲ es gibt keinen Unterschied bezüglich krankheitsfreiem oder Gesamtüberleben zwischen dem Mayo-Regime und dem Roswell-Park-Regime (Dosierungen siehe *Tabelle 1*) (3–8).

In neueren Studien zeigte sich kein Überlebensvorteil durch kontinuierliche Infusion gegenüber klassischer Bolusgabe von 5-FU, jedoch ein deutlich günstigeres Nebenwirkungsprofil, insbesondere weniger Diarrhö und Stomatitis (8, 9, 10). Die finalen Resultate der PETACC-2-Studie, welche verschiedene intravenöse 5-FU-Schemata miteinander verglichen hat, sind zurzeit noch ausstehend. Präliminäre Resultate deuten jedoch darauf hin, dass kontinuierliche 5-FU-Infusi-

Tabelle 1: Aktuelle Schemata in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms

Schema	Substanz	Dosierung	Applikation	Tage	Wiederholung
5-FU/LV (Mayo)	Folinsäure	20 mg/m ²	i.v., Bolus	Tag 1–5	Tag 29 (-Tag 36)
	5-FU	425 mg/m ²	i.v., Bolus	Tag 1–5	
5-FU/LV (Roswell Park)	Folinsäure	500 mg/m ²	i.v., 2 h	Tag 1, 8, 15,	Tag 50
	5-FU	500 mg/m ²	i.v., Bolus	22, 29, 36	
5-FU/LV (de Gramont)	Folinsäure	200 mg/m ²	i.v., 2 h	Tag 1, 2	Tag 15
	5-FU	400 mg/m ²	i.v., Bolus	Tag 1, 2	
	5-FU	600 mg/m ²	c.i.v., 22h	Tag 1, 2	
Cape	Capecitabine	2 x 1250 mg/m ²	p.o.	Tag 1–14	Tag 22
FOLFOX4	Oxaliplatin	85 mg/m ²	i.v., 2 h	Tag 1	Tag 15
	Folinsäure	200 mg/m ²	i.v., 2 h	Tag 1, 2	
	5-FU	400 mg/m ²	i.v., Bolus	Tag 1, 2	
	5-FU	600 mg/m ²	c.i.v., 22 h	Tag 1, 2	
FLOX	Oxaliplatin	85 mg/m ²	i.v., 2 h	Tag 1	Tag 15
	Folinsäure	500 mg/m ²	i.v., 2 h	Tag 1, 8	
	5-FU	500 mg/m ²	i.v., Bolus	Tag 1, 8	
XELOX*	Oxaliplatin	130 mg/m ²	i.v., 2 h	Tag 1	Tag 22
	Capecitabine	2 x 1000 mg/m ²	p.o.	Tag 1–14	

* wird derzeit in Studien geprüft

onsregimes keinen Vorteil bringen (11). Ferner ist die kontinuierliche Applikation von 5-FU mit Nachteilen behaftet: Die Patienten sind durch das Tragen der Pumpe gestört, und das venöse Kathetersystem birgt ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Thrombosen. Eine mögliche Alternative stellt die Behandlung mit einem oralen Fluoropyrimidin dar.

Die Gegenwart

Orale Fluoropyrimidine

Die oralen Fluoropyrimidine Capecitabine (Xeloda[®]) und Tegafur UFT (in der Schweiz nicht erhältlich, deshalb in diesem Artikel nicht weiter behandelt) sind gleich effektiv und mindestens so gut verträglich wie die intravenösen Applikationen von 5-FU (12, 13).

In der X-ACT-Studie wurde die Gleichwertigkeit von 5-FU/Folinsäure nach Mayo-Schema und Capecitabine bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III nachgewiesen (12). Das krankheitsfreie Überleben sowie das Gesamtüberleben nach drei Jahren betragen in der 5-FU-Gruppe 60,6% beziehungsweise 77,6%, in der Capecitabine-Gruppe 64,2% respektive 81,3%. Mit Ausnahme des Hand-Fuss-Syndroms traten schwere Medikamentennebenwirkungen (schwere Neutropenien, Stomatitis und Diarrhö) in der Capecitabine-Gruppe signifikant seltener auf.

Capecitabine ist im Gegensatz zur bisherigen intravenösen Standardtherapie

nicht nur gleich wirksam und besser verträglich, sondern auch günstiger (14). Damit kann eine sechsmonatige orale Therapie mit Capecitabine als ein neuer adjuvanter Behandlungsstandard beim Kolonkarzinom im Stadium III angesehen werden.

Kombinationschemotherapien

Nach der Etablierung von Kombinationschemotherapien in der Behandlung des fortgeschrittenen Kolonkarzinoms wurden die Substanzen Oxaliplatin (Eloxatin[®]) und Irinotecan (Campto[®]) auch im adjuvanten Einsatz untersucht.

In der MOSAIC-Studie wurde 5-FU/Folinsäure (De Gramont-Regime) mit der Kombination Oxaliplatin/5-FU/Folinsäure (FOLFOX4) verglichen. Gegenüber der 5-FU-Monotherapie erreichte die Kombinationschemotherapie ein signifikant besseres krankheitsfreies Überleben nach drei Jahren (72,9% versus 78,2%), bis anhin ohne eine Verbesserung des Gesamtüberlebens (15). Die Ergebnisse der NSABP C-07-Studie mit dem FLOX-Regime (wöchentliche 5-FU-Bolustherapie in Kombination mit Oxaliplatin) bestätigen die Überlegenheit einer Kombinationschemotherapie mit Oxaliplatin gegenüber einer alleinigen 5-FU-Monotherapie (16). Das FLOX-Regime ist jedoch deutlich toxischer, weswegen das FOLFOX4-Schema vorgezogen wird.

Aufgrund des verbesserten krankheits-

freien Überlebens gilt heute eine Kombinationschemotherapie nach FOLFOX4 als ein weiterer Therapiestandard bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium II oder III. Eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens konnte jedoch nur für Patienten im Stadium III nachgewiesen werden. Die über sechs Monate durchzuführende FOLFOX4-Behandlung ist mit einer klinisch bedeutsamen (und teilweise irreversiblen) Neurotoxizität sowie mit gesteigerter Myelotoxizität und Diarrhö assoziiert (17). Deswegen sollte der behandelnde Onkologe vor dem Einsatz einer adjuvanten Kombinationschemotherapie im Gespräch mit dem Patienten sorgfältig abwägen, ob er dieser Behandlung oder aber einer Monotherapie den Vorzug geben soll.

Eine Entscheidungshilfe für Arzt und Patient ist eine Risikoberechnung mithilfe eines Simulationsprogramms (z.B. mit Adjuvant! Online [<http://www.adjuvant-online.com>] oder mit dem Programm der Mayo-Klinik [<http://www.mayoclinic.com/calcs/colon/input.cfm>]). Bei beiden Programmen kann jeweils eine Risikoreduktion durch Einsatz einer Mono- oder Oxaliplatin-basierten Kombinationschemotherapie berechnet und ausgedruckt werden. Das Abwägen von Vor- und Nachteilen der verschiedenen Behandlungsmöglichkeiten wird damit teilweise erleichtert, muss jedoch immer individualisiert erfolgen (vgl. *Abbildung*).

Trotz des hohen Stellenwerts einer Behandlung mit Irinotecan (Campto[®]) im fortgeschrittenen Krankheitsstadium zeigten drei grosse, randomisierte Studien (CALGB C89803, PETACC 3 und ACCORD02) keine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens durch Zugabe von Irinotecan zu intravenösem 5-FU im adjuvanten Einsatz (18–20). Retrospektiv können verschiedene Punkte am Design dieser Arbeiten kritisiert werden (21). Ein adjuvanter Einsatz von Irinotecan wird allgemein nicht empfohlen.

Stadium II

Weiterhin kontrovers bleibt der Nutzen einer adjuvanten Behandlung von Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium II. Eine kanadische Metaanalyse konnte knapp keinen signifikanten Überlebensvorteil nach einer adjuvanten Therapie aufzeigen (RR: 0,87; 95% CI: 0,75–1,01)

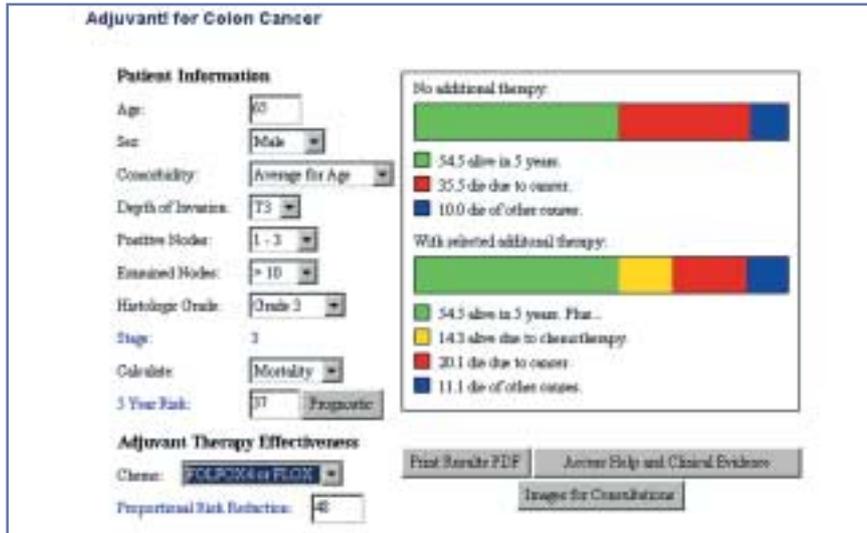


Abbildung: Zur Entscheidungshilfe bei der Wahl adjuvanter Therapieregime kann eine Risikoberechnung mithilfe eines Simulationsprogramms vorgenommen werden, z.B. «Adjuvant! online» (www.adjuvantonline.com). Hier 65-jähriger Patient mit einem Kolonkarzinom pT3 pN1 M0, G3.

(22). Zum krankheitsfreien Überleben gab es keine Daten. Zudem wurden verschiedene Therapieschemata zusammengefasst.

Die grösste Einzelstudie (eine QUASAR-Studie) verglich «keine Chemotherapie» mit einer adjuvanten Therapie (5-FU/Folinsäure). 91% der Patienten hatten in dieser Studie ein kolorektales Karzinom im Stadium II. Nach fünf Jahren Beobachtungszeit zeigte sich eine Reduktion der Rezidivrate um 4% und ein kleiner, aber signifikanter Überlebensvorteil von 3% im Chemotherapiearm (21, 23).

In der MOSAIC-Studie wurden 900 Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium-II behandelt. Nach einer medianen Beobachtungszeit von drei Jahren zeigte sich eine Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens zugunsten der FOLFOX4-Therapie mit einer 20%-igen relativen Risikoreduktion, welche jedoch statistisch

nicht signifikant unterschiedlich war. In der Subgruppe von Patienten mit Hochrisikofaktoren (T4-Tumor, Darmobstruktion, Tumorperforation, G3-Histologie, venöse Invasion oder < 10 untersuchte Lymphknoten) war die Risikoreduktion zugunsten der intensiveren Chemotherapie noch ausgeprägter (28% relative Risikoreduktion) (24).

Die ASCO-Guidelines aus dem Jahr 2004 (die erwähnten Studien sind in diesem Artikel nicht berücksichtigt) empfehlen keine routinemässige Anwendung einer adjuvanten Chemotherapie im Stadium II. Hingegen anerkennen die ASCO-Guidelines die Erkenntnis mehrerer Studien, dass es tumorbezogene Risikofaktoren (G3- oder T4-Tumoren, lymphovaskuläre Infiltration, Darmperforation oder weniger als 13 untersuchte Lymphknoten) gibt, welche mit einer erhöhten Rezidivrate, respektive einer

schlechteren Prognose verbunden sind. Bei Vorliegen dieser Risikofaktoren sollte, gemäss ASCO-Empfehlung, eine adjuvante Therapie in Betracht gezogen werden (25). Möglicherweise liefern molekulare Marker in der Zukunft zusätzliche Hilfe bei der Therapieentscheidung.

Die Zukunft

Ausstehende Resultate

Gespannt warten wir auf ein Update der MOSAIC-Daten. Gegebenfalls wird sich zu keiner Zeit ein Vorteil beim Gesamtüberleben zeigen, da 42,7% der Patienten aus der 5-FU-Gruppe eine Oxaliplatinhaltige Chemotherapie als Rezidivtherapie erhielten (versus 15,5% in der FOLFOX-Gruppe) (17) und sich dadurch ein möglicher Unterschied durch einen Crossover-Effekt verwischt.

Die Wirksamkeitsresultate der XELOX-Studie dürften in den nächsten zwei Jahren publiziert werden. In dieser Phase-III-Untersuchung wurde eine intravenöse Monotherapie, 5-FU/Folinsäure, mit Oxaliplatin/Capecitabine (XELOX) bei Patienten mit Kolonkarzinom im Stadium III verglichen. Die bisher veröffentlichten Daten deuten auf eine gute Therapietoleranz hin: Die mit XELOX behandelten Patienten litten weniger an Diarrhö, Stomatitis und Alopezie, dafür häufiger an Nausea, Erbrechen, Hand-Fuss-Syndrom und Neuropathien (26).

Dauer

In der SAFFA-Studie wurde das sechsmonatige Mayo-Regime mit einer dreimonatigen kontinuierlichen Gabe von 5-FU (300 mg/m²/Tag für 12 Wochen) verglichen. Nach fünf Jahren sind das rezidivfreie Überleben (67% in der Bolusgruppe versus 73%) und das Gesamtüberleben (72% versus 76%) vergleichbar (9). Obwohl eine Bestätigung dieser Resultate noch aussteht, ist der Ansatz einer kürzeren Therapie grundsätzlich attraktiv. Gefordert sind mehr Studien, welche basierend auf einer Wirksamkeitsäquivalenz eine Reduktion der Therapiedauer untersuchen. Diese Studien werden jedoch kaum Sponsoren finden, oder?

Antikörper

Die Antikörper Cetuximab (Erbix[®]) und Bevacizumab (Avastin[®]) haben einen

Tabelle 2: Laufende Studien mit Cetuximab und Bevacizumab

Studie	Stadium	Behandlungsarme	Erwartete Resultate
PETACC 8	III	FOLFOX vs. FOLFOX + Cetuximab	2011–2012
QUASAR 2	II / III	Capecitabine vs. Capecitabine + Bevacizumab	2011
NSABP C-08	II / III	FOLFOX vs. FOLFOX + Bevacizumab	2009–2010
AVANT	II / III	FOLFOX vs. FOLFOX + Bevacizumab vs. XELOX + Bevacizumab	2010
ECOG E5202	II	FOLFOX vs. FOLFOX + Bevacizumab	2011

festen Platz in der Therapie des metastasierten Kolonkarzinoms. Diese Substanzen werden nun auch in der adjuvanten Therapie geprüft. Die laufenden Studien sind in *Tabelle 2* zusammengestellt (21). Erste Wirksamkeitsdaten werden in den folgenden Jahren publiziert werden.

Zusammenfassung

5-FU, als Bolus oder kontinuierlich verabreicht, sowie Capecitabine sind in der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms im Stadium III gleichwertig. Wegen der einfacheren Applikation, besseren Verträglichkeit und Kosteneffizienz kann die Capecitabine-Monotherapie als ein neuer Standard angesehen werden. Eindeutig toxischer, aber auch effektiver als eine 5-FU-Monotherapie ist eine Kombinationschemotherapie mit 5-FU und Oxaliplatin (FOLFOX, FLOX). Daten für die Kombination Capecitabine/Oxaliplatin (XELOX) werden in den nächsten zwei Jahren folgen. Irinotecan sollte in der adjuvanten Situation nicht eingesetzt werden. Die adjuvante Therapie des Kolonkarzinoms im Stadium II bleibt weiterhin kontrovers. Eine Chemotherapie sollte jedoch beim Vorliegen von Hochrisikofaktoren (G3- oder T4-Tumoren, vaskuläre Infiltration, Darmperforation und weniger als 13 extrahierte Lymphknoten) besprochen werden. Aktuell gilt für eine adjuvante Therapie die Dauer von sechs Monaten als Standard. Möglicherweise genügen jedoch auch kürzere Therapiezeiten. Weitere Studien sollten diesen Aspekt untersuchen. Der Einsatz von Antikörpern in der adjuvanten Therapie wird derzeit untersucht. Erste Resultate werden in naher Zukunft erwartet. ▲



Dr. med. Stefan Greuter



Dr. med. Markus Jörger

und



Dr. med. Dieter Köberle
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: dieter.koerberle@kssg.ch

Abteilung Onkologie / Hämatologie
Departement Innere Medizin
Kantonsspital
9007 St. Gallen

Quellen:

- Glimelius B, Dahl O et al.: Adjuvant chemotherapy in colorectal cancer: a joint analysis of randomised trials by the Nordic Gastrointestinal Tumour Adjuvant Therapy Group. *Acta Oncol* 2005; 44(8): 904–912.
- Wolmark N, Fisher B et al.: Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 1988; 80: 30–36.
- O'Connell MJ, Laurie JA et al.: Prospectively randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in patients with high-risk colon cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 295–300.
- Wolmark N, Rockette H 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: 3553–3559.
- Quasar Collaborative Group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1588–1596.
- Porschen R, Bermann A 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: 1787–1794.
- Haller DG, Catalano PJ et al.: Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8671–8678.
- Andre T, Quinaux E et al.: Updated results at 6 year of the GERCOR C96.1 phase III study comparing LV5FU2 to monthly 5FU-leucovorin (mFulfol) as adjuvant treatment for Dukes B2 and C colon cancer patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23: 3522.
- Chau I, Norman AR et al.: A randomised comparison between 6 months of bolus fluorouracil/leucovorin and 12 weeks of protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005; 16: 549–557.
- Poplin EA, Benedetti JK et al.: Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin, and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1819–1825.
- Carrato A, Koehne C et al.: Folinic acid modulated bolus 5-FU or infusional 5-FU for adjuvant treatment of patients of UICC stage III colon cancer: Preliminary analysis of the PETACC-2-study. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2006; 24: 3563.
- Twelves C, Wong A et al.: Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer (X-ACT trial). *N Engl J Med* 2005; 352: 2696–2704.
- Lembersky BC, Wieand HS et al.: Oral uracil

and tegafur plus leucovorin compared with intravenous fluorouracil and leucovorin in stage II and III carcinoma of the colon: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol C-06. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2059–2064.

- Cassidy J, Douillard JY et al.: Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine versus intravenous 5-FU/LV in Dukes' C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer* 2006; 24: 1122–1129.
- Andre T, Boni C et al.: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Eng J Med* 2004; 350: 2343–2351.
- Kuebler JP, Wieand HS et al.: Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol*; published ahead of print as 10.1200/JCO.2006.08.2974.
- de Gramont A, Boni C et al.: Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and stage III colon cancer: Efficacy results with a median follow-up of 4 years. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23: 3501.
- Saltz LB, Niedzwiecki D et al.: Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 3500.
- Van Cutsem E, Labianca R et al.: Randomized phase III trial comparing infused irinotecan/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23: LBA8.
- Ychou M, Raoul JL et al.: A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005; 23: 3502.
- Chau I, Cunningham D.: Adjuvant therapy in colon cancer – what, when and how? *Ann Oncol* 2006; 17: 1347–1359.
- Figueredo A, Charette ML et al.: Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3395–3407.
- Gray RG, Barnwell J et al.: QUASAR: a randomized study of adjuvant chemotherapy (CT) vs. observation including 3238 colorectal cancer patients. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 3501.
- Hickish T, Boni C et al.: FOLFOX4 as adjuvant treatment for stage II colon cancer (CC): subpopulation data from the MOSAIC trial. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004; 22: 3619.
- Benson AB, Schrag D et al.: American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408–3419.
- Schmoll HJ, Cartwright T et al.: Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25: 102–109.