

DEPARTAMENT DE MEDICINA / UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE
BARCELONA

AUTOR: Rosa Querol Niñerola

TÍTOL: Tractament preoperatori de la oclusió intestinal amb prótesis de
còlon en malalts amb càncer de còlon sense metàstasis

DIRECTOR: Joan Perendreu Sans. Professor Adjunt del departament de Medicina.
Servei de Radiologia. Hospital Parc Taulí.

CODIRECTOR: Miquel Àngel Seguí Pàlmer. Doctor en Medicina. Servei d'oncologia
mèdica. Hospital Parc Taulí.

TREBALL DE RECERCA. CONVOCATÒRIA: Setembre 2011

INDEX

1.RESUM	Pàg. 3
2. INTRODUCCIÓ	Pàg. 4-5
3.MATERIAL I MÈTODES	Pàg. 6-7
4. RESULTATS	Pàg. 8-14
5. DISCUSSIÓ	Pàg. 15-16
6. CONCLUSIONS	Pàg. 17
7. BIBLIOGRAFIA	Pàg. 18-21

1. RESUM

Les pròtesis autoexpandibles metàl·liques (PAM) s'utilitzen com a tractament preoperatori en l'oclusió intestinal per càncer de còlon i han demostrat beneficis a curt termini, però el pronòstic a llarg termini és controvertit.

S'han analitzat de forma retrospectiva 45 pacients amb càncer de còlon localitzat que han debutat amb oclusió intestinal i han estat tractats amb PAM previ a la cirurgia programada del primari des del Maig del 2001 fins l'Octubre del 2008 a l'Hospital Parc Taulí.

32 homes i 13 dones amb una edat mitjana de 74,3 anys han estat inclosos. La mediana de temps entre la col·locació de la PAM i la cirurgia ha estat de 5 dies (1-20). Segons la classificació de la 6a edició de l'American Joint Committee on Cancer: 1 pacient (2,2%) va ser diagnosticat en estadi I, 10 pacients (22,2%) en estadi IIA, 7 pacients (15,5%) en estadi IIB, 23 pacients (51,1%) en estadi IIIB i 4 pacients (8,88%) en estadi IIIC.

16 pacients (35,5%) van presentar progressió de malaltia: 36,8% amb metàstasis pulmonars, 26,3% carcinomatosis peritoneal, 15,78% metàstasis hepàtiques, 10,5% adenopaties retroperitoneals, 5,2% metàstasis única a ovari i 5,2% adenopaties a l'arrel del mesenterí.

La supervivència lliure de progressió mediana és de 6,7 anys, sent d'un 50% a 5 anys i la supervivència global mediana és de 7,75 anys sent del 67% a 5 anys.

Segons els resultats de supervivència lliure de progressió i supervivència global de l'estudi la col·locació de PAM previ a la cirurgia de càncer de còlon no suposa un pitjor pronòstic a llarg termini.

2. INTRODUCCIÓ:

Entre un 10 i un 30% de pacients amb càncer colorectal debuten amb símptomes d'oclusió intestinal¹

En el contexte d'oclusió intestinal aguda, la cirurgia d'urgència ha estat el tractament d'elecció.

L'any 1991 es van utilitzar per primer cop les pròtesis autoexpandibles metàl·liques (PAM)² que es col·loquen a nivell del còlon a la zona de l'oclusió. La tècnica es realitza mitjançant un mètode intervencionista (guiat per fluoroscòpia) o via endoscòpica i permet la desobstrucció del còlon amb el què es fa possible la cirurgia programada de la neoplàsia fet que millora la morbilitat i mortalitat del pacient³.

Des de la seva introducció en la pràctica clínica l'ús de PAMs en l'obstrucció aguda de còlon s'ha fet com a indicació paliativa en pacients metastàsics i com a pont a la cirurgia en pacients amb càncer de còlon localitzat.

La definició d'èxit clínic de les PAMs varia segons els estudis, però tots inclouen la resolució dels símptomes obstructius en les primeres 72 hores post-implantació de la PAM^{4,5}. Quan s'utilitzen com a pont a la cirurgia en pacients amb càncer de còlon localitzat, el temps entre la implantació de la PAM i la cirurgia varia segons els estudis, amb un temps mig de 10 dies (5.8 – 24 dies)^{6,7,8}

No existeixen estudis prospectius aleatoritzats que comparin l'ús de PAM amb cirurgia electiva vs cirurgia urgent de l'oclusió intestinal aguda. Existeixen estudis no aleatoritzats comparatius i sèries de casos que han demostrat que la cirurgia electiva millora el pronòstic dels pacients a curt termini i redueix les tasses de morbimortalitat en front a la cirurgia d'urgència. La cirurgia electiva presenta menys d'un 4% de mortalitat, mentre que la cirurgia d'urgència presenta un 11% de mortalitat (6-30%)^{9,10}. En la cirurgia d'urgència existeix un augment del risc quirúrgic per l'estat general del pacient en el contexte d'oclusió intestinal aguda (desnutrició, desequilibris hidroelectrolítics)^{11,12,13} i pel risc augmentat de fugues anastomòtiques¹⁴.

El pronòstic a llarg termini dels pacients amb col·locació de PAM previ a la cirurgia electiva ha estat controvertit per la hipòtesis que hi podria haver una ruptura tumoral en el procés d'implantació de la PAM i un augment del risc de metastasis i de

carcinomatosis peritoneal amb un empitjorament de la supervivència a llarg termini d'aquests pacients^{15,16,17}.

3. MATERIAL I MÈTODE

S'ha realitzat un estudi unicèntric retrospectiu a l'Hospital Parc Taulí.

Els criteris d'inclusió han estat pacients amb càncer de còlon localitzat que han debutat amb una oclusió intestinal aguda i han estat tractats inicialment amb una PAM i posteriorment s'ha realitzat cirurgia electiva de còlon amb intenció curativa des del Maig del 2001 fins a l'Octubre del 2008. Tots els pacients han fet seguiment pel servei d'oncologia en el mateix centre hospitalari.

Les variables recollides a l'estudi han estat variables demogràfiques (sexe, edat), variables clíniques (data del diagnòstic, data d'ingrés hospitalari, data de col.locació de la PAM, data de la cirurgia i data d'alta hospitalària), variables del tumor (estadiatge TNM segons l'informe d'anatomia patològica, nombre de ganglis estudiats, nombre de ganglis afectats (N), presència d'invasió vascular, invasió perineural, perforació tumoral, grau histològic i afectació de marges), tipus de tractament quimioteràpic adjuvant administrat (no tractament adjuvant, quimioteràpia esquema MAYO (5-Fluorouracil 425mg/m² + Àcid Folínic 20mg/m² en bolus x 5 dies cada 28 dies x 6 cicles), Capecitabina (1250mg/m²/12h/ x 14 dies cada 21 dies x 8 cicles) o FOLFOX-4 (Oxaliplatí 85 mg/m² dia 1, 5Fluorouracil 600 mg/m² en infusió contínua de 24 hores dia 1-2 i 400 mg/m² bolus dia 1-2, Àcid Folínic 200 mg/m² bolus dia 1-2 cada 14 dies) i variables de seguiment (data de progressió, localització de la progressió (carcinomatosi peritoneal, metàstasis hepàtiques, metàstasis pulmonars, metàstasis retroperitoneals i altres), data de l'última visita, estat en l'última visita i data d'èxitus).

Tots els pacients han estat seguits pel servei d'oncologia mèdica, segons indiquen les guies, amb un interval de 3 mesos els 3 primers anys, un interval de 6 mesos el 4t i 5è any i visites anuals a partir del 5è any. En el seguiment es realitza exploració física i analítica amb determinació de CEA en cada visita, TC toracoabdominal anual i fibrocolonoscòpia el primer any i després cada 3 anys.

Les variables categòriques s'han presentat com a freqüències absolutes (nombre de casos) i relatives (percentatges). Les variables contínues s'han presentat com a medianes amb rang i mitjanes amb desviació estàndard, segons fos més apropiat.

Per a l'anàlisi de la supervivència lliure de progressió s'ha considerat el temps transcorregut des de la data del diagnòstic fins a la data de la progressió (detecció de metàstasis) o fins a la data de l'última visita en els pacients sense progressió (dades censurades).

Per a l'anàlisi de la supervivència global s'ha considerat el temps transcorregut des de la data del diagnòstic fins a la data d'èxitus del pacient o data de la última visita en els pacients que no han estat èxitus (dades censurades).

Les corbes de supervivència, els temps mitjans i les medianes de la supervivència s'han estimat mitjançant el mètode de Kaplan-Meier.

Les comparacions de les corbes de supervivència entre els diferents estadiatges s'ha realitzat mitjançant la prova del log-rang.

4.RESULTATS

Un total de 45 pacients complien els criteris d'inclusió a l'estudi dels quals 13 (28,9%) són dones i 32(71,1%) són homes. La mitjana d'edat és de 74,3± 9,7 anys (rang 42-90 anys).

La mediana de seguiment ha estat de 2 anys.

La mediana de temps entre la col.locació de la PAM i la cirurgia electiva ha estat de 5 dies (rang 1-20 dies).

La mediana de temps d'hospitalització ha estat de 16 dies (rang 9-44 dies).

Segons la classificació per estadiatges del càncer colorectal de la 5^a i la 6^a edició de "American Joint Comité on Cancer", la distribució dels pacients de l'estudi es presenta a la taula adjunta.

ESTADIS AJCC 5^a EDICIO	Número pacients(%)	ESTADIS AJCC 6^a EDICIO	Número pacients (%)
I (T1-T2N0M0)	1 (2,2%)	I (T1-T2N0M0)	1 (2,2%)
II (T3-T4N0M0)	17 (37,7%)	IIA (T3N0M0)	10 (22,2%)
		IIB (T4N0M0)	7 (15,5%)
III(T1-4N1, T1-4N2)	27 (60,1%)	IIIA (T1-2N1M0)	23 (51,1%)
		IIIB (T3-4N1M0)	0
		IIIC (T1-4N2M0)	4 (8,8%)

Hi ha un major percentatge de pacients que debuten amb oclusió intestinal es estadis avançats (60% de pacients de la mostra es diagnostiquen en l'estadi III)

El tractament de quimioteràpia adjuvant administrat segons els estadis de la 6^a edició de l'AJCC es presenta en la taula adjunta:

ESTADI	NO QUIMIOTERÀPIA	MAYO	FOLFOX4	CAPECITABINA
I	1 (100%)	0	0	0
IIA	4 (40%)	5 (50%)	0	1 (10%)
IIB	1 (14,28%)	3 (42,8%)	2 (28,57%)	1 (14,28%)
IIIB	5 (21,73%)	9 (39,1%)	8 (34,78%)	1 (14,28%)
IIIC	0	3(75%)	0	1 (25%)

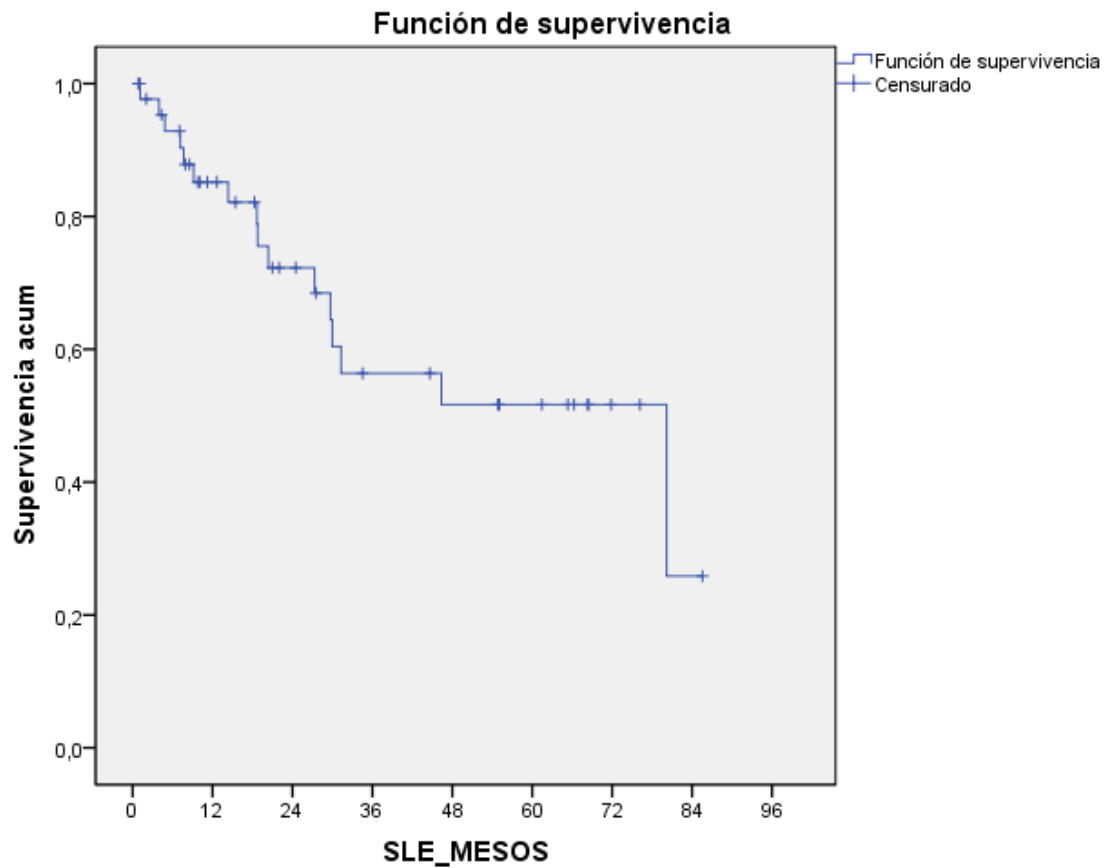
S'ha administrat tractament quimioteràpic segons indicació de les guies actuals. Un total de 11 pacients no han rebut quimioteràpia (1 per ser estadi I i la resta per edat avançada o performance status >2 post cirurgia o per complicacions postquirúrgiques).

Durant el seguiment 16 pacients (35,55%) han presentat progressió de malaltia. Pel què fa als estadis inicials, en l'estadi IIA: 3 pacients (30%) han presentat progressió, tots havien rebut quimioteràpia adjuvant amb esquema MAYO. En l'estadi IIB cap pacient ha presentat progressió de malaltia. En l'estadi IIIB: 9 pacients (39,1%) han presentat progressió de malaltia, dels quals 8 pacients havien rebut quimioteràpia adjuvant (4 pacients esquema MAYO i 4 pacients esquema FOLFOX4). En l'estadi IIIC 4 pacients (100%) han presentat progressió, tots havien rebut quimioteràpia adjuvant (3 pacients esquema MAYO i 1 pacient esquema FOLFOX4).

En relació a la localització de la progressió, 36,84% han presentat progressió amb metàstasis pulmonars, 26,3% han presentat carcinomatosis peritoneal, 15,78% metàstasis hepàtiques, 10,5% adenopaties retroperitoneals, 5,2% metàstasis única a ovari i 5,2% adenopaties a l'arrel del mesenteri.

S'han evaluat els resultats de supervivència lliure de progressió global i per estadiatges i de supervivència global i per estadiatges segons el mètode de Kaplan Meier.

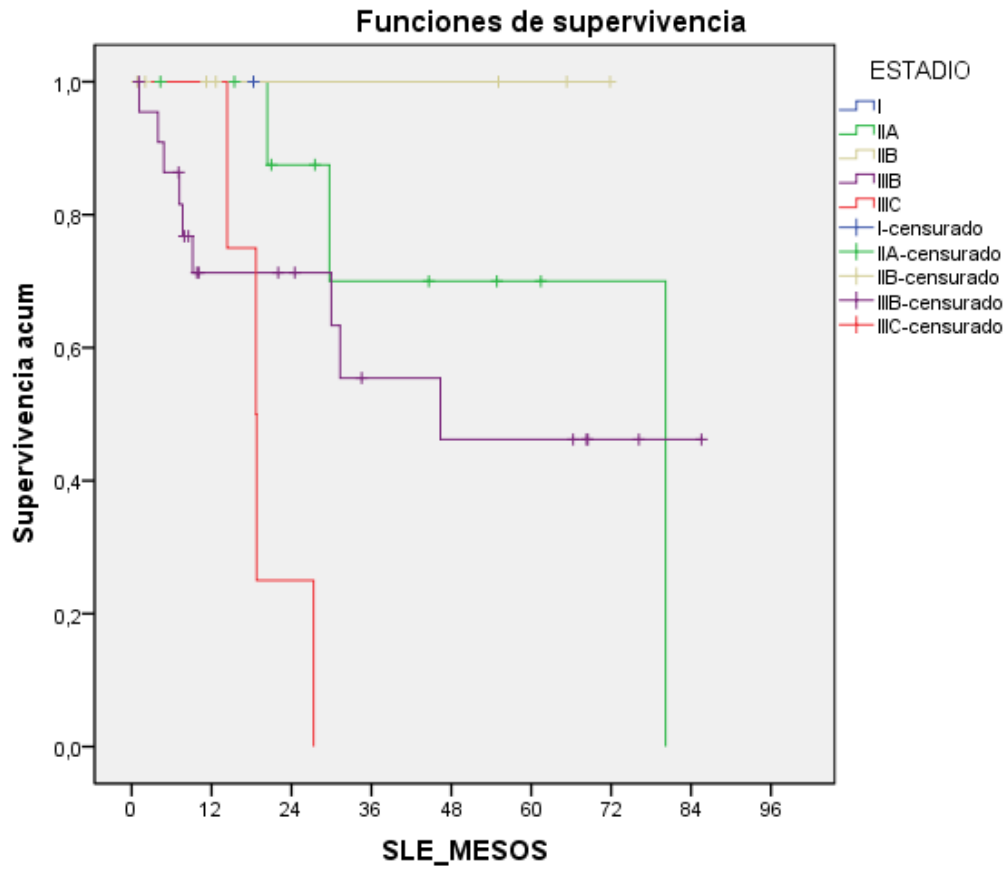
SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ



SLE- Supervivència lliure de malaltia

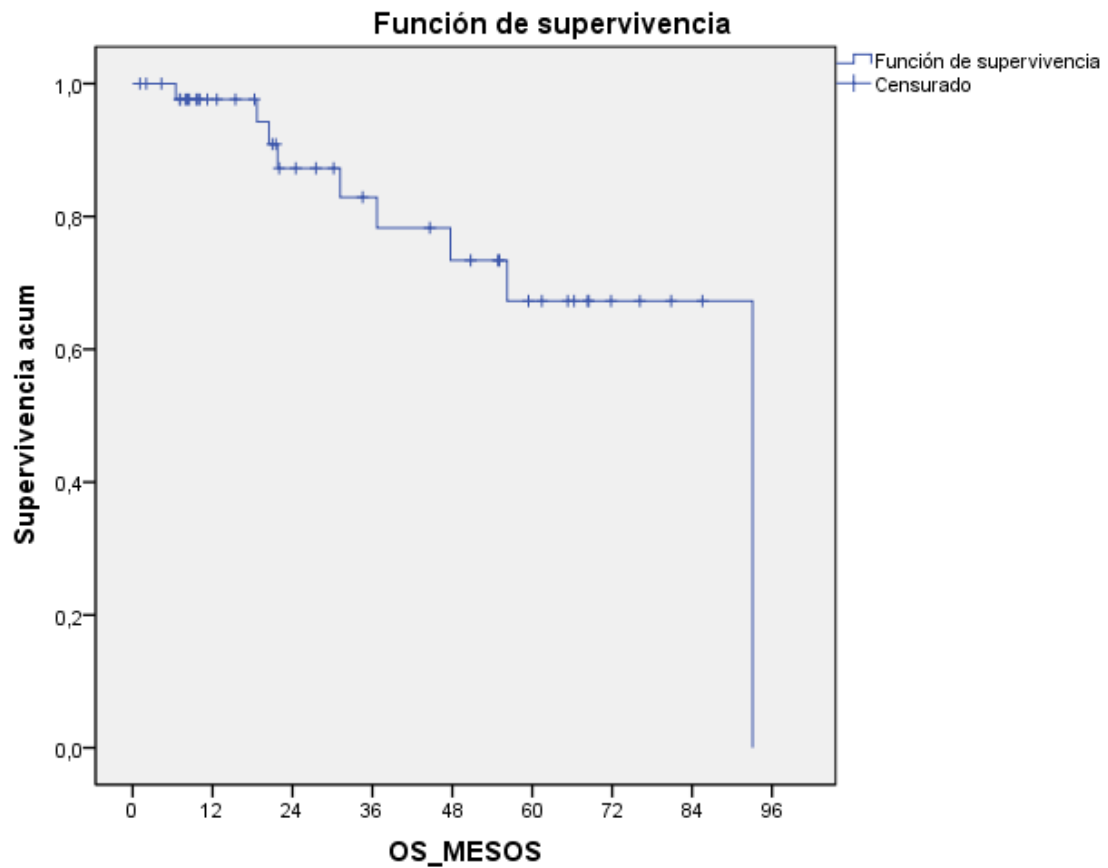
La mediana de supervivència lliure de progressió (SLP) del total de pacients de l'estudi és de 6,7 anys amb una SLP als 5 anys del 50%.

SUPERVIVÈNCIA LLIURE DE PROGRESSIÓ SEGONS ESTADIS 6^a edició AJCC



En l'estadi I la SLP a 5 anys és del 100%, en l'estadi IIA la SLP a 5 anys és del 70%; l'estadi IIB és del 100%, en l'estadi III B és del 45% i en l'estadi IIIC és del 0%.

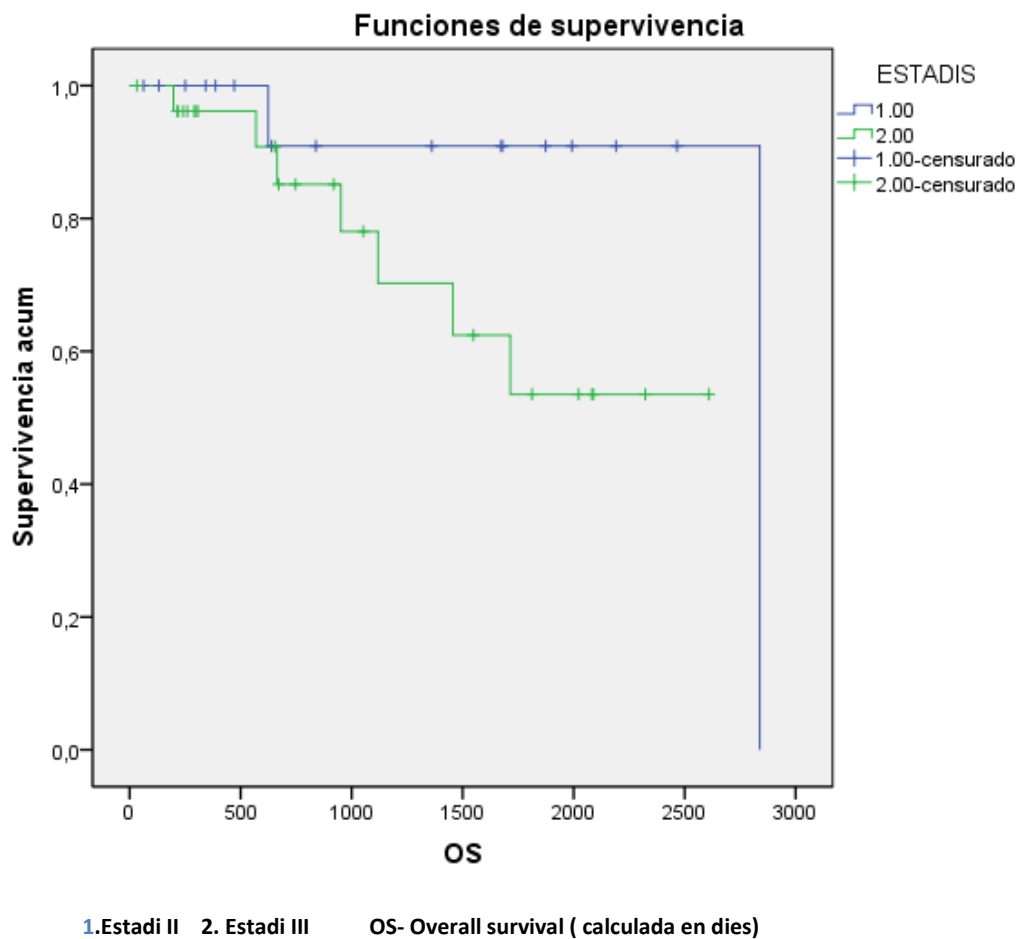
SUPERVIVÈNCIA GLOBAL



OS- Overall Survival (supervivència global)

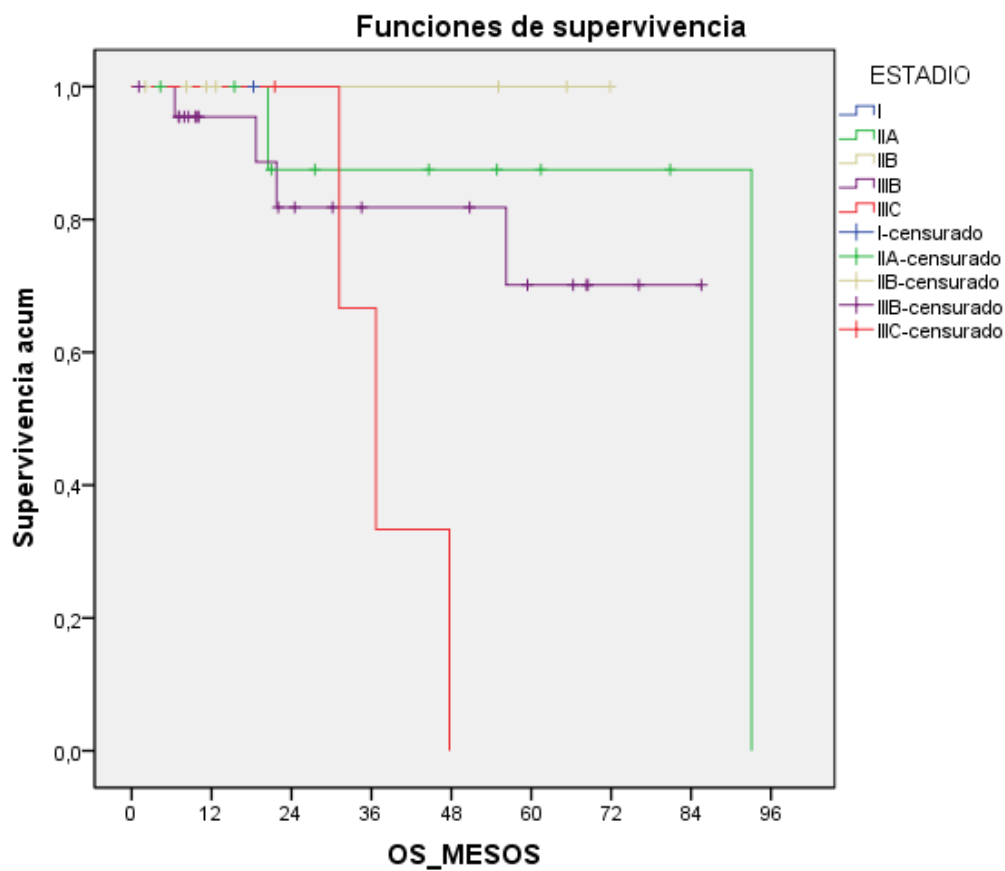
La mediana de supervivència global del total de pacients analitzats és de 7,75 anys amb una supervivència global del 67% a 5 anys.

SUPERVIVÈNCIA GLOBAL SEGONS ESTADIATGES 5^a edició AJC



S'han evaluat els resultats de supervivència segons la 5^a edició de l'AJCC. En l'estadi II la supervivència global a 5 anys és del 90% i en l'estadi III és del 53%.

SUPERVIVÈNCIA GLOBAL PER ESTADIS SEGONS 6ª EDICIÓ AJCC



Segons la classificació de la 6ª edició de l'AJCC, la supervivència global (OS) a 5 anys en l'estadi I és del 100%. En l'estadi IIA és del 87%, en l'estadi IIB és del 100%, en l'estadi IIIB és del 70% i en l'estadi IIIC és del 0%.

5. DISCUSSIÓ:

Tots els pacients de l'estudi han estat diagnosticats de càncer de còlon localitzat (estadi I, II i III) i han debutat amb oclusió intestinal. Cal tenir en compte que l'oclusió intestinal és un factor de mal pronòstic pel què fa a la supervivència d'aquests pacients.

Dins la mostra presentada hi ha un percentatge més alt de pacients en estadi III (60,1%) que en estadi II (37,7%) i I (2,2%), ja que el debut amb oclusió intestinal és més freqüent com més avançat és l'estadi.

La mediana de temps entre la col·locació de la PAM i la cirurgia en l'estudi presentat és de 5 dies (1-20 dies), és un interval de temps inferior a les medianes reportades a la literatura: 10 dies (5.8 – 24 dies)^{6,7,8}

Pel què fa a les indicacions de tractament adjuvant, segons les guies actuals, en l'estadi I no hi ha indicació de quimioteràpia adjuvant. En l'estadi II malgrat que no hi ha cap assaig clínic prospectiu randomitzat que demostrï el benefici de la quimioteràpia adjuvant, basant-se amb els resultats de l'estudi del grup QUASAR²¹, la revisió Cochrane²² i les recomanacions de l'ASCO (American Society of Clinical Oncology)²³ i de l'American College of Pathologists²⁴ s'indica el tractament amb quimioteràpia adjuvant si hi ha factors de risc (oclusió intestinal, perforació, CEA preoperatori elevat, invasió venosa, angiolímfàtica o perineural, nombre de ganglis extrets i examinats <12, estadi T4).

En l'estadi III hi ha múltiples estudis randomitzats²⁵⁻²⁸ que han demostrat benefici en la supervivència lliure de progressió i en la supervivència global del tractament adjuvant basat en 5FU/Leucovorin. L'estudi MOSAIC^{29,30} assaig clínic fase III randomitzat que va avaluar l'addició d'oxaliplatí en el tractament adjuvant dels pacients amb càncer de còlon E. II i III, va demostrar un benefici de l'esquema FOLFOX 4 en supervivència lliure de progressió i supervivència global respecte a l'esquema basat en 5FU/LV. A partir de la publicació de l'estudi MOSAIC l'esquema FOLFOX4 rep la indicació de tractament adjuvant en el càncer de còlon. La Capecitabina és un fàrmac oral del Fluorouracil que ha demostrat la seva equivalència respecte a l'esquema MAYO tant en el contexte de tractament metastàtic com en el tractament adjuvant^{31,32}.

Els pacients evaluats en aquest estudi han estat tractats segons aquestes indicacions. Tots presentaven el debut amb oclusió intestinal com a factor de risc. No han rebut quimioteràpia adjuvant un total de 11 pacients: 1 pacient per ser estadi I, 2 pacients per complicacions post cirurgia que no van permetre l'inici de quimioteràpia adjuvant i la resta per edat avançada (>80 anys) i/o performance status >2. Fins el 2004 el tractament adjuvant en els pacients de l'estudi ha estat amb l'esquema MAYO, a partir del 2005 amb la publicació de l'estudi MOSAIC el tractament adjuvant es basa en quimioteràpia esquema FOLFOX4. Els pacients amb contraindicació a Oxaliplatí o edat avançada han rebut tractament amb Capecitabina a partir del 2005 quan es coneixen els resultats de l'estudi X-ACT en què s'observa una equivalència d'efectivitat entre Capecitabina i esquema MAYO³².

L'objectiu principal de l'estudi és avaluar el pronòstic a llarg termini dels pacients amb col.locació de PAM previ a la cirurgia. S'ha calculat la supervivència lliure de progressió i la supervivència global per estadis i s'ha comparat amb els resultats de la supervivència global descrits a la literatura. Segons la classificació de la 6^a edició de l'AJCC, la supervivència global a 5 anys esperada és: en l'estadi I 93-95%, en l'estadi IIA 84,7-87,5%, en l'estadi IIB 71,5-72,2%, en l'estadi IIIA 83,4%-85%, en l'estadi IIIB 50-64,1% i en l'estadi IIIC entre 30-44,3%.^{33,34} En l'estudi presentat les dades obtingudes són comparables en tots els estadis (I: 100%, IIA: 87%, IIB: 100%, IIIB 70%) excepte en l'estadi IIIC en que els quatre pacients van morir per malaltia. Al evaluar la supervivència segons la classificació de la 6^a edició de l'AJCC i degut a que el número de pacients de l'estudi és baix (45), la fragmentació de la mostra porta a tenir pocs casos a cada grup, cosa que fa difícil valorar aquells grups amb un número de pacients molt baix, com és el cas de l'estadi IIIC. Per poder valorar la supervivència amb un número major de pacients en cada estadi, s'han comparat els resultats de supervivència global segons la classificació de la 5^a edició de l'AJCC. Segons aquesta classificació en l'estadi I la supervivència global esperada és del 93-95%, en l'estadi II és del 65-82% i en l'estadi III és del 47,9%-59,5%^{33,34}. En l'estudi presentat la supervivència global a 5 anys en l'estadi I és del 100%, l'estadi II és del 90% i en l'estadi III és del 53%, pel què els resultats obtinguts en supervivència global a l'estudi són similars als esperats segons la literatura.

6. CONCLUSIONS:

El percentatge de pacients amb càncer de còlon que debuten amb una oclusió intestinal és més gran com més avançat és l'estadi (Segons la mostra de l'estudi presentat: Estadi I: 2,2%, Estadi II: 37,7%, Estadi III: 60%).

La col.locació de PAM no sembla tenir cap relació en l'administració de quimioteràpia postoperatòria.

La col.locació de PAM no influeix en la supervivència lliure de malaltia i la supervivència global a llarg termini dels pacients afectes de càncer de còlon localitzat, que es diagnostiquen en una fase oclusiva.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Deans GT, Krukowski ZH, Irwin ST. Malignant obstruction of the left colon. *Br J Surg.* 1994, 81(9):1270-6.
2. Dohmoto M. New method-endoscopic implantation of rectal stent in palliative treatment of malignant stenosis. *Endoscopy* 1991; 3: 1502-12.
3. Tejero E, Mainar A, Fernández L, Tobío R, de Gregorio MA. New procederé for the treatment of colorectal neoplastic obstructions. *Dis Colon Rectum.* 1994; 37(11): 1158-9.
4. Adamsen S, Holm J, Meisner S, Moller P, Naver LP, West F et al. Endoscopic placement of self-expanding metal stents for treatment of colorectal obstruction with long-term follow-up. *Danish Medical Bulletin.* 2000; 47(3): 225-7.
5. Garcia-Cano J, González-Huix F, Juzgado D, Igea F, Pérez-Miranda M, López-Rosés L et al. Use of self-expanding metal stents to treat malignant colorectal obstruction in general endoscopic practice. *Gastrointest Endosc.*2006; 64: 914-20.
6. Mainar A, Gregorio MA, TEjero E, Tobio R, Alfonso E, Pinto I et al. Acute colorectal obstruction: treatment with self-expandable metallic stents before scheduled surgery: results of a multicenter study. *Radiology.*1999;210(1):65-9.
7. Sebastian S, Johnston S, Geoghegan T, Torreggiani W, Buckley M. Pooled analysisi of the efficacy and safety of self-expanding metal stenting in malignant colorectal obstruction. *Am J Gastroenterol.*2004; 99(10):2051-7
8. Baik SH, Kim NK, Cho HW et al. Clinical outcomes of metallic stent insertion for obstructive colorectal cancer. *Hepatogastroenterology.*2006; 53(68):183-7
9. Anderson JH, Hole D, Mc Ardle CS et al. Elective versus emergency surgery for patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 1992; 79(7): 706-9.
10. Smothers L, Hynan L, Fleming J, Turnage R, Simmang C, Anthony T. Emergency surgery for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum.* 2003; 46:24-30.
11. Runkel Ns, Schlag P, Schwartz V et al. Outcome after emergency surgery for cancer of large intestine. *Br J Surg.* 1991; 78: 183-8.
12. Mc Ardle CS, Hole DJ. Emergency presentation of colorectal cancer is associated with poor 5-year survival. *Br J Surg.* 2004; 91(5): 605-9

13. Mc Ardle CS, Mc Millan DC, Hole DL. The impact of blood loss, obstruction and perforation on survival in patients undergoing curative resection for colon cancer. *Br J Surg.* 2006; 93(4):483-8
14. Alves A, Panis Y, Tancart D et al. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World J Surg.* 2002; 26(4): 499-502.
15. Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J, Uramatsu M. Long term prognosis of preoperative “bridge to surgery” expandable metallic stent insertion for obstructive colorectal cancer: comparison with emergency operation. *Dis Colon Rectum.* 2003 Oct, 46. 44-9.
16. Pessione S, Petruzzelli L, Gentili S, Mioli P. Treatment of neoplastic stenosis of the left colon: presurgical expandable stent vs emergency surgery. Comparison of results and survival rates. *Chir Ital.* 2007. Sept-Oct, 59(5): 661-9
17. Kim JS, Hur H, Min BS, Sohn SK, Cho Ch, Kim NK. *World J Surg.* 2009. Jun;33(6):1282-6
18. Régimbeau JM, Yzet T, Brazier F, Dumont F, Manaouil D, Delcenserie R, Dupas JL, Verhaeghe P. Self expanding metallic stent in the management of malignant colonic obstruction. *Ann Chir.* 2004. May; 129 (4): 203-10
19. Fregonese D, Naspetti R, Ferrer S, Gallego J, Costamagna G, Dumas R, Campaioli M, Morante AI, Mambrini P, Meisner S, Repici A, Andreo L, Masci E, Mingo A, Barcenilla J, Petruzzello L. Ultraflex precision colonic stent placement as a bridge to surgery in patients with malignant colon obstruction. *Gastrointestinal Endosc.* 2008 Jan; 67(1):68-73
20. Repici A, Conio M, Caronna S, de Angelis C, Dalla Costa C, Morino M et al. Early and late outcome of patients with obstructing colorectal cancer treated by stenting and elective surgery: A comparison with emergency surgery and patients operated without obstructive symptoms. *Gastrointestinal Endosc.* 2004; 59(5)
21. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *The Lancet* 2007; 370:2020-29
22. Figueredo A, Coombes ME, Mukherjee S. Adjuvant Therapy for completely resected stage II colon cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;3: CD00539

23. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408-19
24. Compton c, Fielding L, Burgart L et al. Pronostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists consensus statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124: 979-994
25. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS et al. Fluorouracil plus Levamisole as effective adjuvant therapy after resections of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122: 321-26
26. International Multicenter Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. *Lancet* 1995; 345: 939-44
27. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS 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; 23-86
28. QUASAR collaborative group. Comparison of fluorouracil with additional levamisole, higher-dose folinic acid, or both, as adjuvant chemotherapy for colorectal cancer: a randomised trial. *The Lancet* 2000; 335: 1588-1596
29. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant treatment of colon cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
30. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J et al. Improved overall survival with Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol* 2009 July 1; 27 (19): 3109-16
31. Twelves C, Wong A, Nowacki MP et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696-704
32. Cassidy J, Douillard JY, Twelves C et al. Pharmacoeconomic analysis of adjuvant oral capecitabine vs intravenous 5-FU/LV in Dukes C colon cancer: the X-ACT trial. *Br J Cancer* 2006;94:1122-9
33. Jeong Sy, Chessin DB, Schrag D, Riedel E, Wong WD, Guillem JG. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst.* 2004. Oct 6; 96(19):1420-5

34. Leonard L, Gunderson, John Milburn Jessup, Daniel J. Sargent, Frederick L. Greene, Andrew K. Stewart. Revised TN Categorizations for colon cancer based on National Survival Outcomes Data. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 10;28(2):264-71