

## 结肠癌的辅助化疗

罗扬 冯奉仪

中国医学科学院中国协和医学院肿瘤医院内科 (北京 100021)

【摘要】在可接受根治性手术的结肠癌患者中,约 1/3 存在区域淋巴结转移(Ⅲ期),1/4 患者的肿瘤侵透肌层但不伴有区域淋巴结转移(Ⅱ期),辅助化疗的目的是消灭微小转移灶,提高患者的无病生存期和总生存期。临床研究的结果显示辅助化疗能够显著降低Ⅲ期结肠癌患者的复发和死亡风险;但是对于Ⅱ期患者,辅助化疗的作用还不完全明确,亚组分析表明辅助化疗对于具有临床病理高危因素的Ⅱ期患者有益,而分子标志物有助于低危患者的危险分层和治疗选择。

【关键词】结肠癌;辅助化疗;无病生存期

【中图分类号】R735.35;R730.53

【文献标志码】A

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2013.02.002

**Adjuvant Chemotherapy for the Colon Cancer** Luo Yang, Feng Feng-yi. Department of Medical Oncology, Cancer Institute & Hospital, Peking Medical University, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China

【Abstract】The lymph node involvement (stage III) occurred in approximately one third of patients with colon cancer who could receive radical surgery, and the transmural bowel wall invasion but negative lymph nodes (stage II) occurred in about one quarter of them. Adjuvant chemotherapy could target micrometastatic disease to improve disease-free survival and overall survival. Adjuvant chemotherapy for patients with stage III of colon cancer has undoubtedly decreased the risk of recurrence and death, but the role of adjuvant chemotherapy was not established in stage II disease. Subgroup analysis showed adjuvant chemotherapy was beneficial for stage II patients with high risk clinicopathologic factors, molecular markers may be useful to risk assessment and treatment selection further.

【Key words】colon cancer; adjuvant chemotherapy; disease-free survival

结肠癌的辅助化疗之路已经走过了半个世纪,辅助化疗可以显著改善Ⅲ期结肠癌患者的预后,使其 3 年无病生存率由单纯手术的 44%~52% 提高至接受 FOLFOX 方案辅助化疗的 70%~75%。在这半个多世纪的不断探索中,有 2 个重要的转折点,一是 1990 年 Moertel 等<sup>[1]</sup>首次证实氟尿嘧啶/左旋咪唑应用 1 年可以显著提高Ⅲ期结肠癌患者的无病生存期(disease-free survival, DFS)和总生存期(overall survival, OS),二是将奥沙利铂加入辅助治疗方案可以进一步提高临床病理高危Ⅱ期和Ⅲ期结肠癌患者的 DFS 和 OS。

### 1 结肠癌辅助化疗的发展

#### 1.1 以氟尿嘧啶类为基础的方案

氟尿嘧啶是结肠癌辅助化疗的基石,其代谢

产物氟脱氧尿嘧啶单磷酸盐(fluorodeoxyuridine monophosphate, FdUMP)可以抑制胸苷酸合成酶(thymidylate synthase, TS),从而干扰 DNA 合成,氟尿嘧啶还可掺入 RNA 中断蛋白合成。氟尿嘧啶单药不能改善结肠癌术后患者的生存,需要加入生化调节剂才能显示出生存益处,甲酰四氢叶酸(leucovorin, LV)、左旋咪唑和氨甲蝶呤均作用于叶酸代谢通路,被作为氟尿嘧啶的生化调节剂进行了多个研究。最终, LV 通过提高细胞内叶酸含量,稳定 FdUMP/TS 复合物而增加氟尿嘧啶的细胞毒作用成为标准的氟尿嘧啶的生化调节剂。为了确定氟尿嘧啶/LV 的最佳给药模式,多个临床研究<sup>[2-4]</sup>分别对比了不同的氟尿嘧啶给药方式(静脉推注和持续泵入), LV 的不同剂量(高剂量和低剂量)以及

治疗疗程（6 个月和 12 个月），结果各组间患者的 DFS 和 OS 均无显著性差异，毒副作用略有不同。上述研究得出的最重要的结论就是氟尿嘧啶/LV 治疗 6 个月和 12 个月在总生存上无差异，结肠癌术后 6 个月的辅助治疗得到了大家的共识。

1.1.1 氟尿嘧啶静脉推注（Rowell Park 方案）<sup>[5]</sup>  
NSABP C-03 研究结果显示：在Ⅱ期和Ⅲ期结肠癌中，Rowell Park 方案（氟尿嘧啶和 LV 均为  $500\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，每周 1 次，连续 6 周，8 周为 1 个周期，共 4 个周期）显著优于司莫司汀、长春新碱和氟尿嘧啶的联合方案，3 年无病生存率分别为 73% 和 64% ( $P=0.0004$ )，3 年生存率分别为 84% 和 77% ( $P=0.003$ )。

1.1.2 氟尿嘧啶持续泵入（de Gramont 方案）<sup>[2]</sup>  
法国肿瘤临床研究组（GERCOR）在 905 例Ⅱ期和Ⅲ期结肠癌患者中，随机将患者分别接受 de Gramont 方案（LV  $200\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  静脉输注 2h，第 1, 2 天，氟尿嘧啶  $400\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  静脉推注，第 1, 2 天，然后  $600\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  持续静脉泵入 22h，第 1, 2 天，每 2 周重复，共 12 周期）和 Mayo Clinic 方案（氟尿嘧啶每天  $500\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  和 LV 每天  $200\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，第 1~5 天，28d 重复，共 9 个周期），结果两组在 DFS 和 OS 上均无显著性差异，而 de Gramont 方案组 3/4 度腹泻、中性粒细胞减少和口腔炎均显著减少。因此，综合疗效和毒副作用看，de Gramont 方案较 Mayo Clinic 方案更适于作为结肠癌患者的辅助治疗。

1.1.3 卡培他滨 卡培他滨作为新一代的氟尿嘧啶口服制剂，在体内经过三级酶解反应最终被代谢为氟尿嘧啶而起到抗肿瘤作用，因给药方便、吸收良好、高度选择性和高稳定性，被广泛应用于结肠癌的化疗中。

X-ACT(the Xeloda in Adjuvant Colon Cancer Therapy) 试验<sup>[6]</sup>对比了卡培他滨和 Mayo Clinic 方案对 1987 例Ⅲ期结肠癌术后患者的疗效。患者被随机分为口服卡培他滨每天  $2500\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，第 1~14 天，每 21d 为一个周期，共 8 个周期和接受 Mayo Clinic 方案。结果卡培他滨组和 Mayo Clinic 组的 3 年无病生存率分别为 64.2% 和 60.6% ( $P=0.04$ )，3 年生存率分别为 81.3% 和 77.6% ( $P=0.07$ )。毒副作用方面，卡培他滨组手足综合征的发生率略高，但是显著减少了中性粒细胞减少和口腔炎的发生。因此，卡培他

滨可以替代氟尿嘧啶用于结肠癌的术后辅助化疗。

## 1.2 含奥沙利铂的方案

奥沙利铂是新一代铂类化合物，主要导致 DNA 形成链内交联而诱导细胞凋亡。奥沙利铂在转移性结直肠癌中显示出疗效后很快被用于辅助治疗的研究。

1.2.1 FOLFOX 方案 MOSAIC 试验<sup>[7]</sup>比较了 FOLFOX 方案（氟尿嘧啶泵入/LV/奥沙利铂）与氟尿嘧啶持续泵入方案辅助治疗结肠癌的疗效，2246 例接受根治性手术的Ⅱ期和Ⅲ期结肠癌患者被随机接受 de Gramont 方案或 FOLFOX4 方案（在 de Gramont 方案的基础上加用奥沙利铂  $85\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  静脉输注 2h，第 1 天），均为 12 个周期。结果Ⅲ期结肠癌患者接受 FOLFOX4 化疗和接受 de Gramont 方案化疗的 5 年无病生存率分别为 66.4% 和 58.9% ( $P=0.005$ )。6 年总生存率分别为 72.9% 和 68.7% ( $P=0.023$ )。而Ⅱ期结肠癌患者接受 FOLFOX4 化疗和接受 de Gramont 方案治疗后的 5 年无病生存率和总生存率基本一致，但接受 FOLFOX4 化疗的患者其 3 度外周感觉神经毒性发生率为 12.4%，而 de Gramont 组仅为 0.2%。安全性长期随访结果为神经毒性大多数能逐渐缓解<sup>[8]</sup>。然而 4 年后这些患者中仍有 15.4% 未能完全缓解（多数为 1 度），表明这种由奥沙利铂诱发的神经毒性在部分患者中可能是无法完全逆转的。根据这项研究的结果，FOLFOX 方案成为了Ⅲ期结肠癌患者术后的标准辅助治疗。尽管初始的临床试验是采用 FOLFOX4 作为研究方案，但 mFOLFOX6（奥沙利铂  $85\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$ ，第 1 天静脉输注 2h，LV  $400\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  静脉输注 2h，第 1 天，氟尿嘧啶  $400\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  静脉推注，第 1 天，然后  $2400\text{mg} \cdot \text{m}^{-2}$  持续静脉泵入 46h，第 1, 2 天，每 2 周重复）由于改为 1 天给药，更加方便而成为近期及目前 NCI 所有辅助化疗临床试验的标准对照方案。建议无论辅助性和姑息性治疗 FOLFOX 方案的选择应首选 mFOLFOX6。

1.2.2 FLOX 方案 Ⅲ期随机临床试验（NSABP C-07）<sup>[9]</sup>对比了 FLOX（氟尿嘧啶推注/LV/奥沙利铂）与氟尿嘧啶/LV 推注在结肠癌辅助化疗中的疗效，共有 2407 例Ⅱ期和Ⅲ期结肠癌患者被随机分为 FLOX 组和氟尿嘧啶/LV 组，两组的 4 年无病生存率

分别是73.2%和67.0% ( $P=0.005$ )。最近更新的结果显示FLOX组无病生存的优势在随访7年时仍然存在 ( $P=0.0017$ )，然而两组的总生存没有统计学差异。FLOX组中85.4%的患者在化疗中出现神经毒性，在治疗停止后12个月时，仍有29.4%的患者存在神经毒性，在化疗中8%的患者为3度神经毒性，治疗停止后12个月时，0.5%的患者仍有3度神经毒性，两组的胃肠道反应均很严重，FOLX组的治疗相关死亡率为1.2%。FLOX的结果再次肯定了将奥沙利铂加入结肠癌的术后辅助治疗疗效优于氟尿嘧啶/LV推注，但是由于FOLX方案采用了联合氟尿嘧啶推注的方式毒副作用不易耐受，通常，公认FOLFOX是奥沙利铂联合氟尿嘧啶辅助治疗结肠癌的最佳治疗方案。

1. 2. 3 XELOX方案 卡培他滨单药口服在Ⅲ期结肠癌辅助化疗中的疗效已证明至少与氟尿嘧啶/LV推注 (Mayo方案) 相当。Schmoll等<sup>[10]</sup>进行了卡培他滨联合奥沙利铂 (XELOX) 对比氟尿嘧啶/LV推注 (Mayo Clinic 或Roswell Park方案) 在辅助治疗中的疗效。1886例Ⅲ期结肠癌患者中，944例接受XELOX方案，942例接受氟尿嘧啶/LV推注，经过57个月的随访，XELOX组和氟尿嘧啶/LV组中各有295例 (31.1%) 和353例 (37.5%) 的患者复发或死亡，两组的3年无病生存率分别为70.9%和66.5% ( $P=0.0045$ )，5年生存率分别为77.6%和74.2%。毒副作用方面，XELOX组的腹泻，脱发较氟尿嘧啶/LV组轻，而神经毒性、手足综合征和胃肠反应较重。结论为XELOX方案在Ⅲ期结肠癌患者中与氟尿嘧啶/LV推注方案相比，可以显著延长Ⅲ期结肠癌患者的无病生存期，毒性可以接受，可用于Ⅲ期结肠癌的辅助化疗。

### 1. 3 不推荐使用的方案

1. 3. 1 含伊立替康的方案 伊立替康是喜树碱衍生物，可特异性与拓扑异构酶I结合，抑制DNA双链结构解旋，其代谢活性产物SN-38可与拓扑异构酶I-DNA复合物结合，阻止断裂单链的再连接。伊立替康的细胞毒作用归因于在DNA合成的过程中，伊立替康 (或代谢活性产物SN38) 与拓扑异构酶I-DNA形成三联复合物，从而引起DNA双链断裂，哺乳动物细胞不能有效的修复这种DNA双

链断裂，由此达到杀灭肿瘤细胞的目的。尽管在晚期结直肠癌中伊立替康联合氟尿嘧啶/LV与氟尿嘧啶/LV相比显著提高了患者的生存，但在辅助化疗中，3个大型随机临床研究 (CALGB C89803, PETACC-3和Accord02/FFCD9802)<sup>[11-13]</sup>的结果均不支持将伊立替康用于辅助化疗。CALGB 89803试验比较了伊立替康+氟尿嘧啶/LV (IFL) 与氟尿嘧啶/LV推注辅助治疗Ⅲ期结肠癌的疗效。两组无论在DFS ( $P=0.74$ ) 还是OS ( $P=0.84$ ) 上的差异均无显著性，并且，IFL还带来了更大的毒性，包括严重的中性粒细胞减少、中性粒细胞减少伴发热，腹泻以及治疗相关死亡。PETACC-3和Accord02/FFCD9802均比较了伊立替康联合氟尿嘧啶/LV泵入 (FOLFIRI) 与氟尿嘧啶/LV泵入，同样在Ⅲ期结肠癌患者中没有提高无病生存，相反增加了毒副作用。因此，研究数据并不支持在Ⅱ期或Ⅲ期结肠癌患者术后的辅助化疗中使用含有伊立替康的方案。

1. 3. 2 含贝伐珠单抗的方案 贝伐珠单抗是血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 的人源化的单克隆抗体，可以阻断VEGF受体活性，干扰肿瘤滋养血管生长。贝伐珠单抗被批准联合化疗一线治疗晚期结直肠癌。NSABP C-08试验<sup>[14]</sup>比较了2672例Ⅱ/Ⅲ期结肠癌患者术后接受6个月的mFOLFOX6或6个月的mFOLFOX6加1年贝伐珠单抗的效果，结果中位随访35.6个月，mFOLFOX6联合贝伐珠单抗和mFOLFOX6的3年无病生存率分别为77.4%和75.5% ( $P=0.15$ )，进一步的分层分析显示无论Ⅱ期还是Ⅲ期结肠癌患者均不能从1年的贝伐珠单抗中获益。Ⅲ期临床试验AVANT的研究方案与之相似，也是评价贝伐珠单抗在辅助治疗中的效果，同样也表明贝伐珠单抗对Ⅱ/Ⅲ期结肠癌患者辅助治疗无效，甚至有相反作用的趋势。目前，尚无证据支持贝伐珠单抗可用于结肠癌患者的术后辅助治疗。

1. 3. 3 含西妥昔单抗方案 虽然在转移性结直肠癌的治疗中化疗联合西妥昔单抗能够提高有效率，并为患者带来生存获益，但是在辅助治疗中上述优势迄今未能重复出现。N0147研究<sup>[15]</sup>显示，KRAS野生型的可切除Ⅲ期结肠癌患者，



术后mFOLFOX6方案联合西妥昔单抗的治疗未能进一步改善生存。该研究共入组3768例术后21~56d的Ⅲ期结肠癌患者。在随机分组前检测患者的KRAS表达状态,将KRAS野生型患者随机分为mFOLFOX6方案±西妥昔单抗治疗。主要终点为3年无病生存。该研究共检测了2967例患者KRAS状态,其中1864例的KRAS为野生型。结果显示,中位随访23个月,1847例KRAS野生型患者可评估,mFOLFOX6+西妥昔单抗组和mFOLFOX6组患者的3年无病生存率分别为72.3%和75.8% ( $P=0.22$ )。此外,mFOLFOX6+西妥昔单抗组的患者发生>3度不良反应、腹泻和不能完成12个周期治疗的病例数均显著多于mFOLFOX6组。对于年龄≥70岁的患者来说,mFOLFOX6方案联合西妥昔单抗治疗所致的毒性反应更大。并且进一步的研究结果显示mFOLFOX6方案联合西妥昔单抗反而可以导致KRAS突变型患者术后无病生存期缩短,并有削弱总生存获益的趋势<sup>[16]</sup>。由此可见,对晚期实体瘤治疗取得优异疗效的药物或方案并非也一定能够在辅助治疗中取得类似结果。

## 2 Ⅱ期结肠癌的辅助化疗和分子标志物

### 2.1 高危临床病理因素

大多数结肠癌辅助化疗随机临床试验均包括Ⅱ期和Ⅲ期患者,然后进行分层分析辅助化疗对Ⅱ期和Ⅲ期结肠癌患者的影响。因此,Ⅱ期患者接受辅助化疗的益处一直没有随机临床研究的结果证实。在多个随机临床试验的荟萃分析中,Ⅱ/Ⅲ期结肠癌患者随机分组接受单纯手术或手术加氟尿嘧啶/LV辅助化疗,结果表明辅助化疗的获益绝大多数发生在淋巴结阳性患者身上,而在淋巴结阴性患者却没有获益。与大多数试验不同,QUASAR试验<sup>[17]</sup>得出了一个很微弱但是具有统计学差异的结论,认为Ⅱ期患者可以从氟尿嘧啶/LV化疗中获益。尽管MOSAIC试验的结果显示,随访6年后Ⅱ期患者仍然没有显示出使用FOLFOX具有无病生存的优势( $P=0.258$ ),但亚组分析却显示了高危Ⅱ期结肠癌患者术后使用FOLFOX具有延长无病生存的趋势,表明这部分患者可能会从中获益。高危因素包括以下至少一项: $T_4$ ,肿瘤穿孔,肠梗阻,组织学分化差,静脉浸润以及送检淋巴结<10枚。而低危Ⅱ

期患者未能从FOLFOX中获益。

### 2.2 DNA错配修复基因

错配修复(MMR)基因突变或修饰会导致MMR蛋白缺失。免疫组化分析可以检测肿瘤组织中的MMR蛋白水平。MMR蛋白缺失可导致高度微卫星不稳定(MSI-H),微卫星不稳定(MSI)是指肿瘤组织中短的DNA重复序列的增加或减少。根据其不稳定性的程度,可将具有MSI的肿瘤分为MSI-H和低度微卫星不稳定(MSI-L),而那些不具备该特征的肿瘤归类为微卫星稳定(MSS)。有证据表明,MMR蛋白表达缺失或MSI-H是Ⅱ期结肠癌预后良好的一个标志物,也是患者不能从氟尿嘧啶单药辅助化疗获益的疗效预测指标<sup>[18]</sup>。一项回顾性研究<sup>[19]</sup>长期随访了Ⅱ/Ⅲ期结肠癌患者后发现,MSI-L或MSS者通过氟尿嘧啶辅助化疗确实改善了预后;然而,MSI-H者却不能从术后氟尿嘧啶辅助化疗中获益。相反,与单纯手术相比,5年生存率反而更低。总之,有关MMR状态的疗效预测价值仍存相当大的争议。对于拟行氟尿嘧啶单药辅助化疗的临床病理因素低危Ⅱ期结肠癌患者,推荐进行MMR或MSI-H检测。具有MMR蛋白表达缺失或MSI-H的临床病理因素低危Ⅱ期患者预后比较好,不会从单药氟尿嘧啶的辅助化疗中获益。

### 2.3 18号染色体短臂的杂合性缺失(18qLOH)

18qLOH是另一个与早期结肠癌预后相关的分子标志物,18q包含有多个与肿瘤的凋亡和癌变相关的基因,如DCC, Smad4, Smad2和Smad7。Watanabe等<sup>[20]</sup>报道49%的高危Ⅱ期和Ⅲ期结肠癌患者表达,在并且与18q正常的患者相比,18qLOH患者的DFS和OS显著缩短(5年DFS分别为44%和64%, $P=0.002$ ;2年的OS分别为50%和69%, $P=0.005$ ),但是仍缺乏18qLOH对临床病理因素低危Ⅱ期患者的预后影响的资料。

总之,FOLFOX方案术后辅助化疗已经成为临床病理高危Ⅱ期和Ⅲ期结肠癌患者综合治疗的重要组成部分,而MMR状态和18qLOH有助于临床病理低危Ⅱ期结肠癌患者的预后和治疗选择,未来的结肠癌辅助治疗的研究方向不是新方案的应用,而是转向研究缩短疗程以减少远期毒副作用的可能性

以及分子标志物,宿主微环境对肿瘤和治疗的影响。

# 【参考文献】

- [ 1 ] Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma [ J ]. N Engl J Med, 1990, 322(6): 352-358.
- [ 2 ] Andre T, Colin P, Louvet C, et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: Results of a randomized trial [ J ]. J Clin Oncol, 2003, 21(15): 2896-2903.
- [ 3 ] O'Connell MJ, Maillaird JA, Kahn MJ, et al. Controlled trial of fluorouracil and low dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer [ J ]. J Clin Oncol, 1997, 15(1): 246-250.
- [ 4 ] International Multicentre Pooled Analysis of Colorectal Cancer Trials(IMPACT). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer [ J ]. Lancet, 1995, 345(8955): 939-944.
- [ 5 ] Wolmark N, Rockette H, Fisher B, et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer r: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol C-03 [ J ]. J Clin Oncol, 1993, 11(10): 1879-1887.
- [ 6 ] Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer [ J ]. N Engl J Med, 2005, 352(26): 2696-2704.
- [ 7 ] Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer [ J ]. N Engl J Med, 2004, 350(23): 2343-2351.
- [ 8 ] Andre T, Boni C, Navarro M, 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 ]. J Clin Oncol, 2009, 27(19): 3109-3116.
- [ 9 ] Kuebler JP, Wieand HS, O'Connell MJ, 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 ]. J Clin Oncol, 2007, 25(16): 2198-2204 .
- [ 10 ] Schmoll HJ, Cartwright T, Tabernero J, et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients [ J ]. J Clin Oncol, 2007, 25(1): 102-109.
- [ 11 ] Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803 [ J ]. J Clin Oncol, 2007, 25(23): 3456-3461.
- [ 12 ] Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3 [ J ]. J Clin Oncol, 2009, 27(19): 3117-3125.
- [ 13 ] Ychou M, Raoul JL, Douillard JY, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 + irinotecan versus LV5FU2 alone in adjuvant high-risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802) [ J ]. Ann Oncol, 2009, 20(4): 674-680.
- [ 14 ] 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 ]. J Clin Oncol, 2011, 29(1): 11-16.
- [ 15 ] Alberts SR, Sinicrope FA, Grothey A. N0147: a randomized phase III trial of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin with or without cetuximab after curative resection of stage III colon cancer [ J ]. Clin Colorectal Cancer, 2005, 5(3): 211-213.
- [ 16 ] de Gramont A, Tournigand C, Andre T, et al. Targeted agents for adjuvant therapy of colon cancer [ J ]. Semin Oncol, 2006, 33(6 Suppl 11): S42-45.
- [ 17 ] Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer [ J ]. J Clin Oncol, 2010, 28(30): 4664.
- [ 18 ] Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study [ J ]. Lancet, 2007, 370(9406): 2020-2029.
- [ 19 ] Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer [ J ]. N Engl J Med, 2003, 349(3): 247-257.
- [ 20 ] Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer [ J ]. N Engl J Med, 200, 344(16): 1196-1206.