

To cite this article: Dülğar O, Ay S, Toksöz Yıldırım AN. Evre II-III Kolon Kanseri Tanılı Hastalarda 3 ve 6 aylık Adjuvan Tedavi Rejimlerinin Değerlendirilmesi. Turk J Clin Lab 2022; 3: 402-407.

■ Orijinal Makale

Evre II-III kolon kanseri tanılı hastalarda 3 ve 6 aylık adjuvan tedavi rejimlerinin değerlendirilmesi

Evaluation of 3 and 6-month adjuvant treatment regimens in patients diagnosed with stage ii-iii colon cancer

Özgecan Dülğar*¹, Seval Ay¹, Ayşe Nur Toksöz Yıldırım²

¹Department of Medical Oncology, Medeniyet University, Goztepe Research and Treatment Hospital. İstanbul Turkey

²Department of Pathology, Medeniyet University, Goztepe Research and Treatment Hospital. İstanbul Turkey

Öz

Amaç: Evre 2 kolon kanserinde, adjuvan kemoterapinin katkısı ve fluorourasil içeren rejimlere oxaliplatin eklenmesinin rolü tartışılmalı iken, evre 3 hastalarda, ikili kombinasyon kemoterapileri tercih edilmekte olup tedavi süresi tartışılmaktadır. Biz de kliniğimizde takip ettiğimiz evre 2 ve evre 3 kolon kanseri hastalarında adjuvan kemoterapi rejimlerini, sürelerini, etki ve yan etki oranlarını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Ocak 2016 – Ocak 2022 tarihleri arasında takip ve tedavisi devam eden opere edilmiş evre 2 ve 3 kolon kanseri tanılı 236 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların arşiv dosyalarından aldığı tedavi rejimleri ve süreleri, hastalısız sağ kalım(HSK), genel sağ kalım (GS) arasındaki ilişki retrospektif olarak analiz edildi.

Bulgular: Hastaların 109'u (%46,2) evre 2 olarak, 127'si (%53,8) evre 3 olarak tanı almışlardı. Kemoterapi süresi ve hastalısız sağ kalım(HSK) açısından bakıldığında, evre 3 hastalarda hesaplanan HSK, kemoterapi alınmadığında $22,8 \pm 3,3$ ay, üç ay kemoterapi alındığında $43,8 \pm 6,8$, altı ay kemoterapi alındığında $80,5 \pm 13,5$ ay olarak gösterilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,047$). Evre 2 hastalarda ise kemoterapi süresi ve adjuvan kemoterapi almaması HSK istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmamıştır ($p= 0,099$). Ayrıca Evre 3 hastalarda Folfox(Folinik asit + Fluorourasil + Oksaliplatin) kemoterapisi verilenlerin HSK'si diğer rejimlere göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0.007$).

Sonuçlar: Evre 2 hastalarda adjuvan tedavinin katkısı ve kemoterapi rejimleri arasında fark gösterilemezken, evre 3 hastalarda kemoterapi almayan ve 3 ay kemoterapi alan hastaların HSK süresi düşük bulunmuştur.

Anahtar kelimeler: Kolon kanseri; Adjuvan Kemoterapi Süresi; Kapesitabin

Sorumlu Yazar*: Özgecan Dülğar, Medeniyet Üniversitesi Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi, Department of Medical Oncology, Hızırbey Caddesi, B blok, Kadıköy/İstanbul/ Türkiye

E-mail: ozgecandr@gmail.com

Orcid: 0000-0002-0678-4024

DOI: 10.18663/tjcl.1158511

Geliş Tarihi: 06.08.2022 Kabul Tarihi: 21.08.2022

ABSTRACT

Aim: The contribution of adjuvant chemotherapy and the role of adding oxaliplatin to fluorouracil-containing regimens in stage 2 colon cancer are controversial. In patients with stage 3 colon cancer, dual combination chemotherapy is preferred and the duration of treatment is discussed. We aimed to reveal the adjuvant chemotherapy regimens, durations, effects and side effects rates in stage 2 and stage 3 colon cancer patients followed in our clinic.

Material and Methods: 236 patients diagnosed with stage 2 and 3 colon cancer who were followed up and treated at Medical Oncology Clinic between January 2016 and January 2022 were included in the study. The relationship between the treatment regimens and durations, disease-free survival (DFS), and overall survival (OS) obtained from the archive files of the patients were analyzed retrospectively.

Results: Of the patients, 109 (46.2%) were diagnosed with stage 2, and 127 (53.8%) with stage 3. Considering the duration of chemotherapy and DFS, the estimated DFS in stage 3 patients is 22.8 ± 3.3 months when chemotherapy is not received, 43.8 ± 6.8 when chemotherapy is received for three months, and 80.5 ± 13 months when chemotherapy is received for six months. This difference was statistically significant ($p=0.047$). In stage 2 patients, the duration of chemotherapy and the absence of adjuvant chemotherapy did not statistically significant difference in DFS ($p= 0.099$). In addition, Stage 3 patients who received Folfox (Folinic acid + Fluorouracil + Oksaliplatin) chemotherapy were found to be significantly lower DFS than in other regimens ($p=0.007$).

Conclusion: While no difference could be shown between the chemotherapy regimen and the contribution of adjuvant therapy in stage 2 patients, DFS was found to be low in stage 3 patients who did not receive chemotherapy and who received chemotherapy for 3 months.

Key words: Colon Cancer; Adjuvant Chemotherapy; Capecitabine

Giriş

Kolon kanseri, erkeklerde en sık üçüncü kadınlarda ise en sık ikinci sırada görülen malignitedir [1]. Erken tanı programlarının yaygınlaşmasına rağmen mevcut araştırmalarda her iki cinsiyette de en sık ölüme sebep olan üçüncü kanser olarak görülmektedir[1]. Risk faktörleri tanımlanmasında özellikle kırmızı et ve alkol tüketimi, sedanter yaşam tarzları, düşük lifli diyetler, sigara ve obezite artan kolon kanseri ile birlikte bulunmaktadır[2]. Kolon kanseri vakalarının %90'ından fazlası sporadik olup dörtte biri ailesel sendromlara eşlik eder. Genetik aktarımın belirlendiği ailesel sendromlarda erken tanı amaçlı tarama programları önerilmektedir[3,4]. Erken evrede tanı almış kolon kanseri hastaları için küratif tedavi modalitesi cerrahi olarak TNM evresinin belirlenmesi ve sonrasında risk faktörlerine göre adjuvant kemoterapi olarak görülmektedir[5]. Evrelere göre kolon kanserlerinde nüks oranları evre 1 hastalık için %3,7, evre 2 için %13,3 ve evre 3 için %30,8 olarak bilinmektedir [6]. Evre 1 kolon kanserinde sadece cerrahi ile kür sağlanabilirken, yüksek riskli evre 2 ve evre 3 hastalıkta adjuvan kemoterapi gündeme gelmektedir[7].

QUASAR çalışmasında, evre 2 kolon kanseri hastalarında adjuvan tedavi alan ve almayan hastaların arasındaki mutlak fark az olsa

da adjuvan tedavi ile 5 yıllık mortalite riskinde azalma olduğu gösterilmiştir[8]. Öte yandan evre 2 ve evre 3 kolon kanserinde 5- fluorourasil ve lökoverin tedavisine oksaliplatin eklenmesi MOSAIC çalışması ile araştırılmış, 10 yıllık sonuçlarında da evre 2 kolon kanserinde sağ kalım faydası göstermemiş ve evre 2 kolon kanseri hastalarında adjuvan tedavi yeri ve rejimi tartışmalarına sebep olmuştur[9]. Evre 3 kolon kanserinde kapesitabin oksaliplatin (CapOX) içeren rejim ile de 5- fluorourasil ve lökoverin tedavisine karşı hastalısız sağ kalım faydası üstünlüğü göstermiştir[10]. Evre 3 kolon kanserinde adjuvan kemoterapinin faydası net olmakla birlikte tedavi rejimi ve tedavi süresinin belirlenmesi araştırma konusudur.

Biz bu çalışmamızda kendi kliniğimizde takip ettiğimiz evre 2 ve evre 3 kolon kanseri hastalarında adjuvan kemoterapi rejimlerini, sürelerini, etki ve yan etki oranlarını ortaya koymayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Tıbbi Onkoloji Kliniğinde Ocak 2016 – Ocak 2022 tarihleri arasında takip ve tedavisi devam eden evre 2 ve evre 3 opere edilmiş kolon kanseri hastaları çalışmaya dahil edildi. Hasta verileri arşiv dosyalarından retrospektif olarak incelendi. Hastaların histopatoloji özellikleri, demografik özellikleri, aldıkları tedaviler ve son durum bilgileri kayıt edildi. Veriler, IBM

SPSS Statistics version 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY) kullanılarak analiz edildi. Sürekli değişkenler için ortanca değer ve aralık kullanıldı, kategorik olanlar için hasta sayısı belirtildi. Ki-kare testi iki kategorik veriyi kıyaslamak için kullanıldı. Sağ kalım analizleri Kaplan–Meier analiziyle hesaplandı. Hastalısız sağ kalım (HSK) cerrahi tarihinden nükse kadar geçen süre veya nüks olmayan hastalarda son durum tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Genel sağ kalım (GSK) tanı tarihinden ölüme kadar geçen süre veya yaşayan hastalarda son görülme tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı. Anlamlılık için kesim değeri $p=0.05$ olarak alındı. Çalışma, Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki İlkeler Deklerasyonuna uyularak yapılmıştır.

Sonuçlar

Opere edilmiş evre 2 ve 3 kolon kanseri tanılı 236 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm hasta grubunda ortanca yaş 62,5 (24-91) idi. Hastaların 105'i (%44,5) kadın, 131'i (%55,5) erkekti. Hastaların 109'u (%46,2) evre 2 olarak, 127'si (%53,8) evre 3 olarak tanı almışlardı. Evre 2 ve evre 3 hastaların özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

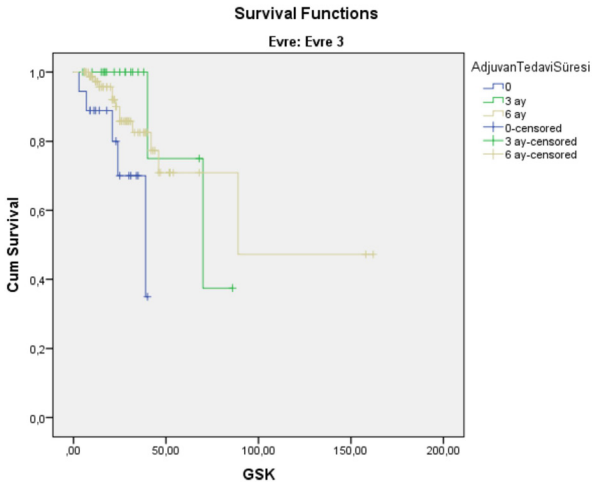
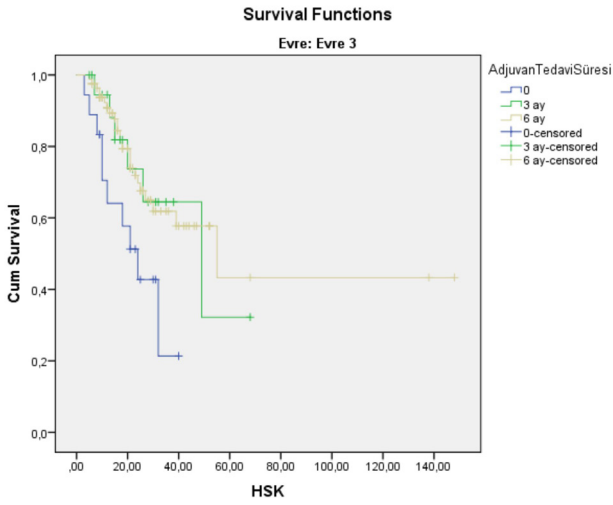
Adjuvan kemoterapi, evre 2 hastaların %53,2 'sinde uygulanırken evre 3 olan hastaların %88,2'sine uygulanmıştı. Evre 2 olan hastaların %19,3'ünde 3 aylık tedavi, %33,9'unda 6 aylık tedaviler tercih edilirken, evre 3 hastalarda 3 aylık tedavi %17,3, 6 aylık tedavi %66,1 oranında tercih edilmişti. Kemoterapi süresi ve hastalısız sağ kalım (HSK) açısından bakıldığında evre 2 hastalarda 3 ay kemoterapi alanlarda HSK $39,1 \pm 5$ ay, 6 ay kemoterapi alanlarda $43,4 \pm 3,7$ ay olarak hesaplanmıştır, bu fark istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır ($p=0,099$). Evre 2 hastalar T3N0 ve T4N0 olarak alt gruplara ayrılıp tedavi süresi açısından analiz edilmiştir. T3N0 olan 74 hastanın HSK süreleri, kemoterapi almadığında $60,1 \pm 3$ üç ay aldığı, $40,6 \pm 5$ altı ay aldığı, $65,1 \pm 7$ olarak bulunmuştur ($p=0,64$). T4N0 olan 41 hastada kemoterapi alınmadığında HSK süresi $15,7 \pm 3,6$ ay üç ay adjuvan tedavi alan hastalarda HSK $40,2 \pm 5$, altı ay adjuvan tedavi alan hastalarda $39,9 \pm 3$ ay olarak bulunmuştur. T4N0 hastalarda adjuvan kemoterapi almayan hastaların HSK süresi numerik olarak belirgin düşük olmasına rağmen istatistiksel anlamlılık gösterilememiştir ($p=0,084$). Bu durum bu gruptaki hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabilir.

Evre 3 hastalarda hesaplanan HSK, kemoterapi alınmadığında $22,8 \pm 3,3$ ay, üç ay kemoterapi alındığında $43,8 \pm 6,8$, altı ay kemoterapi alındığında $80,5 \pm 13,5$ ay olarak gösterilmiş olup bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,047$). Evre 3 hastaların hastalısız sağ kalım Kaplan–Meier eğrisi şekil 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Evre 2 ve Evre 3 Kolon Kanseri Tanılı Hastaların Özellikleri

Hasta Özellikleri		Evre 2		Evre 3	
		Hasta Sayısı	%	Hasta Sayısı	%
Ortanca Yaş Kategorik	Yaş aralığı	64	(33-86)	63	(24 -91)
	65 yaş ve üstü	57	(%52,3)	64	(%50,4)
Yaş	65 yaş altı	51	(%46,8)	59	(%46,5)
	Kadın	55	(%50,5)	76	(%59,8)
Cinsiyet	Erkek	54	(%49,5)	51	(%40,2)
	Lokalizasyon	Sağ	46	(%42,2)	38
Sol		63	(%57,8)	89	(%70,1)
T Evresi	T1	0		3	(%2,6)
	T2	0		8	(%6,1)
	T3	66	(%60,6)	72	(%59,1)
	T4	42	(%38,5)	37	(%32,2)
N Evresi	N0	109	(%100)	19	(%15)
	N1	0		71	(%55,9)
	N2	0		30	(%23,6)
Vasküler İnvazyon	Yok	90	(%82,6)	87	(%68,5)
	Var	10	(%9,2)	26	(%20,5)
Lenfatik İnvazyon	Yok	77	(%70,6)	67	(%52,8)
	Var	23	(%21,1)	46	(%36,2)
Mutasyon Durumu	Yaban Tip	5	(%4,6)	10	(%7,9)
	KRAS mutant	5	(%4,6)	11	(%8,7)
	NRAS mutant	1	(%0,9)	1	(%0,8)
	Bilinmiyor	98	(%89,9)	105	(%82,7)
Mikrosatellit instabilite durumu	Düşük	52	(%45,2)	83	(%68,0)
	Yüksek	18	(%15,7)	6	(%4,9)
Adjuvan Kemoterapi Aldı mı?	Almadı	51	(%46,8)	15	(%11,8)
	Aldı	58	(%53,2)	112	(%88,2)
Adjuvan Kemoterapi Rejimleri	3 ay Kapesitabin	10	(%17,2)	17	(%16,0)
	6 ay Kapesitabin	7	(%12,1)	13	(%12,3)
	3 ay CapeOx+ 3 ay Kapesitabin	10	(%17,2)	2	(%1,9)
	3 ay CapeOx	11	(%19,0)	17	(%16,0)
	6 ay CapeOx	17	(%29,3)	62	(%58,5)
	3 ay Folfox	0		1	(%0,9)
Adjuvan Tedavi Toksisitesi	6 ay Folfox	3	(%5,2)	7	(%6,6)
	Yok	10	(%9,2)	15	(%11,8)
Nöropati	Grade 1-2	26	(%23,9)	65	(%51,2)
	Grade 3-4	11	(%10,1)	17	(%13,4)
	Grade 1-2	19	(%16,5)	46	(%37,7)
Nöropati	Grade 3-4	0		2	(%1,6)

Genel Sağ kalım (GSK) süreleri açısından evre 3 hastalar değerlendirildiğinde, kemoterapi almayan hastalarda GSK $32,4 \pm 3$ ay, üç ay adjuvan tedavi alanlarda $68,5 \pm 9$ ay, altı ay tedavi alanlarda $106,5 \pm 16$ ay olarak hesaplanmıştır. Kemoterapi almayan hastalardaki belirgin GSK düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,041$). Evre 3 Hastalardaki kemoterapi süresi ve GSK eğrisi şekil 2'de gösterilmiştir. Evre 2 hastalarda GSK süreleri ve adjuvan tedavi süreleri açısından fark görülmemiştir ($p=0,267$).



Evre 2 hastalarda kemoterapi rejimi seçiminde CapOx, Folinik asit + Fluorourasil + Oksaliplatin (Folfox) veya tek başına kapesitabin kullanmanın nüks üzerine anlamlı etkisi saptanmamıştır($p=0.159$). Fakat Evre 3 hastalarda verilen kemoterapi rejimine göre hesaplanan HSK, CapOx verilenlerde $88,1 \pm 12,4$ ay, Folfox verilenlerde $23,2 \pm 8,5$ ay, yalnız kapesitabin verilenlerde $89,5 \pm 19,4$ ay olarak bulunmuştur. Evre 3 hastalardaki Folfox alan grubun HSK süresindeki düşüklük istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmaktadır($p=0.007$). Evre 3 hastalardaki tedavi rejimlerine göre HSK şekil 3'de gösterilmiştir. Folfox alan hastalardan yalnızca 1 tanesi 3 ay kemoterapi almış diğer hastalarda Folfox tedavisi 6 aya tamamlanmıştır. Bu durum Folfox alan gruptaki hastaların yarısının yüksek riskli evre 3C hastalar olması ve Folfox alan hasta sayısının az olması ile ilişkili olabilir.

Yaş, adjuvan kemoterapi kararında etkili olan diğer bir faktördür. Bizim hasta grubumuzda, evre 2 hastaların %52,3'ü, evre 3 hastaların %50,4'ü 65 yaş üstündeydi. 65 yaş altındaki evre 2 hastaların %68'ine CapOx verilirken %20 sinde 3 ay Capox +3 ay kapesitabin ve %11,4'üne sadece kapesitabin verilmişti. 65 yaş üstünde oksaliplatin içeren rejimler %32 tercih edilirken kapesitabin %68'inde verilmişti. Evre 3 kolon kanseri tanısı olan grupta 65 yaş altında oxaplatin içeren kombine rejimler %96,4 kullanılırken yalnız kapesitabin %3,7 oranında kullanılmıştır. 65 yaş üstünde ise %69,6'sında tedaviye oksaliplatin de eklenmiş olup %30,4'ünde kapesitabin tek başına kullanılmıştır. Yaşa bağlı oksaliplatin kullanımındaki fark evre2 ($p<0.001$) ve evre 3($p=0.002$) istatistiksel olarak anlamlıdır.

Tartışma

Çalışmamızda evre 2 ve evre 3 kolon kanseri hastalarımızda 3 aylık ve 6 aylık adjuvan kemoterapi rejimlerini kıyasladık. Evre 2 hastalarımızda adjuvan tedavi süresi ve tedavi rejimleri arasında anlamlı fark saptanmazken evre 3 hastalarımızda kemoterapi almayan ve 3 ay adjuvan kemoterapi alan hastaların HSK süreleri 6 ay kemoterapi alanlardan kısa bulundu. Yine evre 3 hastalarda Folfox rejimi CapOx rejimine kıyasla daha kısa HSK süresine sahipti.

Evre 2 hastalıkta sadece cerrahi tedavi ile 5 yıllık sağ kalım %68 - %83 iken evre 3 hastalıkta %45 - %65 oranlarına düşmektedir(11). Evre 2 hastalıkta adjuvan kemoterapi yararı tartışmalı olmakla birlikte T4 tümör, perforasyon ve 12'den az lenf nodu diseksiyonu yapılmış olması gibi majör risk faktörlerinin varlığında(12) veya yüksek gradeli tümör, lenfo-vasküler invazyon varlığı, obstrüksiyon ile prezente olan tümör ve yüksek CEA seviyelerini içeren minör faktörler varlığında düşünülmalıdır(11,12).

Miksatelit instabilite(MSI) durumu evre 2 hastalıkta adjuvan kemoterapi kararı almada etkili diğer bir faktördür. MSI yüksek olan grup evre 2 kolon kanserleri içinde %14- 16 oranında görülmekle birlikte MSI yüksek olan hastalarda floroprimidin içeren adjuvan tedavinin faydası gösterilememiştir(13,14). Bizim hasta grubumuzda da evre 2 hastalarda MSI yüksek olan hasta oranı %15,7 iken, evre 3 hastalarda MSI daha az değerlendirilmesine bağlı olarak kayıp veri oranımız daha fazladır. İleri yaştaki hastalarda adjuvan kemoterapiye oksaliplatin eklenmesinin faydası tartışmalı olup ACCENT veritabanı ile yapılan meta analizde evre 3 kolon kanseri tanılı 70 yaşın altındaki hastaların tedavisine oxaliplatin eklenmesi ile GSK faydası sağlarken 70 yaş üstü hastalarda sadece kısıtlı bir HSK faydası gösterilmiştir(15).

Evre 3 kolon kanserinde adjuvan tedavide 5-flurourasil/ kalsiyum lökoverin veya kapesitabin tedavisine oxaliplatin eklenmesini araştıran çalışmalarda yenileme %20 – 23 azalırken GSK faydası NSABP C-07 çalışmasıyla %12, MOSAIC çalışmasıyla %16 ve XELOXA çalışmasıyla %17 olarak gösterilmiştir(16,17,18).

Öte yandan oxaplitatin kümülatif dozu ile ilişkili nöropati evre 3 kolon kanserindeki tedavi süresini ve oxaliplatin maruziyetini azaltmak için araştırmalara neden olmuştur. IDEA çalışmasında 3 ay CapOx kullanımı 6 ay CapOx kullanımından daha az etkili değilken bu benzer etkinlik 3 ay Folfox ile 6 ay Folfox arasında gösterilememiştir(19). IDEA çalışmasındaki evre 3 kolon kanseri hastalarının alt grup analizinde T1-3 ve N1 evrede olan hastalar düşük risk grubu olarak tanımlanırken 3 ay CapOx önerilebileceği, T4 veya N2 olan hastalar ise yüksek risk grubu olarak tanımlanmış ve 6 ay adjuvan tedavi düşünülmesi önerilmiştir(19). Bizim evre3 kolon kanseri tanılı hastalarımızın %9,7'si T4N2 hastalığa sahipti bu hastaların tümü 6 ay kemoterapi almıştı fakat 2 tanesi ileri yaş (birisi 74, diğeri 80 yaşında) ve komorbidite nedeniyle sadece kapesitabin almıştı. Evre 3 kolon kanserleri içinde tüm T4 hasta oranımız %32,2ve tüm N2 hasta oranımız %23,6 olarak bulunmuştu. IDEA çalışmasında 3 aylık rejimler ile nöropati %14,2- %16,6 olarak 6 aylık rejimlerde %44,9 - %47,7 CapOx ile Folfox'a göre daha az olarak bildirilmiştir. Bizim hastalarımızda da hem üç aylık hem altı aylık tedavi rejimi uygulanan hastalar olması nedeniyle literatüre oranla daha az nöropati görülmüş olup, evre 2 hastalarda %16,5, evre 3 hastalarda %37,7 grade 1-2 duysal nöropati görülmüştü.

Opere edilmiş kolon kanserinin bireyselişmiş adjuvan tedavisinde KRAS, NRAS ve BRAF gibi metastatik evrede bakılan mutasyonların rutin bakılması önerilmezken dolaşan tümör DNA'sı (ctDNA) ile moleküler rezidüel hastalığın değerlendirildiği GALAXY çalışmasının sonuçları ASCO 2022 'de sunulmuştur. Evre 2-3 hastalıkta operasyondan 4 hafta sonra bakılan ctDNA negatif olması durumunda 6 aylık HSK %97,8 iken pozitif olması durumunda % 73 olarak gösterildi. Bu ön sonuçlar gelecekte tedavi kararında kullanılabilir bir belirteç olduğunu göstermektedir(20).

Sonuç olarak çalışmamızda komorbidite ve hastanın reddetmesi nedeniyle kemoterapi alamayan evre 3 hastaların hem HSK hem de GSK süreleri kısaydı. Evre 3 hastalarda 3ay tedavi verile hastaların HSK ve GSK süreleri 6 aylık tedavi alanlardan kısaydı. Sonuçlarımız retrospektif gerçek yaşam verisi olması nedeniyle hasta seçim biası içerme ihtimali çalışmanın kısıtlılığını oluşturmaktadır.

Kaynaklar

1. Katsaounou K, Nicolaou E, Vogazianos P, et al. Colon Cancer: From Epidemiology to Prevention. *Metabolites*. 2022 May 30;12(6):499. doi: 10.3390/metabo12060499. PMID: 35736432.
2. Keum N, Giovannucci E. Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 Dec;16(12):713-732. (doi: 10.1038/s41575-019-0189-8.).
3. Peterse EFP, Meester RGS, Siegel RL, et al. The impact of the rising colorectal cancer incidence in young adults on the optimal age to start screening: Microsimulation analysis I to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer*. 2018 Jul 15;124(14):2964-2973.(doi: 10.1002/cncr.31543).
4. Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut*. 2019 Oct;68(10):1820-1826. (doi: 10.1136/gutjnl-2018-317592).
5. Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93-99. (doi: 10.3322/caac.21388).
6. Kobayashi H, Mochizuki H, Sugihara K, et al. Characteristics of recurrence and surveillance tools after curative resection for colorectal cancer: a multicenter study. *Surgery*. 2007 Jan;141(1):67-75.(doi: 10.1016/j.surg.2006.07.020).
7. Boland GM, Chang GJ, Haynes AB, et al. Association between adherence to National Comprehensive Cancer Network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer. *Cancer*. 2013 Apr 15;119(8):1593-601.(doi: 10.1002/cncr.27935).
8. Quasar Collaborative Group, Gray R, Barnwell J, et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet*. 2007 Dec 15;370(9604):2020-9. (doi: 10.1016/S0140-6736(07)61866-2).
9. 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 Dec 10;33(35):4176-87.(doi: 10.1200/JCO.2015.63.4238).
10. Haller DG, Taberero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 10;29(11):1465-71.(doi: 10.1200/JCO.2010.33.6297).



11. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. John Wiley & Sons; 2011 Aug 31.
12. Wells KO, Hawkins AT, Krishnamurthy DM, et al. Omission of Adjuvant Chemotherapy Is Associated With Increased Mortality in Patients With T3N0 Colon Cancer With Inadequate Lymph Node Harvest. *Dis Colon Rectum*. 2017 Jan;60(1):15-21. (doi: 10.1097/DCR.0000000000000729).
13. 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. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):247-57. (doi: 10.1056/NEJMoa022289).
14. Kim JE, Hong YS, Kim HJ, et al. Defective Mismatch Repair Status was not Associated with DFS and OS in Stage II Colon Cancer Treated with Adjuvant Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2015 Dec;22 Suppl 3:S630-7. (doi: 10.1245/s10434-015-4807-6).
15. McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, et al. Impact of age on the efficacy of newer adjuvant therapies in patients with stage II/III colon cancer: findings from the ACCENT database. *J Clin Oncol*. 2013 Jul 10;31(20):2600-6. (doi: 10.1200/JCO.2013).
16. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Nov 10;33(32):3733-40. (doi: 10.1200/JCO.2015.60.9107).
17. 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 Jul 1;27(19):3109-16. (doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771).
18. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011 Oct 1;29(28):3768-74. (doi: 10.1200/JCO.2011.36.4539).
19. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Mar 29;378(13):1177-1188. (doi: 10.1056/NEJMoa1713709).
20. Kotaka M, Shirasu H, Watanabe J, et al: Association of circulating tumor DNA dynamics with clinical outcomes in the adjuvant setting for patients with colorectal cancer from an observational GALAXY study in CIRCULATE--Japan. 2022 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract 9. Presented January 20, 2022.