

Place de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du côlon chez les patients âgés ?

Role of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer in the elderly?

Marion Dhooge, Romain Coriat, Élise Pommaret, Sarah Leblanc, Catherine Brezault, Stanislas Chaussade
CHU Cochin-Port-Royal, Service de gastroentérologie, 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques, 75014 Paris, France

e-mail : <romain.coriat@cch.aphp.fr>

Résumé

Le cancer colorectal (CCR) représente un vrai enjeu de santé publique. Son incidence élevée associée au vieillissement de la population rend de plus en plus fréquent le diagnostic de CCR chez les patients de plus de 74 ans. Il n'est donc plus rare d'avoir à discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante chez un patient de plus de 74 ans. Si le traitement de référence du CCR opéré est le schéma FOLFOX 4 depuis l'étude MOSAIC en 2004, le bénéfice d'une intensification de la chimiothérapie par de l'oxaliplatine dans les CCR opérés après 74 ans est discuté. Par ailleurs, l'incidence des tumeurs microsatellite instable (MSI+) est de l'ordre de 15 à 20 % dans la population générale. Ces tumeurs MSI+ ont une sensibilité réduite à la chimiothérapie à base de 5FU ce qui rend la connaissance du statut MSI indispensable lors du choix du traitement. Ce choix doit également prendre en compte la toxicité de la chimiothérapie et les facteurs de vulnérabilité des patients âgés. L'âge chronologique n'est pas un bon élément d'orientation thérapeutique ; en revanche, l'espérance de vie sans maladie à l'âge de la chirurgie représente une aide à la décision. Elle est à 75, 85 et 95 ans de dix, cinq et deux ans chez l'homme. Une évaluation pluridisciplinaire des risques gériatriques permet de guider au mieux le traitement. La Comprehensive Geriatric Assessment ou évaluation gérontologique multidimensionnelle est un processus d'évaluation globale qui permet d'identifier trois sous-groupes parmi les patients âgés : robustes, fragiles, vulnérables. Ce score permet de prédire la mortalité à deux ans sans traitement qui est respectivement de 10, 19 et 40 %. L'objectif de cette mini-revue est de faire le point sur la chimiothérapie adjuvante des cancers colorectaux après 74 ans et de souligner les éléments qui guident le choix du traitement chez les sujets âgés en prenant en compte leur fragilité.

■ **Mots clés** : cancer colorectal, chimiothérapie adjuvante, oxaliplatine, personnes âgées

Abstract

Colorectal cancer (CRC) represents a real public health issue. Its high incidence and aging of the population makes more and more frequent diagnosis of CRC in patients over 74'. It is no longer unusual to discuss of adjuvant chemotherapy in patients over 74 years old. If colorectal cancer standard adjuvant therapy is FOLFOX 4 since published MOSAIC trial in 2004, intensification of chemotherapy with oxaliplatin in CRC operated after 74 years is discussed. In addition, the incidence of MSI+ tumors is about 15 to 20% in the general population. These

**HEPATO—GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : R. Coriat

Pour citer cet article : Dhooge M, Coriat R, Pommaret É, Leblanc S, Brezault C, Chaussade S. Place de la chimiothérapie adjuvante dans le cancer du côlon chez les patients âgés ? *Hépatogastro* 2011 ; 18 : 29-35. doi : 10.1684/hpg.2010.0539

MSI+ tumors have a reduced sensitivity to 5FU-based chemotherapy. This makes necessary the knowledge of microsatellite status in the choice of treatment. This choice should also take into account the toxicity of chemotherapy and patients vulnerabilities. The patient's chronological age is not a good therapeutic orientation; contrariwise, life expectancy free of disease at the age of surgery is a decision support. At 75, 85 and 95 years old, life expectancy free of disease is of 10, 5 and 2.2 years in male. A multidisciplinary assessment of geriatrics risks allows better treatment. The Comprehensive Geriatric Assessment is a process that identifies three subgroups among the elderly: robust, fragile, and vulnerable. This score predicts mortality at 2 years without treatment, which is respectively 10, 19 and 40%. The aim of this mini-review was to take stock of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer after 74 years and highlight the elements that guide the choice of treatment in elderly, taking into account their vulnerability.

■ **Key words:** colorectal cancer, adjuvant chemotherapy, oxaliplatin, elderly

Introduction

Deuxième cancer chez la femme et troisième cancer chez l'homme en termes d'incidence, le cancer colorectal (CCR) représente un véritable enjeu de santé publique avec une incidence de près de 37 500 nouveaux cas par an en France [1]. Sa mortalité, proche de 16 000 cas par an, en fait le deuxième cancer le plus grave. De plus, en 25 ans l'incidence du CCR a augmenté de plus de 40 %. Cette incidence élevée associée au vieillissement de la population rend de plus en plus fréquent le diagnostic de CCR chez les patients de plus de 74 ans qui représentent aujourd'hui plus de 40 % des malades suivis pour cette pathologie. Cette population est actuellement exclue des campagnes de dépistage par test Hemoccult[®], ce qui est à l'origine d'une prise en charge tardive des patients faisant souvent découvrir la maladie à des stades plus évolués que chez les patients plus jeunes.

Les recommandations actuelles de prise en charge d'un cancer du côlon non métastatique sont la chirurgie carcinologique suivie si nécessaire d'une chimiothérapie adjuvante qui permet une diminution significative du risque de récurrence [2]. Il n'est plus rare, étant donné l'incidence élevée du CCR et le vieillissement de la population, d'avoir à discuter en Réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante chez un patient de plus de 74 ans. Or, si les modalités de la chimiothérapie adjuvante sont clairement établies avant 65 ans, des adaptations, voire une abstention, peuvent se discuter au cas par cas après 74 ans. Ainsi, Phelip *et al.* ont récemment mis en évidence en France un faible niveau de réalisation de la chimiothérapie adjuvante après 74 ans [3].

“ Des adaptations voire une abstention de la chimiothérapie peuvent se discuter au cas par cas après 74 ans ”

Étant donné l'hétérogénéité de la population des plus de 74 ans opérés d'un CCR, il paraissait important de déterminer dans cette mini-revue les critères guidant la prescription et le choix d'une chimiothérapie adjuvante chez ces patients.

État des lieux chez les sujets âgés

Récemment, une étude observationnelle américaine a évalué les pratiques en termes de chimiothérapie adjuvante pour des cancers coliques de stade III dans cinq régions des États-Unis chez les patients âgés de plus de 75 ans [4]. Cette étude a montré que seuls 50 % de ces patients avaient reçu une chimiothérapie adjuvante contre 87 % chez les patients plus jeunes. Les traitements étaient de plus courte durée et un nombre moindre de cytotoxiques était utilisé (seulement 14 % avaient été traités par oxaliplatine contre 44 % chez les moins de 75 ans). Les auteurs en concluaient que par peur de trop traiter des sujets fragiles, on sous-traitait les sujets âgés.

Outils d'évaluation des patients en vue d'une chimiothérapie

Critères oncologiques de choix des traitements

L'évaluation oncologique a pour objectif d'identifier l'ensemble des facteurs pouvant majorer les risques

toxiques de la chimiothérapie et permettre ainsi d'adapter les modalités de traitement à ces risques notamment en termes de choix des produits, de doses et de modalités de surveillance. L'évaluation des risques oncologiques prend en compte :

- facteurs de risque de cytotoxicité : elle est augmentée en cas de majoration de l'exposition au produit cytotoxique. Cette exposition est modulée par différents paramètres :
 - l'insuffisance rénale (notamment majoration de la toxicité de la capécitabine en cas de clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min),
 - la dysfonction hépato biliaire ou la cholestase, qui sont à l'origine d'un risque majeur de toxicité pour de multiples médicaments comme l'irinotécan,
 - la fixation protéique, car certains cytotoxiques comme le docétaxel, actifs seulement sous leur forme libre, sont fortement liés aux protéines. Ainsi, en cas de défixation protéique (principalement liée à une dénutrition et à certains médicaments) une plus grande partie du cytotoxique sera sous sa forme libre ;
- facteurs de vulnérabilité aux complications infectieuses : existence d'une immunosuppression associée ou d'un foyer infectieux latent qui pourraient favoriser la survenue d'une infection grave notamment lors d'un événement neutropénique ;
- facteurs de vulnérabilité psycho-sociale : ils exposent à une gravité accrue de cette cytotoxicité, notamment les aides dont bénéficient le patient et son entourage qui sont les déterminants des capacités de réaction en cas d'évènement indésirable ;
- comorbidités susceptibles d'être décompensées par la chimiothérapie, dans cette population fragile des plus de 74 ans.

Points de repères gériatriques pour l'oncologue

L'âge chronologique du patient n'est pas un bon élément d'orientation thérapeutique étant donné la grande variabilité inter-individuelle. Cependant, sans réaliser une évaluation gériatrique approfondie, l'oncologue peut se fonder sur un critère simple et objectif quant à l'utilité d'une chimiothérapie adjuvante qui est l'espérance de vie sans maladie à l'âge du diagnostic. En effet, contrairement à l'espérance de vie à la naissance qui n'a pas de signification au moment du diagnostic, les courbes d'espérance de vie liées à l'âge fournissent une bonne indication quant à la survie attendue chez les patients à l'âge du diagnostic de cancer et donc en terme de bénéfice attendu de la chimiothérapie adjuvante (*figure 1*). À titre d'exemple, la médiane de survie pour un patient de 75 ans est de dix ans pour un homme et de 14 ans pour une femme, à 85 ans elle est respectivement de cinq et 6,5 ans et à 95 ans de 2,2 et trois ans. Dans ce dernier cas, même

en l'absence de comorbidités le bénéfice attendu de la chimiothérapie adjuvante est modeste.

“ L'âge chronologique du patient n'est pas un bon élément d'orientation thérapeutique étant donné la grande variabilité inter-individuelle ”

Évaluation des risques gériatriques

Devant le nombre grandissant de sujets âgés suivis pour des cancers dans les pays occidentaux, les oncologues ont développé, en collaboration avec les gériatres, des outils d'évaluation des risques gériatriques permettant de guider au mieux le traitement. L'évaluation gériatrique multidimensionnelle ou Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) est un processus d'évaluation globale qui permet d'identifier trois sous groupes parmi les patients âgés [5] :

- patients fragiles ;
 - patients vulnérables ;
 - patients robustes ayant effectué un vieillissement réussi.
- L'évaluation est faite après étude de :
- l'état fonctionnel du patient (fondé sur les scores d'*Activities of Daily Live* [ADL] et d'*Instrumental Activities of Daily Living* [IADL]) ;
 - ses comorbidités (principalement cardiovasculaires, dépression, anémie) ;
 - son état cognitif, émotionnel, nutritionnel ;
 - ses traitements ;
 - son environnement social ;
 - sa qualité de vie ;
 - sa mobilité ;
 - la présence de syndromes gériatriques et ses éventuels symptômes.

Cette évaluation globale se fait de façon pluridisciplinaire avec l'aide des gériatres, des psychologues et des assistantes sociales (*tableau 1*).

Ce score permet de prédire la mortalité à deux ans sans traitement qui est respectivement de 10, 19 et 40 % selon que le patient est classé dans le groupe robuste, vulnérable ou fragile. Les limites de cette évaluation sont sa difficulté d'organisation liée au grand nombre d'intervenants (gériatres, infirmières, oncologues, assistantes sociales), son coût et son caractère chronophage (durée d'évaluation estimée entre 60 et 90 minutes) la rendant irréalisable en consultation et rendant indispensable une prise en charge oncogériatrique. Pour cela, plusieurs scores simplifiés sont en cours d'évaluation et de validation : le score *Abbreviated Comprehensive Geriatric Assessment* (aGCA), le score *Vulnerable Elders Survey* (VES-13) et le score Groningen Frailty Index (GFI) [6,7] (*tableau 1*).

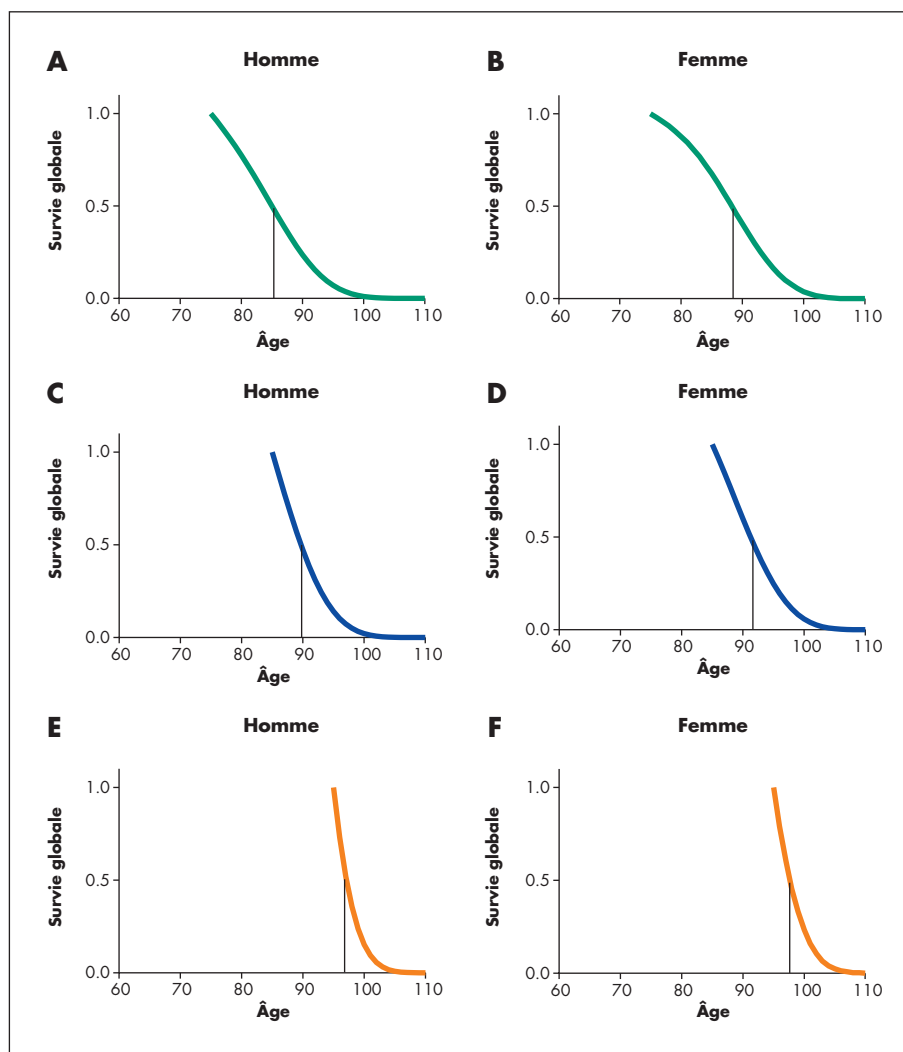


Figure 1. Courbes d'espérance de vie sans maladie en fonction de l'âge au diagnostic (75 ans : A et B ; 85 ans : C et D ; 95 ans : E et F) et du sexe (courbes actuarielles de l'autorité de contrôle des assurances et des mutuelles 2008).

“ **Le score CGA permet de prédire la mortalité à deux ans sans traitement qui est respectivement de 10, 19 et 40 % selon que le patient est classé dans le groupe robuste, vulnérable ou fragile** ”

Choix de la chimiothérapie adjuvante

Bénéfice de la chimiothérapie adjuvante à base de 5FU

Malgré la faible représentation des patients âgés dans les essais cliniques quelques études ont tout de même évalué les bénéfices de la chimiothérapie adjuvante dans cette

population [8]. En 2001, la méta-analyse de Sargent *et al.* a trouvé chez 3 351 patients un bénéfice en termes de survie globale et de survie sans progression dans les CCR de stade II et III d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU. Ce bénéfice était aussi montré chez les patients de plus de 70 ans et cela sans augmentation significative des effets indésirables [9]. En 2005, Twelves *et al.* ont évalué la place de la capécitabine dans une étude de non-supériorité en comparaison au schéma par LV5FU2 intraveineux chez 1 987 patients ayant un cancer du côlon stade III [10]. Les analyses de sous-groupes ont trouvé une non-infériorité du schéma capécitabine et cela même chez les patients de plus de 70 ans (397 patients soit 20 % de la population de l'étude) [10].

Tableau 1. Scores et outils utilisés dans la Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) et leur durée de réalisation [6].

Évaluation gériatrique multidimensionnelle		
Domaine gériatrique	Mesure	Temps requis (minutes)
Fonction	ADL (évaluation des fonctions de la vie quotidienne : marcher, s'habiller, manger...)	5 à 10
	IADL (évaluation des fonctions instrumentales : courses, téléphone, budget, transports...)	5 à 10
Performances physiques	Short physical performance battery	5 à 10
	Time up and go	5
Co-morbidités	Cancer and Leukemia Group B adaptation of Charlson Comorbidity score	> 10
	Cumulative illness rating scale in geriatrics	≥ 5
Nutrition	Mini nutritional assessment	< 5
Soutien social	RAND medical social support scale	< 5
Capacités cognitives	Short portable Mental Status Questionnaire	< 5
	Blessed Orientation Memory	< 5
	Folstein Mini Mental State Examination	< 10
Dépression	Geriatric Depression Scale	< 5
	Beck Depression Scale	10

Intérêt de l'intensification chez les sujets âgés ?

Alors que le traitement de référence du CCR opéré stade III est le schéma FOLFOX 4 depuis l'étude MOSAIC en 2004 [11], l'analyse de sous-groupes des patients de plus de 74 ans n'a pas mis en évidence d'intérêt en termes de survie dans cette population [12]. Pour ce qui est des stades II, l'étude MOSAIC ne montrait pas de bénéfice à l'intensification par oxaliplatine et ce, quel que soit l'âge [12]. De même, l'étude de Haller *et al.* évaluant l'intérêt de l'ajout de l'oxaliplatine en comparant capécitabine + oxaliplatine vs capécitabine pour des CCR opérés stade III, n'avait pas non plus trouvé de différence significative en faveur de l'intensification par oxaliplatine chez les patients de plus de 70 ans [13]. Ces résultats sont confortés par les données de la méta-analyse ACCENT qui regroupe plus de 12 500 patients ayant un cancer colique de stade II ou III issus de six études récentes (MOSAIC, NSABP C-07, CALGB 89803, PETACC 03, X6ACT et NSABP C-06) [14]. Dans ces études, la chimiothérapie par 5FU était comparée à des chimiothérapies intensifiées par de l'oxaliplatine ou de l'irinotécan. Chez les patients de plus de 70 ans, il n'y avait pas d'amélioration de la survie sans progression (HR 1.11 [0.97-1.27]), de la survie globale (HR 1.14 [0.98-1.32]) ou de la survie sans récurrence (HR 1.13 [0.97-1.32]) dans le

groupe chimiothérapie adjuvante intensifiée quel que soit le stade de la maladie [15]. Ces données récentes ont entraîné une modification des critères d'inclusion de tous les essais en situation adjuvante avec l'exclusion des patients de plus de 74 ans lorsqu'une bithérapie est proposée, ce qui rendra nécessaire des études spécifiques pour cette population.

Place du statut microsatellite

Une autre donnée à prendre en compte lors du choix d'une chimiothérapie adjuvante est le statut microsatellite (MSI) de la tumeur. L'instabilité microsatellite (MSI+), cherchée par des techniques de biologie moléculaire dans les cellules tumorales, est le stigmate au plan moléculaire d'une déficience du système de réparation des erreurs d'appariement nucléotidiques de l'ADN (dMMR pour Defective Mismatch Repair) [16]. L'incidence des tumeurs MSI+ est de l'ordre de 15 à 20 % dans la population générale [17]. Les tumeurs MSI+ sont dans la plupart des cas des formes sporadiques de CCR liées à une hyperméthylation du promoteur de MLH1. Dans 2 à 3% des cas le statut MSI+ résulte d'une mutation germinale des gènes de réparation de l'ADN (*MLH1*,

MSH2, *MSH6* ou *PMS2*) décrites dans le syndrome du cancer colo-rectal non polyposique (HNPCC). Il a été montré dans le CCR stade II et III que le statut MSI+ était un facteur de bon pronostic après chirurgie exclusive [18,19]. Par ailleurs, Des Guez et al. ont mis en évidence dans les tumeurs MSI+ une sensibilité réduite à la chimiothérapie à base de 5FU [19]. Dans cette étude, les patients opérés ($n = 3390$) pour un CCR de stade II ou III, étaient MSI+ dans 14 % des cas. Chez ces patients, il a été montré qu'il n'y avait pas de différence de survie sans récurrence entre le groupe traité par chimiothérapie à base de 5FU et le groupe ne recevant pas de chimiothérapie adjuvante. De même, l'étude de Popat et al. mettait en évidence que le statut MSI+ était un facteur de bon pronostic *versus* les tumeurs MSI stable (MSS) dans les cancers colorectaux opérés stade III avec un avantage en survie globale (HR : 0,67 ; 95 % CI : 0,58-0,78) [18]. Enfin, très récemment, une étude de Sargent et al. a montré chez des patients traités par 5FU en monothérapie en adjuvant dans des CCR de stade II et III qu'il n'y avait pas de d'avantage à la chimiothérapie pour les patients ayant une tumeur de stade III MSI+ avec même une diminution de la survie globale après chimiothérapie chez les patients ayant une tumeur stade II de statut MSI+ [20]. L'ensemble de ces données plaide en faveur d'une adaptation de l'indication de chimiothérapie adjuvante en fonction du statut MSI. Ainsi, il paraît nécessaire lors de la discussion d'un patient de plus de 74 ans opéré d'un CCR en réunion de concertation pluridisciplinaire de disposer du statut MSI afin de proposer une stratégie thérapeutique adaptée.

“ Lors de la discussion d'un patient de plus de 74 ans opéré d'un CCR en RCP, il faut disposer du statut MSI afin de proposer une stratégie thérapeutique adaptée ”

Les recommandations actuelles du Thésaurus national de cancérologie digestive (www.tncc.org) ont intégré une partie de ces résultats et préconisent :

- pour les CCR de stade II :
 - abstention thérapeutique en l'absence de facteurs de mauvais pronostic (tumeurs peu différenciées, T4, présence d'embolies veineux, périnerveux et lymphatiques, analyse de moins de 12 ganglions, perforation et pour certains occlusion révélatrice) ou en cas de statut MSI + ;
 - chimiothérapie par LV5FU2 ou FOLFOX 4 pendant six mois dans les autres situations, avec un arrêt immédiat de l'oxaliplatine en cas de neurotoxicité grade 2 persistante ;
- pour les CCR de stade III :

- chimiothérapie par FOLFOX 4 pendant six mois avec un arrêt immédiat de l'oxaliplatine en cas de neurotoxicité grade 2 persistante.

Au vu des résultats présentés dans cette revue, on proposera aux patients de 74 à 90 ans opérés d'un CCR pour qui l'administration d'une chimiothérapie adjuvante paraît licite à l'issue de l'évaluation oncogériatrique un traitement par LV5FU2 seul en cas de tumeur stade II MSS avec facteurs de mauvais pronostics et un traitement par FOLFOX ou LV5FU2 pour les tumeurs stade III. Ces choix seront modulés en fonction de la fragilité du patient et du risque toxique.

Conclusion

Le cancer colorectal est une affection fréquente dont l'incidence augmente chez les patients de plus de 74 ans. À la vue de l'espérance de vie sans maladie à 90 ans, il semble raisonnable de ne pas proposer de chimiothérapie adjuvante au-delà de cet âge.

La chimiothérapie adjuvante dans les CCR est indiquée pour les stades III et les stades II avec facteurs de mauvais pronostics et statut MSS. Alors que l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5FU chez les plus de 74 ans est établi, celui de l'intensification par oxaliplatine est débattu mais reste la référence en cas de tumeur de stade III après évaluation de la fragilité du patient. L'indication de la chimiothérapie adjuvante chez les patients de 74 à 90 ans opérés d'un CCR doit prendre en compte la fragilité potentielle du patient et être posée après évaluation oncogériatrique et discussion en RCP.

Take home messages

- Quarante pour cent des cancers colorectaux sont diagnostiqués après 74 ans.
- L'intensification de la chimiothérapie adjuvante par oxaliplatine chez les plus de 74 ans doit être discutée au cas par cas.
- Le score d'évaluation gériatrique Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) représente une aide à la décision de traitement en définissant trois catégories de patients âgés : robustes, fragiles ou vulnérables.
- Les cancers colorectaux MSI+ sont de meilleur pronostic et le statut microsatellite doit être pris en compte lors de la discussion d'un traitement adjuvant.

Conflits d'intérêts : aucun.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980–2005. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 2008;56:159–75.
2. Digestive FFdC. *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*. 2009.
3. Phelip JM, Molinie F, Delafosse P, et al. A population-based study of adjuvant chemotherapy for stage-II and -III colon cancers. *Gastroenterol Clin Biol* 2010 ; 34 : 144-9.
4. Kahn KL, Adams JL, Weeks JC, et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2010 ; 303 : 1037-45.
5. Balducci L. Aging, frailty, and chemotherapy. *Cancer Control* 2007 ; 14 : 7–12.
6. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 1936-44.
7. Kellen E, Bulens P, Deckx L, et al. Identifying an accurate pre-screening tool in geriatric oncology. Critical reviews in oncology/hematology. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010 ; 75 : 243-8.
8. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999;341:2061–7.
9. Sargent DJ, Goldberg RM, Jacobson SD, et al. A pooled analysis of adjuvant chemotherapy for resected colon cancer in elderly patients. *N Engl J Med* 2001;345:1091–7.
10. 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.

11. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2343–51.
12. 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 Clin Oncol* 2009 ; 27 : 3109-16.
13. Haller DG, Cassidy J, Tabernero J, et al. Efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin versus bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968): No impact of age on disease-free survival (DFS). *Gastrointestinal Cancers Symposium [abstract 284]* 2010.
14. de Gramont A, Hubbard J, Shi Q, et al. Association between disease-free survival and overall survival when survival is prolonged after recurrence in patients receiving cytotoxic adjuvant therapy for colon cancer: simulations based on the 20,800 patient ACCENT data set. *J Clin Oncol* 2010;28:460–5.
15. Zaniboni A. Adjuvant chemotherapy for elderly patients with colon cancer: a vanishing paradigm? *Clin Colorectal Cancer* 2009 ; 8 : 192–193; 16.
16. Tou SJ, Drye ER, Boulos PB, Hollingsworth SJ. Activity (transcription) of the genes for MLH1, MSH2 and p53 in sporadic colorectal tumours with microsatellite instability. *Br J Cancer* 2004 ; 90 : 2006-12.
17. Jass JR, Walsh MD, Barker M, et al. Distinction between familial and sporadic forms of colorectal cancer showing DNA microsatellite instability. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 : 858-66.
18. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;25:609–18.
19. Des Guetz G, Schischmanoff O, Nicolas P, et al. Does microsatellite instability predict the efficacy of adjuvant chemotherapy in colorectal cancer? A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009;45: 1890–6.
20. 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 Clin Oncol* 2010;28(20):3219–26.