

Estudio retrospectivo en pacientes con Cáncer de Colon etapa III. ¿El tratamiento adyuvante es iniciado de forma oportuna?

Rubén Lima F.^{1,2}, Bettina Müller S.², Josefina Sepúlveda G.¹,
Víctor Sepúlveda Ch.¹, Luis Aguilera G.¹, Miguel Alvarado R.¹

Retrospective study in patients with stage III colon cancer. Is adjuvant treatment started in a timely manner?

Introduction: In Chile, colorectal cancer covers 11.5% of all malignant neoplasms. Surgery is the cornerstone of colon cancer treatment and in stage III patients adjuvant chemotherapy is part of standard treatment. **Materials and Methods:** A descriptive, retrospective, cross-sectional study, single center, of patients with pathological stage III colon cancer. Main objective of this study is to know if in patients with stage III colon cancer adjuvant chemotherapy is delivered in a timely manner. **Results:** Between April 2016 and April 2021, 35 patients with pathological stage III colon cancer were operated on. Adjuvant chemotherapy was performed in 80%, and in seven patient during the first eight weeks after surgery. Anastomotic dehiscence occurred in 11.4%, the median hospitalization increased by 2.2 times. **Discussion:** In this study, adjuvant stage III colon cancer was administered to a high percentage of patients (80%), but we observed a significant delay, since only 25% began treatment during the first 8 weeks post-surgery, which can be explained by multiple factors, with anastomotic dehiscence being an important point to consider. **Conclusion:** In stage III CC, adjuvant treatment can be delayed by multiple factors, which may affect patient survival; therefore, knowing the causes of this delay could help to establish new strategies, such as neoadjuvant therapy, to improve oncological results.

Key words: colon cancer; adjuvant; chemotherapy; neoadjuvant; adjuvant opportunity.

Resumen

Introducción: En Chile, el Cáncer colorrectal (CC) abarca el 11,5% de todas las neoplasias malignas. La cirugía es la piedra angular del tratamiento del cáncer de colon, y en pacientes en etapa III, la quimioterapia adyuvante forma parte del tratamiento estándar. **Materiales y Métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo transversal, de centro único, de pacientes con cáncer de colon en estadio III patológico. Objetivo principal de este estudio es conocer si, en pacientes con cáncer de colon etapa III, la quimioterapia adyuvante se entrega de manera oportuna. **Resultados:** En el período comprendido entre abril de 2016 y abril de 2021 se operaron 35 pacientes con cáncer de colon en estadio III patológico. Se realizó quimioterapia adyuvante en un 80%, y en siete pacientes durante las primeras ocho semanas poscirugía. La dehiscencia de anastomosis ocurrió en un 11,4%, aumentando la mediana de hospitalización en 2,2 veces. **Discusión:** En nuestro estudio, la adyuvancia en cáncer de colon etapa III se administró a un alto porcentaje de los pacientes (80%), pero observamos un retraso importante, ya que sólo en un 25% se inició el tratamiento durante las primeras 8 semanas poscirugía, lo cual puede ser explicado por múltiples factores, siendo la dehiscencia de anastomosis un punto importante a considerar. **Conclusión:** En estadio III de CC la adyuvancia puede verse retrasada por múltiples factores, lo que puede repercutir en la sobrevida de los pacientes, por lo tanto, conocer las causas de este retraso podría ayudar a instaurar nuevas estrategias, como la neoadyuvancia, para mejorar los resultados oncológicos.

Palabras clave: cáncer de colon; adyuvancia; quimioterapia; neoadyuvancia, oportunidad de la adyuvancia.

¹Servicio de Cirugía Oncológica Digestiva y de Partes Blandas. Instituto Nacional del Cáncer. Santiago, Chile.

²Servicio de Oncología Médica. Instituto Nacional del Cáncer. Santiago, Chile.

Recibido el 2021-11-19 y aceptado para publicación el 2022-01-04

Correspondencia a:

Dr. Rubén Lima Flores.
dr.ruben.lima@gmail.com

Introducción

El cáncer colorectal (CCR) a nivel mundial es la tercera neoplasia maligna más común en hombres y el segundo en mujeres, abarcando el 10% de todos los tumores malignos en el mundo¹. Cada año, más de 1.2 millones de pacientes son diagnosticados de CCR, y más de 600.000 mueren por esta enfermedad².

En Chile, durante el año 2020, el CCR fue el segundo cáncer con mayor incidencia en ambos sexos y en todas las edades, comprendiendo un 11,5% de todas las neoplasias malignas, y causando 2.279 muertes en ese año³.

La tendencia actual, en el manejo multimodal de los cánceres gastrointestinales localmente avanzados, se ha inclinado hacia un tratamiento perioperatorio y neoadyuvante, como en el caso del cáncer de esófago, gástrico y recto. Actualmente, el tratamiento del cáncer de colon estadio III, consiste en cirugía seguida de quimioterapia adyuvante. El esquema consta de una fluoropirimidina y oxaliplatino, cuyo beneficio fue corroborado en tres estudios pivotaes (MOSAIC⁴, NSABP C-07⁵ y XELOXA⁶) en los cuales se demostró una mejoría significativa en relación a la sobrevida libre de enfermedad (SLE) y sobrevida general (SG)⁷.

Existe, sin embargo, un porcentaje de pacientes en los que su tratamiento adyuvante se puede ver comprometido, ya sea por un retraso en el inicio de la terapia por complicaciones posoperatorias (lo que ocurre en un 13,6% de los casos), o por no completar los esquemas de quimioterapia⁸, lo que está íntimamente relacionado con la duración y régimen de éstos. Por ejemplo, de los pacientes seleccionados para recibir FOLFOX por 6 meses, sólo 70,2% completa el tratamiento, mientras que aquellos seleccionados para recibir CapeOX por 3 y 6 meses, el 84,8% y 64% completa los ciclos, respectivamente⁹.

Se ha visto que un retraso en el inicio de la quimioterapia adyuvante se relaciona con un peor pronóstico y retrasarlo más allá de las 8 semanas aumenta el riesgo relativo de muerte (HR 1,20; 95% CI 1,15-1,26, $P = 0,001$)⁶⁻¹⁰. Reconociendo el beneficio de la quimioterapia adyuvante en CC, la Iniciativa de Calidad en la Práctica Oncológica (QOPI) de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) incorporó el indicador de “recepción de quimioterapia adyuvante” en el estadio III, cuyo umbral se estableció en un 80%.

Por lo anteriormente expuesto, nuestro objetivo primario es evaluar el tiempo, medido en semanas, desde la cirugía al inicio del tratamiento adyuvante, en los pacientes tratados quirúrgicamente y oncoló-

gicamente en el INC debido a CC etapa III; y como objetivos secundarios evidenciar si se cumple el inicio del tratamiento adyuvante en un porcentaje igual o mayor al 80%, conocer el porcentaje de complicaciones posoperatorias en los pacientes intervenidos quirúrgicamente y objetivar el porcentaje de pacientes que inicia el tratamiento adyuvante dentro de las primeras 8 semanas posoperatorias.

Material y Método

Este estudio descriptivo fue planificado para ser realizado de forma retrospectiva, recopilando información desde la ficha electrónica y/o física, siendo la fecha de presentación a comité oncológico del Instituto Nacional del Cáncer (INC), posintervención y resultado de biopsia, el hito que determinó la selección de los pacientes con estadio III patológico de CC, en un período comprendido desde abril 2016 a abril 2021.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor o igual a 18 años, etapa III patológica, que haya sido intervenido quirúrgicamente en el INC, biopsia positiva para adenocarcinoma de colon, cirugía con resección oncológica R0, evaluado en comité oncológico y quimioterapia realizada en nuestra institución.

Las variables consideradas para análisis y obtención de nuestros resultados fueron: edad, sexo, histología de la biopsia posquirúrgica, pTNM, etapa TNM AJCC 8ªed, días transcurridos entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia, pacientes que iniciaron QT adyuvante, el porcentaje de ellos que comenzaron su tratamiento dentro de las primeras semanas posquirúrgicas y complicaciones posquirúrgicas. Las variables fueron obtenidas de los informes de imagenología, resolución del comité oncológico, protocolo operatorio, evolución médica, epicrisis e informe de anatomía patológica. Este estudio fue evaluado en el Comité de Revisión Local del INC, el cual autorizó su realización.

En relación a las consideraciones éticas relacionadas con la investigación, el estudio fue aprobado por comité de ética del Servicio de Salud Metropolitano Norte, no fueron transgredidos los principios éticos y no fue necesario contar con un consentimiento informado, al ser retrospectivo y de revisión de fichas y/o registros de datos de las diferentes unidades implicadas en el tratamiento.

Respecto a la protección de datos personales y confidencialidad de los datos, estos fueron tabulados en una planilla Excel, resguardando confidencialidad, no usando datos sensibles, y transcritos a

plataforma *RedCap* para captura y almacenamiento de datos. Para el análisis estadístico se utilizó el *software Stata16*. Los resultados fueron expresados en porcentajes, medianas, números absolutos.

Resultados

Se identificaron treinta y cinco pacientes, con cáncer de colon etapa III patológica, operados entre abril 2016 y abril 2021 que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión (Tabla 1).

La mayoría de los pacientes fueron intervenidos de forma programada, excepto uno (2,8%), en el que se realizó hemicolectomía derecha por obstrucción intestinal. La cirugía laparoscópica fue efectuada en un 40% de los casos.

Se realizaron, de un total de 34 cirugías electivas, 15 hemicolectomías derechas (44,1%), 11 hemicolectomías izquierdas (32,5%), 7 sigmoidectomías (20,5%) y 1 resección anterior baja (2,9%), esta última debido a un gran tumor, necesitando un margen de resección distal negativo para células tumorales.

Las complicaciones posoperatorias ocurrieron en 9 casos de 35 intervenciones quirúrgicas, correspondientes a un 25,7%. La dehiscencia de la anastomosis se presentó en cuatro oportunidades, representando un 11,4% de todas las cirugías efectuadas (Tabla 2).

Estas eventualidades posoperatorias alargaron la estancia hospitalaria, desde una mediana de 7 días para pacientes sin complicación, a una mediana de

casi 16 días en pacientes complicados. No hubo muertes durante los primeros treinta días poscirugía.

Del total de pacientes, 28 (80%) recibieron quimioterapia adyuvante, y siete (20%) no la recibieron, siendo el rechazo al tratamiento y las comorbilidades los motivos preponderantes (85,7%) para no completar el tratamiento en CC estadio III.

La mediana de tiempo desde la cirugía hasta el inicio del tratamiento adyuvante, fue de 73 días, es decir, 10,4 semanas. Siete pacientes (25%) iniciaron el tratamiento dentro de las primeras ocho semanas poscirugía, con una mediana de 7,4 semanas. Veintiún pacientes (75%) iniciaron el tratamiento adyuvante más allá de las 8 semanas posoperatorias, siendo la mediana 11,4 semanas.

Discusión

El tiempo para iniciar la quimioterapia adyuvante en CC etapa III es tema de debate. No existen guías nacionales en que se señale el momento óptimo para iniciarla, aun cuando la guía de la ESMO recomienda que debe iniciarse lo más pronto posible y no postergarse más allá de las ocho semanas posquirúrgicas¹. Esta afirmación se respalda en un meta-análisis de 14 estudios, el cual señala que al retrasar el inicio de la quimioterapia, más allá de las 8 semanas, aumenta el riesgo relativo de muerte⁶.

En nuestros pacientes, la mediana de tiempo entre la cirugía y el inicio de la quimioterapia adyuvante

Tabla 1. Características de los pacientes y del tumor

Número de pacientes	35
Género	
Masculino	23 (65,7%)
Femenino	12 (34,3%)
Mediana de edad en años	66
Localización tumor primario	
Derecho	15 (42,9%)
Transverso	2 (5,7%)
Izquierdo	18 (51,4%)
T	
T2	5 (14,3%)
T3	25 (71,4%)
T4	5 (14,3%)
N	
N1	20 (57,1%)
N2	15 (42,9%)

Tabla 2. Complicaciones posoperatorias según clasificación Clavien-Dindo

Grado	n de pacientes	Tipo	% del total de los pacientes intervenidos
I	1	Seroma	2,9%
	1	Alteración hidroelectrolítica	2,9%
II	3	Dehiscencia anastomosis	8,6%
	1	Trombosis Portal	2,9%
	1	Infección herida operatoria	2,9%
III	a	Colección intraabdominal	2,9%
	b		
IV	a	Dehiscencia anastomosis	2,9%
	b		
V	-		

ARTÍCULO ORIGINAL

es de casi once semanas. Sólo el 25% de ellos inició el tratamiento durante las primeras ocho semanas posintervención quirúrgica, con una mediana de 7,4 semanas. Pese a lo anterior, el 80% de pacientes con cáncer de colon etapa III iniciaron su quimioterapia adyuvante, cumpliéndose estándares internacionales.

Al contrastar nuestros resultados con la literatura internacional nos encontramos con el trabajo retrospectivo de Chan¹¹, en el cual se señala que el 54% de los pacientes recibió quimioterapia adyuvante en cáncer de colon etapa III, en un período mayor a las 8 semanas poscirugía (*versus* 75% en nuestro estudio). En una revisión retrospectiva, realizada por Czaykowski¹², se pone de manifiesto que la mediana de tiempo hasta la quimioterapia adyuvante fue de 50 días (*versus* 75 días en nuestros resultados) y el 32,2% de los pacientes iniciaron adyuvancia más allá de las 8 semanas. Por otra parte, en el estudio de cohorte multicéntrico de Elkrif¹³, et al., hubo un 27% de pacientes que iniciaron adyuvancia en el plazo correspondiente, resultado muy similar a los nuestros.

Existen diversas causas que pueden explicar este bajo porcentaje de cumplimiento, en relación al inicio oportuno de la quimioterapia adyuvante. Entre las cuales podemos señalar: las complicaciones quirúrgicas, solicitud de retraso por parte de los pacientes, falta de cupo para comenzar el tratamiento adyuvante y era COVID-19, la cual pudo haber empeorado la latencia del inicio del tratamiento, influyendo directa o indirectamente en la organización de la unidad de oncología. En este último punto es importante recalcar que existe evidencia que los equipos hospitalarios han tenido que adecuar su práctica clínica y modificar estrategias de tratamiento durante la pandemia COVID-19¹⁴. Sin embargo, de todos los pacientes diagnosticados con cáncer de colon etapa III patológica, el 80% recibió tratamiento adyuvante, y que, al comparar este resultado con algunos trabajos de la literatura internacional, nos encontramos con el trabajo retrospectivo realizado en Louisiana, por Wu¹⁵, en el año 2001, en el cual 66% de pacientes diagnosticados con cáncer de colon etapa III iniciaron quimioterapia adyuvante. En un estudio más reciente publicado en la revista JAMA, durante el año 2021, recalcan que la quimioterapia adyuvante, en este grupo de pacientes, se efectúa en un 62%¹⁶.

El papel de la neoadyuvancia en el CC, como estrategia en etapa III, se ha intentado poner de manifiesto en diversas revisiones retrospectivas, estudios pilotos y de fase II. Potencialmente, puede tener varios beneficios, como la reducción de la recidiva locorregional y el compromiso a distancia, al permi-

tir una reducción del tamaño tumoral y una acción temprana sobre la enfermedad micro metastásica, además de reducir el desprendimiento de células tumorales viables durante la cirugía, contribuyendo a mitigar la siembra tumoral¹⁷. Aún más, permitiría evaluar la respuesta tumoral frente al esquema quimioterapéutico utilizado¹⁸. En un estudio fase II, realizado en la Universidad de Fudan, Shanghai, se evidenció que con esquema CAPOX neoadyuvante, ningún paciente enrolado tuvo progresión de la enfermedad, el 68% alcanzó una respuesta completa o parcial, con bajas tasas de toxicidad y complicaciones quirúrgicas¹⁹. En otro estudio, de la universidad de Radboud, Holanda, se objetiva que la cosecha linfonodal positiva, para células neoplásicas, postratamiento neoadyuvante en CC estadio III, fue significativamente menor²⁰. Con respecto a la sobrevida general a 5 años, esta fue de un 95,3% en un estudio retrospectivo realizado en España, con esquema neoadyuvante XELOX o FOLFOX²¹; *versus* el tratamiento adyuvante, que muestra una SG de un 72,9% a los seis años de seguimiento²².

En relación a las complicaciones posoperatorias, la dehiscencia de anastomosis es una de las más temidas en la cirugía de colon, ya que menoscaba el performance status de los pacientes, perpetúa y/o promueve el surgimiento de otras morbilidades, aumentando la estadía hospitalaria y, concomitantemente, retrasando el tratamiento adyuvante. Esta temida complicación se da en un amplio margen, 1% al 30%, lo cual depende del centro hospitalario analizado y de los factores de riesgo, como la malnutrición, uso de esteroides, abuso de alcohol y tabaco, una anastomosis baja, cirugía mayor prolongada más allá de dos horas, presencia de obstrucción intestinal, transfusión intraoperatoria, sepsis asociada, sexo masculino y obesidad, entre otros factores²³. En nuestro análisis retrospectivo la dehiscencia de la anastomosis ocurrió en un 11,4% de las cirugías realizadas, destacando, entre otros factores, el contexto del paciente oncológico, que *per-se* es factor de riesgo para la incidencia de esta complicación.

La mediana de los días relacionados con la estadía hospitalaria, entre pacientes no complicados y aquellos con algún grado de complicación perioperatoria, se vio prolongada 2,2 veces. Por lo tanto, es necesario implementar, a nivel institucional y nacional, estrategias que permitan mejorar parámetros preoperatorios, intraoperatorios y posoperatorios, como por ejemplo aplicar los protocolos ERAS, que han mostrado resultados satisfactorios en la recuperación de los pacientes y disminución de ocupación hospitalaria, entre otros beneficios²⁴.

Este estudio ha permitido plasmar de manera retrospectiva lo que ocurre con la oportunidad al tratamiento adyuvante en los pacientes con CC etapa III, con algunas limitantes durante su desarrollo, siendo la principal el diseño de carácter descriptivo retrospectivo. Además, el estudio fue realizado en un solo centro y, por la metodología utilizada, además del bajo número de pacientes, no hubo forma de establecer una relación de causalidad certera, entre los pacientes y el retraso en el inicio de la quimioterapia.

En cuanto a las estrategias que se podrían aplicar para asegurar un inicio óptimo de la adyuvancia, lo primero sería realizar un estudio de carácter prospectivo que permita establecer causalidad entre los factores que retrasan el inicio de quimioterapia. Una vez identificados, desarrollar estrategias dirigidas que permitan superarlos y entregar de forma oportuna el tratamiento adyuvante. Además, es de suma importancia generar guías nacionales que establezcan el margen de tiempo dentro del cual debe iniciarse la quimioterapia adyuvante, para generar conciencia de la problemática que se genera al retrasar el tratamiento adyuvante más allá de las 8 semanas. Por otro lado, las complicaciones quirúrgicas son una de las razones por las cuales se retrasa la adyuvancia, por lo que es importante, dentro de los equipos quirúrgicos, buscar estrategias para reducirlas al mínimo, como por ejemplo focalizar la intervención en un único grupo quirúrgico. La implementación de la quimioterapia neoadyuvante, como ocurre en otros cánceres gastrointestinales, surge como una estrategia, ya que se mejoraría la oportunidad y el cumplimiento del tratamiento, los pacientes inician precozmente el tratamiento sistémico y tiene la ventaja que no aumentaría las complicaciones posoperatorias, entre otros beneficios.

Conclusión

El cáncer colorrectal se ha convertido en un importante problema de salud en nuestro país, no sólo por haberse convertido en el segundo cáncer con

mayor incidencia durante el 2020, sino también porque el diagnóstico precoz de lesiones precursoras y el acceso expedito a los tratamientos no es suficiente. Este es un grupo de pacientes oncológicos que, por el carácter de su enfermedad, es muy propenso a complicaciones perioperatorias, lo que conlleva a comprometer el inicio del tratamiento adyuvante, deteriorando y mitigando los resultados oncológicos. Parece lógico, por lo tanto, buscar nuevas terapias que permitan mejor cobertura y adherencia al tratamiento quimioterapéutico, por ejemplo, inclinar la balanza hacia un tratamiento perioperatorio o neoadyuvante, que permitirá una mejor cobertura y adherencia a él, tal como se realizó en otras patologías del aparato digestivo, como son el cáncer de esófago, gástrico y rectal. Como institución creemos fuertemente que este cambio puede ser beneficioso para mejorar el tratamiento de esta enfermedad, pero se necesitan estudios prospectivos randomizados que avalen nuestra hipótesis.

Agradecimientos

Al departamento de Cirugía Oncológica Digestiva y de Partes Blandas, y al departamento de Oncología Médica del Instituto Nacional del Cáncer. Santiago, Chile.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este manuscrito no se han realizado experimentos en seres humanos ni animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

Aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Norte.

ARTÍCULO ORIGINAL

Bibliografía

- Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31:1291-305. doi: 10.1016/j.annonc.2020.06.022.
- Brenner H, Kloor M, Pox C. Colorectal cancer. *Lancet* 2014;383(9927):1490-502. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61649-9.
- Sung H, Ferlay J, Siegel R, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, 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. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771.
- Kuebler J, Wieand H, O'Connell, M, Smith R, Colangelo L, Yothers G, 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.* 2007;25:2198-204. doi: 10.1200/JCO.2006.08.2974.
- Schmoll H, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, 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;33:3733-40. doi: 10.1200/JCO.2015.60.9107.
- Jacob B, Salky B. Laparoscopic colectomy for colon adenocarcinoma: an 11-year retrospective review with 5-year survival rates. *Surg Endosc.* 2005;19:643-9. doi: 10.1007/s00464-004-8921-y.
- Bos A, van Erning F, van Gestel Y, Creemers G, Punt C, van Oijen M, et al. Timing of adjuvant chemotherapy and its relation to survival among patients with stage III colon cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:2553-61. doi: 10.1016/j.ejca.2015.08.016.
- Grothey A, Sobrero A, Shields A, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:1177-88. doi: 10.1056/NEJMoa1713709.
- Des Guetz G, Nicolas P, Perret G, Morere J, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:1049-55. doi: 10.1016/j.ejca.2010.01.020.
- Chan A, Woods R, Kennecke H, Gill S. Factors associated with delayed time to adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer. *Curr Oncol.* 2014;21:181-6. doi: 10.3747/co.21.1963.
- Czaykowski P, Gill S, Kennecke H, Gordon V, Turner D. Adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer: does timing matter?. *Dis Colon Rectum* 2011;54:1082-9. doi: 10.1097/DCR.0b013e318223c3d6.
- Elkrief A, Redstone G, Petrucci L, Ali A, Thomas D, Fernandez M, et al. Reasons for delay in timely administration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer: a multicentre cohort study from the McGill University Department of Oncology. *BMJ Open Qual.* 2021;10:e000934. doi: 10.1136/bmjopen-2020-000934.
- Flores S, Kurian N, Yohannan A, Persaud C, Saif MW. Consequences of the COVID-19 Pandemic on Cancer Clinical Trials. *Cancer Med J.* 2021;4:38-43.
- Wu X, Chen V, Andrews P, Chen L, Hsieh M, Fonham E. Treatment patterns for stage III colon cancer and factors related to receipt of postoperative chemotherapy in Louisiana. *J La State Med Soc.* 2004;156:255-61.
- Davis R, Trickey A, Abrahamse P, Kato I, Ward K, Morris A. Association of Cumulative Social Risk and Social Support With Receipt of Chemotherapy Among Patients With Advanced Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2113533. Published 2021 Jun 1. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.13533.
- Wainberg Z, Hecht JR. A phase III randomized, open-label, controlled trial of chemotherapy and bevacizumab with or without panitumumab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2006;5:363-7. doi: 10.3816/CCC.2006.n.008.
- Fox Trot Collaborative Group. Feasibility of preoperative chemotherapy for locally advanced, operable colon cancer: the pilot phase of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012;13:1152-60. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70348-0.
- Liu F, Yang L, Wu Y, Li C, Zhao J, Keranmu A, et al. CapOX as neoadjuvant chemotherapy for locally advanced operable colon cancer patients: a prospective single-arm phase II trial. *Chin J Cancer Res.* 2016;28:589-97. doi: 10.21147/j.issn.1000-9604.2016.06.05.
- de Gooyer J, Verstegen M, 't Lam-Boer J, Radema S, Verhoeven R, Verhoef C, et al. Neoadjuvant Chemotherapy for Locally Advanced T4 Colon Cancer: A Nationwide Propensity-Score Matched Cohort Analysis. *Dig Surg.* 2020;37:292-301. doi: 10.1159/000503446.
- Arredondo J, Baixauli J, Pastor C, Chopitea A, Sola J, González I, et al. Mid-term oncologic outcome of a novel approach for locally advanced colon cancer with neoadjuvant chemotherapy and surgery. *Clin Transl Oncol.* 2017;19:379-85. doi: 10.1007/s12094-016-1539-4.
- Pectasides D, Karavasilis V, Papaxoinis G, Gourgoti G, Makatsoris T, Raptou G, et al. Randomized phase III clinical trial comparing the combination of capecitabine and oxaliplatin (CAPOX) with the combination of 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (modified FOLFOX6) as adjuvant therapy in patients with operated high-risk stage II or stage III colorectal cancer. *BMC Cancer* 2015;15:384. Published 2015 May 10. doi: 10.1186/s12885-015-1406-7.
- Kingham TP, Pachter HL. Colonic anastomotic leak: risk factors, diagnosis, and treatment. *J Am Coll Surg.* 2009;208:269-78. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.015.
- Greco M, Capretti G, Beretta L, Gemma M, Pecorelli N, Braga M. Enhanced recovery program in colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg.* 2014;38:1531-41. doi: 10.1007/s00268-013-2416-8.