

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Resultados de la quimioterapia adyuvante en cáncer de colon* Effects of adjuvant chemotherapy on relapse and survival of patients operated for colon cancer

Drs. GUILLERMO BANNURA C.¹, CÉSAR DEL CASTILLO B.², MIGUEL A. CUMSILLE G.³,
ALEJANDRO BARRERA E.¹, JAIME CONTRERAS P.¹,
DANIEL SOTO C.¹, CARLOS MELO L.¹, CLAUDIO ZÚÑIGA T.¹

¹Servicio y Departamento de Cirugía, ²Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Borja Arriarán, Campus Centro, Facultad de Medicina, ³Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

RESUMEN

Antecedentes: La quimioterapia (QT) adyuvante mejora la sobrevida global y libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de colon resecaados con intención curativa. El objetivo de este estudio es analizar el perfil de los pacientes que reciben QT adyuvante y evaluar el impacto en la sobrevida. **Pacientes y Método:** Se incluyen todos los pacientes intervenidos por un adenocarcinoma de colon estadio II y III. Se comparan las características clínico-patológicas, la recidiva y la sobrevida del grupo que recibió QT (grupo QT) con el grupo tratado con cirugía exclusiva (grupo no-QT) por estadio. **Resultados:** Se trata de 270 pacientes, 168 en estadio II y 102 en estadio III. En forma global 92 pacientes recibieron QT postoperatoria adyuvante (28 en estadio II y 64 en estadio III). En ambos estadios los pacientes del grupo QT son más jóvenes ($p = 0,0002$ y $p = 0,0006$) y tienen un mejor estado nutricional preoperatorio ($p = 0,03$ y $p = 0,009$). En el seguimiento con una media de 67 meses recidivan y fallecen por cáncer 2/28 pacientes del grupo QT y 5/140 del grupo control en estadio II, sin diferencias en la recidiva y la sobrevida al comparar ambos grupos ($p = 0,91$). En el grupo de pacientes en estadio III recidivan 9/64 (14%) pacientes QT *versus* 13/38 (34%) del grupo no-QT ($p = 0,017$) y fallecen 6 (9,4%) y 10 (26,3%) pacientes, respectivamente ($p = 0,07$). En el análisis multivariado se aprecia que el número de ganglios metastásicos > 3 (RD = 4,85; IC 95% 1,48 – 15,90; $p = 0,009$) y la quimioterapia adyuvante (RD = 5,37; IC 95% = 1,50 – 19,22; $p = 0,01$) mantienen una significación estadística como variable independientes con un claro impacto en la sobrevida. **Conclusión:** La QT adyuvante mejora la sobrevida a 5 años de 67,5% a 80% en el estadio III. La QT adyuvante en pacientes en estadio II con factores pronósticos adversos no muestra un beneficio en la sobrevida.

PALABRAS CLAVE: *Cáncer de colon, quimioterapia adyuvante, sobrevida.*

* Recibido el 12 de Diciembre de 2007 y aceptado para publicación el 10 de Marzo de 2008.

Correspondencia: Dr. Guillermo Bannura C.
Las Limas 1622, Santiago, Chile
E-mail: gbannura@vtr.net

ABSTRACT

Background: Adjuvant chemotherapy improves overall and disease free survival in patients with colon cancer subjected to curative surgery. **Aim:** To assess the effects of chemotherapy on the survival of patients with colon cancer. **Material and Methods:** All patients operated for a colon cancer stage II or III are included. The clinical and pathological features, relapse and survival of patients receiving chemotherapy and patients treated exclusively with surgical excision, are compared. **Results:** Two hundred and seventy patients, 168 in stage II and 102 in stage III, were studied. Ninety two (28 in stage II and 64 in stage III), received adjuvant chemotherapy. Patients that received chemotherapy were significantly younger and had significantly better preoperative nutritional status. During a mean follow up of 67 months, among patients in stage II, two of 28 with chemotherapy and five of 140 without chemotherapy, relapsed and died ($p = \text{NS}$). Among patients in stage III, a relapse was observed in nine of 64 patients (14%) in chemotherapy and 13 of 38 patients without chemotherapy (34%, $p = 0.02$). In this same stage, 6 patients with and 10 patients without chemotherapy, died (9 and 26% respectively, $p = 0.07$). In a multivariate analysis, more than three involved lymph nodes and chemotherapy had a significant and independent impact on survival, with odds ratios of 4.8 (95% confidence intervals (CI) of 1.5-15.9) and 5.4 (95% CI 1.5-19.2), respectively. **Conclusions:** Adjuvant chemotherapy improves survival of patients with stage III colon cancer. Among patients in stage II, chemotherapy does not influence survival.

KEY WORDS: **Colon cancer, chemotherapy, survival.**

INTRODUCCIÓN

En la década del setenta el National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP), apoyado por el National Cancer Institute, USA, inició el primer estudio randomizado para investigar el rol de la quimioterapia adyuvante (QT) en el manejo del cáncer de colon resecado con intención curativa¹. Posteriormente, numerosos estudios prospectivos y randomizados que enrolaron miles de pacientes demostraron un beneficio en la sobrevida a 5 años del grupo de pacientes sometido a QT en comparación con el grupo sometido a cirugía exclusiva^{2,3}. Ensayos cooperativos probaron diferentes esquemas con combinaciones de drogas, de duración de la terapia y de formas de administración, estableciéndose hacia 1990 el consenso que ha regido la terapia adyuvante hasta 2004: los regímenes basados en el 5-fluoruracilo (FU) en forma de infusión asociado a leucovorina (LV) permiten mejorar la sobrevida libre de enfermedad de los pacientes con cáncer de colon resecados con una baja incidencia de efectos adversos graves⁴⁻⁹. En nuestro medio la indicación de 6 meses de (FU) más leucovorina (LV) se considera el tratamiento adyuvante estándar luego de una resección con intención curativa de un cáncer de colon en estadio III, estimándose que el riesgo de una recidiva se reduce en un 30%^{2,4}. Sin embargo, múltiples aspectos relacionados con la QT postoperatoria no están suficientemente aclarados. Algunos autores sugieren que el beneficio es superior en el género femenino y en los tumores del colon derecho², lo

que es negado por otros¹⁰. El beneficio de la QT adyuvante en los pacientes con un estadio II es un aspecto particularmente controversial^{3,11}. En nuestro grupo, hemos acogido la recomendación de QT adyuvante en forma discrecional en algunos casos en estadio II con factores pronósticos adversos^{2,4,11}. El objetivo de este estudio es analizar el perfil de los pacientes que recibieron QT postoperatoria luego de una resección curativa por cáncer de colon en un hospital público docente y evaluar el eventual impacto en la sobrevida.

MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyen todos los pacientes intervenidos por un adenocarcinoma de colon estadio II y III en el período 1991-2005. Se considera colon derecho aquellos tumores ubicados desde el ciego hasta el ángulo esplénico y colon izquierdo desde allí hasta el promontorio (incluye colon descendente y sigmoideas). La presencia de enfermedades asociadas se consideró en forma dicotómica (sí/no). El antígeno carcinoembrionario (CEA) preoperatorio se analizó como variable continua y dicotómica (normal: < de 5 ng/ml). Se registró la estadía hospitalaria como medida indirecta de morbilidad que pudiera afectar la indicación de QT. Los tumores se agruparon en bien y moderadamente diferenciados (BD/MD) e indiferenciados (I). El tamaño tumoral se analizó como variable continua y en forma dicotómica (> 5 cm en la pieza fijada). La invasión en profundidad del tumor (factor T) se dicotomizó

en T3 (el tumor invade hasta la subserosa o tejidos pericólicos) y T4 (el tumor invade otros órganos o hay perforación del peritoneo visceral). El total de linfonodos examinados se incluyó como variable continua y dicotómica (1 a 11 ganglios examinados *versus* 12 o más). El estadio II incluye pacientes con un tumor T3-T4N0M0 (sin linfonodos comprometidos ni metástasis a distancia). El estadio III incluye a los pacientes T3 y T4 con adenopatías metastásicas y se dicotomizó en pacientes con 1 a 3 linfonodos comprometidos *versus* 4 o más. Se utilizó la sexta edición de la clasificación AJCC Cancer Staging Manual, conocida como TNM 2002¹².

De acuerdo al protocolo utilizado en la Unidad se indica QT adyuvante en todos los pacientes en estadio III y algunos pacientes en estadio II con factores adversos que son analizados en Comité: CEA preoperatorio elevado; tumor perforado o fistulizado (T4) y algunos tumores mucinosos y/o con permeación vascular o perineural. Los criterios específicos para acceder a la QT postoperatoria fueron una resección radical R0 (ausencia de enfermedad residual micro o macroscópica), recuento de glóbulos blancos > 4.000/ml, recuento de plaquetas > 130.000/ml y un performance status ECOG entre 0 y 2. Se consignó el motivo por el cual los pacientes estadios III no recibieron QT postoperatoria y cuál fue la indicación de QT en los estadios II. La QT adyuvante consistió en una infusión endovenosa de FU 425 mg/m² más LV 20 mg/m² los días 1-5 cada 28 días por 6 ciclos. Se consideró haber recibido QT si el tratamiento fue completo.

Para el análisis estadístico se usó la prueba de χ^2 y el test exacto de Fischer para determinar asociaciones entre dos variables. Las curvas de supervivencia fueron estimadas según el método de Kaplan-Meier. Para comparar las curvas de supervivencia se utilizó el test log-rank. Para determinar los factores pronósticos de mayor impacto en la supervivencia de los pacientes se empleó el modelo de regresión de Cox. Un $p \leq 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron en el paquete computacional STATA 8.1.

RESULTADOS

De un total de 350 pacientes intervenidos por un cáncer de colon en el período señalado, 270 casos fueron estadificados en estadio II (168) o estadio III (102), los cuales forman el universo en estudio. En forma global 92 pacientes recibieron QT postoperatoria adyuvante (28 en estadio II y 64 en estadio III). Treinta y ocho pacientes en estadio III no recibieron QT adyuvante debido a la edad avan-

zada y/o enfermedades asociadas graves (n = 27), complicaciones médicas o quirúrgicas postoperatorias (n = 7) y rechazo y/o falta de recursos (n = 4). En 28 pacientes estadio II se indicó QT postoperatoria debido a un CEA preoperatorio elevado (n = 9), T4 (n = 9) o la presencia de un componente mucinoso y/o permeación vascular o perineural destacado (n = 10).

Al comparar los pacientes en estadio II (n = 168), no hubo diferencias significativas entre el grupo QT y el grupo no-QT en cuanto al género (mujeres: 13/28 vs 81/140; $p = 0,26$), las condiciones co-mórbidas (sí: 15/28 vs 62/140; $p = 0,37$), el hematocrito preoperatorio promedio (32,82 vs 33,45; $p = 0,67$), el CEA preoperatorio promedio (14,3 vs 7,94; $p = 0,14$), la localización del tumor (colon derecho: 17/28 vs 84/140; $p = 0,94$), la estadía hospitalaria promedio (9,4 vs 11,3 días; $p = 0,37$), el grado de diferenciación tumoral (indiferenciados: 5/28 vs 16/140; $p = 0,35$) y el promedio de linfonodos examinados (16,57 vs 17,27; $p = 0,73$). En este estadio II, el grupo de pacientes sometidos a QT es más joven, tiene un mejor estado nutricional preoperatorio, el promedio del tamaño tumoral es superior y hay un mayor porcentaje de tumores perforados comparado con el grupo control (Tabla 1).

Al comparar los grupos de pacientes en estadio III (n = 102), podemos apreciar que no hubo diferencias significativas entre el grupo QT y el grupo control en cuanto a la distribución por género (mujeres: 43/64 vs 27/38; $p = 0,68$), la presencia de enfermedades asociadas (sí: 35/64 vs 21/38; $p = 0,95$), el valor promedio del hematocrito preoperatorio (32,2% vs 31,2%; $p = 0,42$), el CEA preoperatorio (18,36 vs 17,85; $p = 0,95$), la localización del tumor (colon derecho: 31/64 vs 25/38; $p = 0,089$), el tamaño tumoral promedio ($p = 0,70$), el porcentaje de tumores T4 (11/64 vs 5/38; $p = 0,59$) y el promedio de linfonodos metastásicos (3,95 vs 2,86; $p = 0,22$). Sin embargo, el grupo de pacientes QT es más joven y tiene mejor estado nutricional preoperatorio. El grupo no-QT requirió una estadía hospitalaria más prolongada, concentra un mayor porcentaje de tumores indiferenciados y el estudio histopatológico analizó en promedio un número inferior de linfonodos comparado con el grupo QT (aunque el promedio es superior a 12 ganglios por pacientes) (Tabla 1).

El seguimiento promedio de la serie fue 67 meses (extremos 2-192), durante el cual recidivan 29 pacientes y fallecen 23. Al comparar la supervivencia global de la serie no hubo diferencias entre el grupo QT y el grupo control ($p = 0,9$). En el seguimiento por estadio, recidivan y fallecen por cáncer 2/28 pacientes del grupo QT y 5/140 del grupo control en estadio II ($p = 0,39$). En el análisis

Tabla 1
COMPARACIÓN ENTRE LOS GRUPOS QT Y NO-QT POR ESTADIO

Variable	Estadio II		p	Estadio III		p
	QT n = 28	No-QT n = 140		QT n = 64	No-QT n = 38	
Edad (años) promedio	58,53	68,42	0,0002	64,25	73,13	0,0006
Albúmina preop. (g/dl)	5,10	3,88	0,03	3,92	3,62	0,0092
Días hospitalización promedio	9,4	11,3	0,37	9,25	11,66	0,02
Tamaño tumoral promedio (cm)	7,84	6,50	0,01	6,46	6,25	0,70
	(10/20)	(18/148)		(11/64)	(5/38)	
% tumores T4	50	12,2	< 0,0001	17,1	13,1	0,59
	(5/28)	(6/140)		(6/64)	(9/38)	
% tumores indiferenciados	17,8	11,4	0,35	9,4	23,7	0,049
Promedio de ganglios examinados	16,57	17,27	0,73	17,82	12,57	0,004

univariado de los pacientes en estadio II, ninguna variable alcanza significación estadística en cuanto a la sobrevida, aunque el número promedio de ganglios examinados en la pieza quirúrgica muestra una tendencia (12 o más ganglios *versus* 11 o menos: Razón de disparidad (RD) = 4,21; Intervalo de confianza (IC) = 0,81-21,7; $p = 0,08$). Al introducir estas variables en el modelo de Cox, no hubo diferencias en la sobrevida del grupo QT comparado con el grupo control en los pacientes en estadio II ($p = 0,91$). Sin embargo, los tumores de colon izquierdo muestran una menor sobrevida que los tumores de colon derecho (RD = 20,53; IC95% = 1,45-288; $p = 0,025$) y las mujeres presentan un mejor pronóstico que los hombres (RD = 16,67; IC95% = 1,36-238; $p = 0,038$).

En el grupo de pacientes en estadio III recidivan 9/64 (14%) pacientes QT *versus* 13/38 (34%) del grupo no-QT ($p = 0,017$) y fallecen 6 (9,4%) y 10 (26,3%) pacientes, respectivamente ($p = 0,07$) (Figura 1).

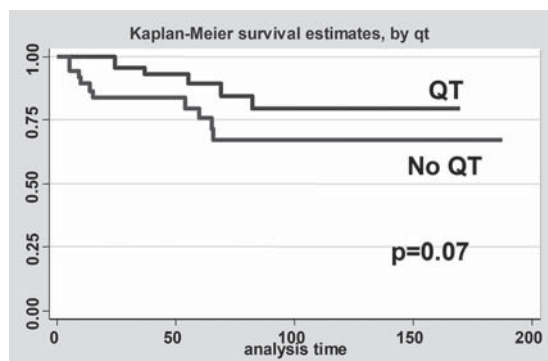


Figura 1. Sobrevida estadios III según QT.

En el análisis univariado de los pacientes en estadio III, la única variable que alcanza significación estadística en cuanto a la sobrevida de los pacientes es el número de linfonodos metastásicos (1 a 3 ganglios positivos *versus* 4 o más: RD = 6,41; IC95% = 2,30-17,82; $p < 0,0001$) (Tabla 2).

Al introducir estas variables en el modelo de regresión de Cox se aprecia que el número de ganglios metastásicos > 3 (RD = 4,85; IC95% 1,48-15,90; $p = 0,009$) y la quimioterapia adyuvante (RD = 5,37; IC95% = 1,50-19,22; $p = 0,01$) mantienen una significación estadística como variables independientes con un claro impacto en la sobrevida.

DISCUSIÓN

En esta serie se confirma que los pacientes que reciben QT postoperatoria son más jóvenes, tienen un mejor estado nutricional, la estadía hospitalaria es más corta y probablemente tienen enfermedades asociadas menos graves que los pacientes del grupo control. Las razones de esta situación son fáciles de entender y en la mayoría de las series prospectivas publicadas hubo límites variables de edad para acceder a la QT postoperatoria y muchos pacientes, en definitiva, no la reciben por las condiciones co-mórbidas¹⁻⁴. Aunque algunos estudios retrospectivos han demostrado que la toxicidad asociada a la QT adyuvante es similar en los mayores de 75 años comparados con los más jóvenes¹⁴, se trata de series con un número pequeño de pacientes mayores muy seleccionados que no representan la inmensa mayoría de los pacientes ancianos. Estudios de población, por el contrario, (n = 5.330, estadio III, USA) confirman que la edad y las condiciones co-mórbidas son una barrera al

Tabla 2
ANÁLISIS UNIVARIADO SEGÚN SOBREVIDA EN ESTADIO III

Variable*	RD	IC 95%	p
Edad (> 65 años)	1,58	0,50 – 4,96	0,429
Género (hombres)	1,11	0,38 – 3,22	0,838
CEA preoperatorio (> 5 ng/ml)	1,13	0,36 – 3,59	0,825
Localización (colon izquierdo)	2,22	0,77 – 6,66	0,143
Grado de diferenciación (indiferenciados)	1,46	0,47 – 4,58	0,667
Tamaño tumoral (> 5 cm)	0,99	0,84 – 1,19	0,975
Compromiso transmural T4	0,89	0,20 – 3,94	0,882
Nº linfonodos examinados < 12	2,04	0,70 – 5,88	0,189
Ganglios metastásicos 4 o más	6,41	2,30 – 17,892	< 0,0001
QT adyuvante (no QT)	2,41	0,87 – 6,65	0,07

*Se considera la variable teórica de peor pronóstico.

acceso a la QT adyuvante en cáncer de colon¹⁵. Por otro lado, se acepta que en este subgrupo de pacientes también es posible lograr un beneficio tangible en cuanto a la supervivencia a largo plazo. La postergación del inicio de la QT adyuvante, más común entre los pacientes ancianos, tendría asimismo un impacto negativo en la supervivencia de estos pacientes¹⁶.

Aparte de las diferencias clínicas de los pacientes entre el grupo tratado y el grupo control dentro de un mismo estadio, algunas características histopatológicas relevantes no son similares, lo que podría incidir en la supervivencia global. Como la indicación de QT adyuvante es posterior al informe histopatológico de pieza operatoria, no es extraño que en el grupo QT del estadio II haya un mayor porcentaje de pacientes con tumores T4. En cambio, las diferencias en los pacientes estadio III (mayor porcentaje de tumores indiferenciados y menor promedio de ganglios examinados en el grupo control) se explica por la selección de los pacientes debido a la edad, las enfermedades asociadas y la morbilidad postoperatoria. Estas diferencias son apreciables también en estudios con un diseño prospectivo y randomizado, puesto que la selección se basa fundamentalmente en el estadio TNM del paciente que no incorpora estos factores de reconocida menor potencia pronóstica.

El 37% de los pacientes en estadio III en esta serie no recibieron QT adyuvante, en la mayoría de los casos debido a la edad y/o enfermedades asociadas, lo cual está de acuerdo con la experiencia publicada^{1-4,14,15}. Es llamativo que, a pesar de no existir una protección financiera para la QT en cáncer de colon esta no fue, salvo en dos casos, una barrera insalvable para nuestros pacientes institucionales, situación que se explica por los bajos

costos relativos de la QT de primera línea usada en esta experiencia. La indicación de QT postoperatoria en pacientes en estadio II fue discrecional en un grupo reducido de pacientes con factores adversos como la perforación o el CEA preoperatorio elevado, factores pronósticos aceptados como de menor relevancia que el estadio en el cáncer de colon¹⁷.

La indicación de QT adyuvante en los pacientes estadio II es hasta fecha muy debatida. La mayoría de los estudios iniciales no mostraron un beneficio claro en la supervivencia libre de enfermedad para los pacientes tratados con QT *versus* la cirugía exclusiva⁴⁻⁹. El INTERGROUP-0035, que randomizó los pacientes estadio II a seguimiento *versus* terapia adyuvante con FU más levamisol, encontró que la supervivencia a 7 años fue 72% en ambos grupos¹⁸. El INT-0089 mostró que la supervivencia global a 5 años de pacientes estadio II de alto riesgo (T4, perforación, obstrucción) fue similar en los 4 grupos tratados con diferentes regímenes basados en FU (entre 75% y 77%)⁶. La supervivencia a 4 años de los pacientes estadio II tratados con FU/LV fue 81,3% comparado con el 85,1% de supervivencia al adicionar oxaliplatino al FU/LV (MOSAIC)¹⁹.

El estudio IMPACT comparó en forma prospectiva y al azar un grupo control (sólo cirugía) con un grupo tratado con FU/LV con un seguimiento promedio entre 5,75 años, sin encontrar un beneficio en la supervivencia global en los pacientes estadio II²⁰. Sin embargo, un análisis del pool de pacientes en estadio II de 4 ensayos del NSABP, en los cuales se comparan diferentes esquemas de QT adyuvante, demostró una mejoría significativa tanto en la supervivencia global como en la supervivencia libre de enfermedad en los pacientes en estadio II²¹. Gill y colaboradores en un análisis de una base de datos de 1.440 pacientes en estadio II randomizados

a cirugía exclusiva versus cirugía más QT adyuvante (FU/LV o FU/levamisol) muestra un beneficio marginal en la sobrevida global¹¹. En un reciente meta-análisis que incluye 4.187 pacientes en estadio II tratados con QT adyuvante la reducción de la mortalidad fue 13%, lo que no alcanza significación estadística (RD = 0,87; 95% IC: 0,75-1,01; p = 0,07)²². Morris en un estudio de 812 pacientes de Australia Occidental muestra que la QT recibida en el 18% de los casos se asocia con una mejoría de la sobrevida en el límite de la significación estadística (RD = 0,62; 95% IC: 0,39-0,98; p = 0,043)²³. En el pequeño grupo de pacientes en estadio II con factores pronósticos adversos tratados en nuestra serie no hubo diferencias en la sobrevida global ni en la recidiva. Aunque el beneficio teórico puede ser marginal, la indicación discrecional de QT adyuvante en este estadio está muy condicionada por la facilidad del acceso y la buena tolerancia observada a este esquema de primera línea. El mejor pronóstico relativo de los pacientes en estadio II intervenidos por un tumor en el colon derecho y el mayor beneficio observado en las mujeres puede deberse al tamaño de la muestra, aunque otros estudios han sugerido esta asociación^{10,23}.

A pesar de las limitaciones que tiene un estudio de esta naturaleza, los pacientes en estadio III se vieron beneficiados con la QT adyuvante, mejorando la sobrevida global de 67,5% con cirugía exclusiva a 80% en el grupo QT. En el análisis multivariado la QT adyuvante aparece como un factor pronóstico independiente (p = 0,01), aunque de menor potencia que el número de linfonodos comprometidos (p = 0,009), que es el factor pronóstico más relevante en cáncer de colon reseca-do con intención curativo^{12,24}. Esto es concordante con los estudios de población señalados, así como de series clínicas provenientes de una institución^{4-9,13,16,18,19,21,25}. Se acepta que un esquema con FU modulado por LV reduce el riesgo de morir por cáncer de colon de los pacientes en estadio III en un 35%²⁻⁴. El beneficio en términos de la sobrevida global fluctúa entre 9 y 16%, dependiendo del estado de los linfonodos¹¹. El incremento en la sobrevida es particularmente destacado en los pacientes con más de 4 ganglios afectados (estadio IIIC, TNM 2002) que reciben una terapia adyuvante^{4,11}. Actualmente están en desarrollo múltiples ensayos clínicos con nuevas drogas y terapias biológicas que inicialmente muestran una mejoría discreta de la sobrevida de los pacientes tratados con terapias adyuvantes en cáncer de colon, aunque los costos de estos esquemas son muy elevados²⁶.

REFERENCIAS

1. Wolmark N, Fisher B, Rockette H, Redmond C, Wickerham DL, Fisher ER, et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from NSABP protocol C-01. J Natl Cancer Inst 1988; 80: 30-36.
2. Macdonald JS. Adjuvant therapy for colon cancer. CA Cancer J Clin 1999; 49: 202-219.
3. Harlak A, Soran A. Trustworthy alteration and improvement in adjuvant treatment of colon cancer. Med Sci Monit 2007; 12: RA46-52.
4. Benson AB III. New approaches to the adjuvant therapy of colon cancer. Oncologist 2006; 11: 973-980.
5. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. N Engl J Med 1990; 322: 352-358.
6. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ. Fluorouracil (FU), leucovorin (LV) and levamisole (LEV) adjuvant therapy for colon cancer: five-year final report of INT-0089. Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17: 256. Abstract 982.
7. Poplin EA, Benedetti JK, Estes NC, Haller DG, Mayer RJ, Goldberg RM, et al. Phase III Southwest Oncology Group 9415/Intergroup 0153 randomized trial of fluorouracil, leucovorin and levamisole versus fluorouracil continuous infusion and levamisole for adjuvant treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer. J Clin Oncol 2005; 23: 1818-1825.
8. Chau I, Norman AR, Cunningham D, Tait D, Ross PJ, Iveson T, et al. A randomized comparison between 6 months bolus fluorouracil/leucovorin and 12 months protracted venous infusion fluorouracil as adjuvant treatment in colorectal cancer. Ann Oncol 2005; 16: 549-557.
9. Wolmark N, Bryant J, Smith R, Grem J, Allegra C, Hyams D, et al. Adjuvant 5- fluorouracil and leucovorin with or without interferon alfa-2a in colon carcinoma: NSABP protocol C-05. J Natl Cancer Inst 1998; 90: 1810-1816.
10. Elsaleh H, Joseph D, Grieco F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumor site and sex with survival benefits from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. Lancet 2000; 355: 1745-1750.
11. Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, Thomé SD, Alberts SR, Haller DG, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: Who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004; 22: 1797-1806.
12. Greene FL, Page DL, Fleming ID. AJCC Cancer Staging Manual. 6th Edition. New York, NY: Springer-Verlag; 2002.
13. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 1982; 5: 649-655.

14. Jensen SA, Vilmar A, Sorensen JB. Adjuvant chemotherapy in elderly patients (> or = 75 yr) completely resected for colon cancer stage III compared to younger patients: toxicity and prognosis. *Med Oncol* 2006; 23: 521-531.
15. Gross CP, McAvay GJ, Guo Z, Tinetti ME. The impact of chronic illnesses on the use and effectiveness of adjuvant chemotherapy for colon cancer. *Cancer* 2007; 109: 2410-2419.
16. Hershman D, Hall MJ, Wang X, Jacobson JS, McBride R, Grann VR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. *Cancer* 2006; 107: 2581-2588.
17. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Barrera A, Melo C, Soto D. CEA preoperatorio como factor pronóstico independiente en cáncer de colon y recto. *Rev Méd Chile* 2004; 132: 691-700.
18. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995; 122: 321-326.
19. De Gramont A, Boni C, Mounedji-Boudiaf L. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23: 3501a.
20. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer B2 Trials Investigators (IMPACT B2). Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in B2 colon cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1356-1363.
21. Mamounas E, Wieand S, Wolmark N, Bear HD, Atkins JN, Song K, et al. Comparative efficacy of adjuvant chemotherapy in patients Dukes' B versus Dukes' C colon cancer: results from four NSABP adjuvant studies (C-01, C-02, C-03, and C-04). *J Clin Oncol* 1999; 17: 1349-1355.
22. Figueredo A, Charette ML, Maroun J, Brouwers MC, Zuraw L. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3395-3407.
23. Morris M, Platell C, McCaul K, Millward M, van Hazel G, Bayliss E, et al. Survival rates for stage II colon cancer patients treated with or without chemotherapy in a population-based setting. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22: 887-895.
24. Bannura G, Cumsille MA, Contreras J, Melo C, Barrera A, Reinero M, y cols. Factores pronósticos del cáncer colorrectal: análisis multivariado de 224 pacientes. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 237-246.
25. Arkenau HT, Bermann A, Rettig K, Strohmeyer G, Porschen R. 5-Fluorouracil plus leucovorin is an effective adjuvant chemotherapy in curatively resected stage III colon cancer: long-term follow up results of the adjCCA-01 trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 395-399.
26. Pandor A, Eggington S, Paisley S, Tappenden P, Sutcliffe P. The clinical and cost-effectiveness of oxaliplatin and capecitabine for the adjuvant treatment of colon cancer: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2006; 10: iii-iv,xi-xiv,1-185.