

# 术后辅助化疗总延迟对合并高危因素Ⅱ期或Ⅲ期结直肠癌生存的影响

吴勇金<sup>1</sup>, 薛天慧<sup>2</sup>, 颜兵<sup>2\*</sup>

1. 三亚中心医院(海南省第三人民医院) 普通外科二病区, 海南 三亚 572000

2. 解放军总医院海南医院 肿瘤科, 海南 三亚 572000

**【摘要】** 目的 探讨术后辅助化疗总延迟(TDAC)对结直肠癌(CRC)患者3年无病生存(DFS)的影响。方法 回顾性收集解放军总医院海南医院2012年12月至2020年12月经手术根治后合并高危因素的Ⅱ期或Ⅲ期结直肠癌且术后至少接受3个月辅助化疗的患者111例,计算TDAC并分析其对DFS的预测价值。将患者分为TDAC低组或TDAC高组,计算两组不同临床参数的差异并分析两组DFS的不同,通过Cox比例风险模型计算影响DFS的危险因素。结果 以30.50 d为界,TDAC对患者DFS具有预测价值(曲线下面积为0.64,  $P=0.02$ ),其敏感性为41.30%,特异性为86.20%。两组患者性别、组织学分化程度、是否存在黏液成分等参数差异均有统计学意义(均 $P=0.05$ )。TDAC低组患者DFS明显优于TDAC高组(Log rank=8.91,  $P<0.01$ )。TDAC是影响DFS的独立危险因素之一( $HR=2.12$ , 95%CI: 1.17~3.86,  $P=0.01$ )。结论 TDAC是辅助判断合并高危因素的Ⅱ期或Ⅲ期CRC患者预后的指标之一;TDAC-低组患者DFS优于TDAC-高组且其是患者预后的独立危险因素之一。

**【关键词】** 结直肠癌; 辅助化疗; 延迟; 无病生存期

## The impact of post-operation total delay of adjuvant chemotherapy to survival in high risk stage II or stage III colorectal cancer

Wu Yongjin<sup>1</sup>, Xue Tianhui<sup>2</sup>, Yan Bing<sup>2\*</sup>

1. Department of General Surgery Unit 2, Sanya Central Hospital (Hainan Third People's Hospital), Sanya 572000, Hainan, China

2. Department of Oncology, Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital, Sanya 572000, Hainan, China

\*Corresponding author: Yan Bing, E-mail: y\_bing41@163.com

**【Abstract】 Objective** To explore the value of post-operation total delay of adjuvant chemotherapy (TDAC) in predicting the 3 years disease free survival (DFS) in colorectal cancer (CRC). **Method** 111 patients after radical surgery (staged II accompanied with high risk factor or staged III) and received at least 3 months adjuvant chemotherapy were retrospectively collected between December 2012 to December 2020 in Hainan Hospital of Chinese PLA General Hospital. The value of TDAC in predicting DFS was tested and patients were divided into TDAC-low or -high subgroups. The differences of the clinical features as well as DFS in these subgroups were examined. A Cox proportional hazard model was used to test the risk factors for survival. **Result** Taken 30.50 days as the cut-off point, TDAC was significant in predicting the DFS (area under the curve: 0.64,  $P=0.02$ ) with a sensitivity at 41.30% and a specificity at 86.20%. Gender, histopathological differentiation, with or without mucinous element were significant different in TDAC-low or -high subgroups (all  $P=0.05$ ). Patients in TDAC-low group would have significant better DFS than the high ones (Log rank=8.91,  $P<0.01$ ). TDAC was one of an independent risk factors for DFS ( $HR=2.12$ , 95%CI: 1.17~3.86,  $P=0.01$ ). **Conclusion** TDAC was a useful predictor for CRC patients accompanied with high risk factor in stage II or stage III; patients with a relative low TDAC would have a superior survival than the high ones and TDAC was one of an independent risk factor for prognosis.

**【Key words】** Colorectal cancer; Adjuvant chemotherapy; Delay; Disease free survival

基金项目: 三亚市医疗卫生科技创新项目(2018YW06)

\* 通信作者: 颜兵, E-mail: y\_bing41@163.com

在世界范围内,结直肠癌(colorectal cancer, CRC)仍然是具有高发病率和死亡率的恶性肿瘤之一<sup>[1-2]</sup>。术后辅助化疗(adjuvant chemotherapy, AC)是提高中晚期CRC患者生存的重要手段<sup>[3]</sup>。临床上,对于合并高危因素的Ⅱ期或Ⅲ期结直肠癌患者,术后进行半年包括奥沙利铂+卡培他滨(XELOX)、奥沙利铂+亚叶酸钙+5-氟尿嘧啶(FOLOFX)及其改良方案(mFOLFOX)的辅助化疗是标准治疗策略<sup>[4-5]</sup>。然而这种治疗存在一定的争议,近年来不少临床试验表明术后3个月时长的辅助化疗对部分CRC患者也可能适用,缩短辅助化疗时长不仅不会影响患者生存期,还可以在在一定程度上减少化疗药物引起的生活质量下降<sup>[6-8]</sup>。

事实上除了辅助化疗时长可能对患者生存存在影响外,延迟辅助化疗也被发现是影响患者生存的重要因素之一。所谓延迟辅助化疗(delay of adjuvant chemotherapy, DAC),既往通常是指对于接受术后辅助治疗的患者,从手术后第1天到第1个周期辅助化疗开始的时间间隔。这种延迟对患者生存的影响已经在胃癌、结直肠癌等多种实体瘤中被证实<sup>[9-14]</sup>。然而值得注意的是,在临床上还存在另外一类重要的治疗延迟,即在辅助治疗过程中因为主客观因素的影响如化疗药物的毒性造成的治疗延迟,在既往的临床试验中,XELOX、FOLFOX方案3个月辅助治疗组3级或4级的毒副作用发生率分别为37.6%、24.2%;而6个月辅助治疗组这些毒副作用发生率分别增加至56.9%、36.9%<sup>[15]</sup>。在真实世界中,这种由于包括毒副作用等原因造成治疗的延迟是否对患者生存存在影响尚需进一步研究。

基于此背景,本研究拟分析不论何种原因造成的术后辅助化疗总延迟(total delay of adjuvant chemotherapy, TDAC)对合并高危因素的Ⅱ期或Ⅲ期CRC患者生存的影响。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取2012年12月至2020年12月经手术根治后分期为Ⅱ期或Ⅲ期的结直肠癌患者(根据AJCC第7版)111例。患者纳入标准同课题组既往研究<sup>[16]</sup>:确诊年龄 $\geq 18$ 岁;病理为腺癌。患者排除标准为以下任意一项:术前接受任何方案新辅助治疗;术后开始辅助化疗时间 $\geq 8$ 周;术后辅助化疗总时长 $< 3$ 个月;病理分期

为Ⅱ期但无任何高危因素;术后失访或未失访但至随访截止时间无事件(仅对随访总时长 $< 36$ 个月患者)。高危因素按既往文献包括以下任意一项:T<sub>4</sub>期、术前肠梗阻、病理为低分化、清扫淋巴结总数 $< 12$ 枚、脉管癌栓或神经侵犯<sup>[17]</sup>。本研究经解放军总医院海南医院伦理委员会批准(批准号:301HNFYLL15)。

1.2 计算DAC、TDAC 按临床常规接受XELOX方案或单药卡培他滨方案治疗的患者,治疗间隔时间规定为21d;而接受FOLFOX方案(包括mFOLFOX)治疗的患者,治疗间隔时间规定为14d。DAC的计算方法参照既往研究,从患者手术后第1天到第1个周期辅助化疗开始的时间;而TDAC的计算方法为患者从辅助化疗第1天开始至完成最后1个周期完整辅助化疗后的实际天数减去理论天数<sup>[16]</sup>。

1.3 患者随访和无病生存(disease free survival, DFS)期的定义 患者随访方案同课题组之前报道<sup>[16,18]</sup>,既往研究认为对于开展辅助治疗研究的肠癌患者,DFS也是一个可选的主要研究终点<sup>[19]</sup>。在本研究中,DFS定义为自患者术后开始至任意位置的复发、转移或死亡,末次随访时间2021年3月。

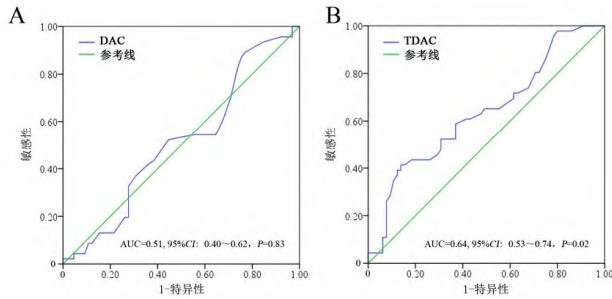
1.4 统计学分析 所有数据均采用SPSS 20.0进行分析,DAC、TDAC对DFS预测价值采用受试者操作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC曲线)进行,根据约登指数将患者分为TDAC-低组或高组。分析不同临床参数在两组中的分布差异,并采用Kaplan-Meier法分析两组DFS不同,组间差异采用Log rank法。最后采用Cox比例风险模型计算影响患者预后的危险因素,双侧 $P < 0.05$ 差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 患者人口学特征 经纳入排除标准后共纳入患者111例,其中Ⅱ期患者16例(9例存在1个危险因素、1例存在2个危险因素、5例存在3个危险因素、1例存在4个危险因素),Ⅲ期患者95例(46例无危险因素、26例存在1个危险因素、18例存在2个危险因素、5例存在3个危险因素)。男性67例,女性44例,平均年龄53.56岁(范围24~80岁),平均随访时间48.32个月(范围3~117个月),平均DAC为31.80d(范围:17~52d),平均TDAC为21.81d(范围:0~117d)。在随访期内,

4例Ⅱ期、42例Ⅲ期患者发生事件,患者3年总DFS率为58.56%。

**2.2 DAC、TDAC对DFS的预测效能** 根据ROC曲线结果,DAC对患者DFS无预测价值(图1A);但对于TDAC,以30.50 d为界,将患者分为TDAC低组(<30.50 d)或TDAC高组(≥30.50 d),发现其对患者DFS具有预测价值,曲线下面积为0.64( $P=0.02$ ),敏感性为41.30%,特异性为86.20%(图1B)。



**图1** DAC(A)、TDAC(B)对CRC患者DFS预测的ROC曲线

注: DAC, 术后辅助化疗; TDAC, 术后辅助化疗总延迟; CRC, 结直肠癌; DFS, 无病生存期; AUC, 曲线下面积。

**2.3 不同临床参数在TDAC亚组中的差异** 不同性别( $P=0.04$ )、组织学分化程度( $P=0.01$ )、是否存在黏液成分( $P=0.01$ )等参数在TDAC低组或高组中分布差异有统计学意义。TDAC低组患者更常见于男性和合并低分化、无黏液成分(表1)。

**2.4 不同TDAC亚组DFS差异** 通过Kaplan-Meier分析显示不同TDAC亚组患者DFS差异有统计学意义,其中TDAC低组患者DFS明显优于TDAC高组患者( $\text{Log rank}=8.91, P<0.01$ )(图2)。

**2.5 单因素或多因素分析** Cox分析影响患者DFS的危险因素 单因素Cox分析显示,是否存在癌结节及TDAC是患者DFS的危险因素;将二者纳入多因素Cox分析,结果显示存在癌结节( $HR=0.45, 95\%CI: 0.24\sim 0.83, P=0.01$ )和TDAC( $HR=2.12, 95\%CI: 1.17\sim 3.86, P=0.01$ )均是患者DFS的独立危险因素(表2)。

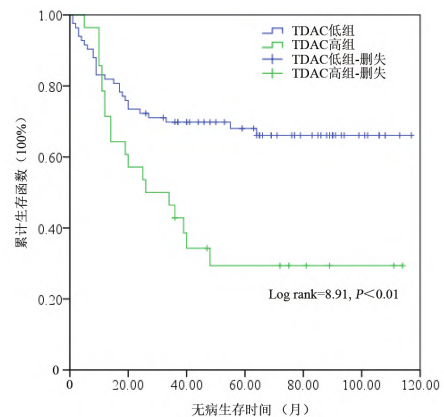
### 3 讨论

本研究结果表明,TDAC是辅助判断合并高危因素的Ⅱ期或Ⅲ期结直肠癌患者预后的指标之一。TDAC对判断DFS具有较高的特异性,但其敏感性较低。TDAC低组患者DFS明显优于TDAC

**表1** TDAC低组高组不同临床参数比较(例)

项目	例数	TDAC低组	TDAC高组	$\chi^2$ 值	P值
年龄				1.69	0.25
<60岁	72	51	21		
≥60岁	39	32	7		
性别				4.80	0.04
女性	44	28	16		
男性	67	55	12		
肿瘤位置				0.30	0.64
右侧	35	25	10		
左侧	76	58	18		
肿瘤形态				4.64	0.18 <sup>#</sup>
溃疡型	55	45	10		
隆起型	21	13	8		
混合型	7	4	3		
不详	28	21	7		
组织学分化程度				6.70	0.01
高中分化	88	61	27		
低分化	23	22	1		
黏液成分				8.93	0.01
存在	22	11	11		
不存在	89	72	17		
癌结节				1.07	0.43
存在	24	16	8		
不存在	87	67	20		
危险因素				1.93	0.19
存在	64	51	13		
不存在	47	32	13		
合并T分期				0.55	0.61
T <sub>1</sub> 期+T <sub>2</sub> 期+T <sub>3</sub> 期	85	65	20		
T <sub>4</sub> 期	26	18	8		
合并N分期				0.01	1.00
N <sub>0</sub> 期	16	12	4		
N <sub>1</sub> +N <sub>2</sub> 期	95	71	24		
TNM分期				0.01	1.00
Ⅱ期	16	12	4		
Ⅲ期	95	71	24		

注:<sup>#</sup>Fisher确切概率法。



**图2** 不同TDAC亚组患者的DFS差异

注: TDAC, 术后辅助化疗总延迟; DFS, 无病生存期。

表2 单因素和多因素 Cox 分析影响 DFS 的危险因素

项目	单因素			多因素		
	P 值	HR	95%CI	P 值	HR	95%CI
年龄						
<60 岁	1					
≥60 岁	0.44	1.26	0.70~2.29			
性别						
女性	1					
男性	0.22	1.44	0.80~2.57			
肿瘤位置						
右侧	1					
左侧	0.62	0.85	0.46~1.58			
病理分化						
高中分化	1					
低分化	0.19	1.77	0.75~4.18			
黏液成分						
存在	1					
不存在	0.07	0.55	0.29~1.04			
癌结节						
存在	1			1		
不存在	<0.01	0.40	0.22~0.73	0.01	0.45	0.24~0.83
危险因素						
存在	1					
不存在	0.27	0.72	0.40~1.28			
合并 T 分期						
T <sub>1</sub> 期+T <sub>2</sub> 期+T <sub>3</sub> 期	1					
T <sub>4</sub> 期	0.95	1.02	0.52~2.02			
合并 N 分期						
N <sub>0</sub> 期	1					
N <sub>1</sub> 期+N <sub>2</sub> 期	0.22	1.91	0.68~5.32			
TNM 分期						
II 期	1					
III 期	0.22	1.91	0.68~5.32			
TADC 亚组						
低组	1			1		
高组	<0.01	2.38	1.32~4.30	0.01	2.12	1.17~3.86

高组,且该指标是患者预后的独立危险因素之一。

既往研究表明,TDAC 对患者预后存在影响,但既往研究多集中于 DAC。比如 Chavez-MacGregor 等<sup>[20]</sup>通过纳入 24 843 例乳腺癌患者,将患者根据 DAC 分为 ≤30 d、31~60 d、61~90 d 和 ≥91 d 4 个亚组,发现 TAC ≥91 d 和患者明显下降的总生存(overall survival, OS)相关,此外三阴性乳腺癌患者如果存在 DAC,其预后明显更差。与此相似, Morante 等<sup>[21]</sup>将 687 例经手术治疗的三阴性乳腺癌患者根据上述研究分为 4 个亚组,结果发现,相比 ≤30 d 组,后三组患者 DFS 率明显下降、死亡率明显增加。在胃肠道肿瘤中, Lu 等<sup>[22]</sup>通过一项纳

入 6017 例胃癌患者的荟萃分析,发现 DAC ≥4 周和患者明显更差的 DFS 和 OS 相关;Chen 等<sup>[23]</sup>纳入 1520 例经手术治疗的 II 期和 III 期胃癌患者,同样发现 DAC ≥60 d 的患者的 DFS 和 OS 更差,且此类患者的 DFS 和 OS 与未经化疗的患者类似;另外,他们还发现自费、低收入和严重术后并发症等和 DAC 相关<sup>[23]</sup>。在 CRC 中,既往对 DAC 的定义存在 ≥3 个月<sup>[24]</sup>、≥60 d<sup>[25]</sup>等差异,但目前一般以 8 周为界,大量研究显示, DAC ≥8 周的患者其预后明显变差<sup>[11,26-27]</sup>。而对导致 CRC 患者 DAC 的原因,冉建朝等<sup>[28]</sup>发现初诊年龄、KPS 评分是导致患者 DAC 的可能原因且 TAC 是患者预后的独立预

测因素;另外,董帅军等<sup>[29]</sup>研究发现腹腔镜手术、造口术、淋巴转移情况、吻合口漏和术前血清白蛋白水平是DAC的独立影响因素。除此之外,Zhu等<sup>[30]</sup>还发现低收入、术后并发症、焦虑等因素也对发生DAC存在一定影响。尽管本研究未纳入DAC $\geq 8$ 周的患者,但值得注意的是,导致患者发生DAC的潜在因素也可能会导致TDAC,且其预后也可能更差,但目前尚缺乏相关研究。除上述因素外,在辅助化疗过程中药物引起的毒副作用也是导致患者发生TDAC的重要原因。例如,在IDEA研究中<sup>[15]</sup>,接受FOLFOX或XELOX方案治疗3个月的患者,其发生3~4级毒副作用的风险分别为37.6%和24.2%,而接受这些方案治疗6个月的患者,相应的毒副作用风险分别增至56.9%和36.9%。在临床上,这些毒副作用(特别是4级)往往也可导致TDAC的发生。

既往研究认为,术后辅助治疗能在手术基础上进一步杀灭残存的或游离的微小病灶,从而延长患者生存时间。近年来研究表明,CRC的转移是非常早期的事件<sup>[31]</sup>,因此,及时、完整行辅助化疗对改善合并高危因素的II期或III期患者至关重要。本研究显示TDAC对患者DFS存在重要影响,TDAC高组患者DFS明显更差,结合既往IDEA研究中的不同治疗方案、不同治疗时长相应的毒副作用<sup>[15]</sup>,我们提出对无DAC的患者行术后辅助化疗,应该在化疗开始前综合评估患者KPS评分、术后并发症及可能的治疗毒副作用等因素后制定合理的治疗方案和治疗时长,避免TDAC的发生而影响患者预后。有意思的是,目前已有研究显示单药卡培他滨辅助化疗可以明显降低患者3~4级毒副作用发生率<sup>[32]</sup>;在此基础上另外有研究进一步结合患者高龄探讨低剂量卡培他滨单药辅助化疗的价值<sup>[33]</sup>,这些研究结果对未来临床可能具有较高的指导意义。

本研究也存在一定不足:第一,纳入患者数量偏少,特别是合并高危因素的II期患者偏少,可能存在一些混杂因素导致研究结论存在偏倚;第二,随访时间较短,目前尚不能判断TDAC是否对OS也存在影响。

总之,本研究显示TDAC是辅助判断合并高危因素的II期或III期CRC患者预后的指标之一,未来值得进一步扩大样本量和延长随访时间证实研究结论。

#### 参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J]. *Chin Med J*, 2022, 135(5): 584-590.
- [3] MARKOWITZ SD, BERTAGNOLLI MM. Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(25): 2449-2460.
- [4] PECTASIDES D, KARAVASILIS V, PAPAXOINIS 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 [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15:384.
- [5] KUEBLER JP, WIEAND HS, O'CONNELL MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07 [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(16): 2198-2204.
- [6] IVESON T, BOYD KA, KERR RS, et al. 3-month versus 6-month adjuvant chemotherapy for patients with high-risk stage II and III colorectal cancer: 3-year follow-up of the SCOT non-inferiority RCT [J]. *Health Technol Assess*, 2019, 23(64): 1-88.
- [7] SOUGLAKOS J, BOUKOVINAS I, KAKOLYRIS S, et al. Three- versus six-month adjuvant FOLFOX or CAPOX for high-risk stage II and stage III colon cancer patients: the efficacy results of Hellenic Oncology Research Group (HORG) participation to the International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy (IDEA) project [J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1304-1310.
- [8] ANDRÉ T, MEYERHARDT J, IVESON T, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials [J]. *Lancet Oncol*, 2020, 21(12): 1620-1629.
- [9] LU H, ZHAO B, ZHANG J, et al. Does delayed initiation of adjuvant chemotherapy following the curative resection affect the survival outcome of gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(6): 1103-1110.
- [10] MORANTE Z, RUIZ R, ARAUJO JM, et al. Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcome of triple negative breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(3): 239-246.e234.
- [11] SALAZAR MC, ROSEN JE, WANG Z, et al. Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer

- surgery[J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(5): 610-619.
- [12] KIM YW, CHOI EH, KIM BR, et al. The impact of delayed commencement of adjuvant chemotherapy (eight or more weeks) on survival in stage II and III colon cancer: a national population-based cohort study [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(45): 80061-80072.
- [13] VAN DER GEEST LG, PORTIELJE JE, WOUTERS MW, et al. Complicated postoperative recovery increases omission, delay and discontinuation of adjuvant chemotherapy in patients with Stage III colon cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(10): e582-591.
- [14] KIM IY, KIM BR, KIM YW. Factors affecting use and delay ( $\geq 8$  Weeks) of adjuvant chemotherapy after colorectal cancer surgery and the impact of chemotherapy-use and delay on oncologic outcomes[J]. *PLoS One*, 2015, 10(9): e0138720.
- [15] GROTHEY A, SOBRERO AF, SHIELDS AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(13): 1177-1188.
- [16] CHEN Y, XU M, YE Q, et al. Irregular delay of adjuvant chemotherapy correlated with poor outcome in stage II-III colorectal cancer[J]. *BMC Cancer*, 2022, 22(1): 670.
- [17] DIENSTMANN R, SALAZAR R, TABERNEO J. Personalizing colon cancer adjuvant therapy: selecting optimal treatments for individual patients [J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(16): 1787-1796.
- [18] 吴秋盈, 颜兵. 手术前后淋巴细胞和单核细胞比对结直肠癌患者的预后判断价值 [J/CD]. *消化肿瘤杂志(电子版)*, 2020, 12(4): 289-293.
- [19] SARGENT DJ, WIEAND HS, HALLER DG, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(34): 8664-8670.
- [20] CHAVEZ-MACGREGOR M, CLARKE CA, LICHTENSZTAJN DY, et al. Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer [J]. *JAMA Oncol*, 2016, 2(3): 322-329.
- [21] MORANTE Z, RUIZ R, ARAUJO JM, et al. Impact of the delayed initiation of adjuvant chemotherapy in the outcome of triple negative breast cancer [J]. *Clin Breast Cancer*, 2021, 21(3): 239-246.
- [22] LU H, ZHAO B, ZHANG J, et al. Does delayed initiation of adjuvant chemotherapy following the curative resection affect the survival outcome of gastric cancer patients: A systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Surg Oncol*, 2020, 46(6): 1103-1110.
- [23] CHEN QY, LIU ZY, ZHONG Q, et al. Clinical impact of delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with stage II/III gastric cancer: can we do better? [J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 1149.
- [24] CHEUNG WY, NEVILLE BA, EARLE CC. Etiology of delays in the initiation of adjuvant chemotherapy and their impact on outcomes for Stage II and III rectal cancer [J]. *Dis Colon Rectum*, 2009, 52(6): 1054-1064.
- [25] BAYRAKTAR UD, CHEN E, BAYRAKTAR S, et al. Does delay of adjuvant chemotherapy impact survival in patients with resected stage II and III colon adenocarcinoma? [J]. *Cancer*, 2011, 117(11): 2364-2370.
- [26] DES GUETZ G, NICOLAS P, PERRET GY, et al. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis [J]. *Eur J Cancer*, 2010, 46(6): 1049-1055.
- [27] BECERRA AZ, AQUINA CT, MOHILE SG, et al. Variation in delayed time to adjuvant chemotherapy and disease-specific survival in stage III colon cancer patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(6): 1610-1617.
- [28] 冉建朝, 周玉兰, 郭金萍, 等. 结直肠癌患者就诊和治疗延迟的影响因素及对预后的影响 [J]. *实用肿瘤杂志*, 2018, 33(6): 542-547.
- [29] 董帅军, 韩保卫, 王战会, 等. 结直肠癌切除术后开始辅助化疗延迟的独立影响因素分析 [J]. *中华实验外科杂志*, 2015, 32(6): 1421-1423.
- [30] ZHU L, TONG YX, XU XS, et al. High level of unmet needs and anxiety are associated with delayed initiation of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer patients [J]. *Support Care Cancer*, 2020, 28(11): 5299-5306.
- [31] HU Z, DING J, MA Z, et al. Quantitative evidence for early metastatic seeding in colorectal cancer [J]. *Nat Genet*, 2019, 51(7): 1113-1122.
- [32] HAMAGUCHI T, SHIMADA Y, MIZUSAWA J, et al. Capecitabine versus S-1 as adjuvant chemotherapy for patients with stage III colorectal cancer (JCOG0910): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3, multicentre trial [J]. *Lancet Gastroenterol Hepatol*, 2018, 3(1): 47-56.
- [33] HE Y, LIU P, ZHANG Y, et al. Low-dose capecitabine adjuvant chemotherapy in elderly stage II/III colorectal cancer patients (LC-ACEC): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *Trials*, 2015, 16: 238.