

To cite this article: Ürün M, Sezgin Y, Uysal E. Adjuvant platin bazlı tedavi verilen evre IIB-IIIa küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında adjuvant tedaviye kadar geçen sürenin hastaliksız sağkalıma etkisi. Turk J Clin Lab 2023; 3: 639-644

■ Araştırma Makalesi

Adjuvant platin bazlı tedavi verilen evre IIB-IIIa küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında adjuvant tedaviye kadar geçen sürenin hastaliksız sağkalıma etkisi

The impact of timing adjuvant therapy on disease-free survival among patients with stage IIB-IIIa non-small cell lung cancer receiving platinum-based treatment

 Muslih Ürün*,  Yasin Sezgin¹,  Emre Uysal²

¹Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Van, Türkiye,

²Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi radyasyon onkolojisi BD İstanbul, Türkiye.

Öz

Amaç: Küratif cerrahi rezeksiyon geçiren ve adjuvan tedavi verilen küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında adjuvan tedaviye kadar geçen sürenin hastaliksız sağ kalımla ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmamızda 2010-2020 yılları arasında küratif cerrahi rezeksiyon geçirmiş ve adjuvan tedavi alan evre IIB-IIIa hastalar retrospektif olarak değerlendirildi. Tedaviye 6 haftadan önce ve sonra başlayanlar olarak kategorize edilip radyolojik nükse kadar geçen zaman hesaplandı.

Bulgular: Toplam 89 hasta değerlendirildi. Hastaların 52'sinde adjuvan tedavi ameliyattan sonra 6 içinde başlamışken 37'sinde ise 6 haftadan sonra başladı. Tedaviye 6 haftadan sonra başlanan hastalarda hastaliksız sağkalım istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,014$). Ayrıca çok değişkenli analizde ECOG performans skorunun 0 olması ve adjuvan tedaviye 6 haftadan önce başlanması bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu ($p=0,001$, $p=0,045$)

Sonuçlar: Küratif rezeksiyon uygulanan ve adjuvan tedavi planlanan küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarında tedaviye 6 haftadan sonra başlamak hastaliksız sağkalımı kısaltmıştır. Bulgularımıza göre tedaviye 6 haftadan önce başlanması önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: Akciğer kanseri, Adjuvan, Kemoterapi, Hastaliksız sağkalım

Sorumlu Yazar*: Muslih Ürün, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı Van, Türkiye.

Orcid: 0000-0002-9883-3398

E-posta: muslihurun@gmail.com

Doi: 10.18663/tjcl.1344051

Geliş Tarihi: 15.07.2023 Kabul Tarihi: 27.09.2023

Abstract

Aim: We aimed to investigate the relationship between time to adjuvant therapy and disease-free survival in patients with non-small cell lung cancer who underwent curative surgical resection and received adjuvant therapy.

Material and Methods: In our study, stage IIB-III A patients who underwent curative surgical resection and received adjuvant therapy between 2010 and 2020 were retrospectively evaluated. They were categorized as those who started treatment before and after 6 weeks, and the time to radiologic recurrence was calculated.

Results: A total of 89 patients were included. Adjuvant treatment was started within 6 weeks after surgery in 52 patients and after 6 weeks in 37 patients. Disease-free survival was statistically significantly lower in patients who started treatment after 6 weeks ($p=0.014$). In addition, ECOG performance score of 0 and starting adjuvant treatment before 6 weeks were found to be independent prognostic factors in multivariate analysis ($p=0.001$, $p=0.045$).

Conclusions: In patients with NSCLC who underwent curative resection and planned adjuvant treatment, starting treatment after 6 weeks shortened disease-free survival. According to our results, it is recommended to start treatment before 6 weeks.

Keywords: Lung cancer, adjuvant, chemotherapy, disease-free survival

Giriş

Dünya çapında, akciğer kanseri 2020'de tahmini 1,8 milyon ölüme neden olmuştur[1]. Bununla birlikte, muhtemelen tarama ve tedavideki ilerlemeler (hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapi) nedeniyle tanı sonrası sağkalım iyileşmiştir[2]. Tedavideki olumlu gelişmelere rağmen akciğer kanseri, meme, prostat, kolorektal ve beyin tümörlerinin toplamından daha fazla ölüme neden olmaktadır[3]. Evre I, II veya III küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) olan hastalar, küratif cerrahi rezeksiyondan sonra bile nüks ve ölüm açısından önemli risk altındadır. Küratif tedaviye rağmen Evre IB hastaların %25'i, evre II hastaların %35-50'si ve evre III hastaların çoğunluğu nüks eder ve bu hastalık nedeniyle ölürlür[4].

Modern platin bazlı rejimler kullanılarak adjuvan kemoterapi (KT) ile iyileştirilmiş sağkalım, en büyük beş çalışmadan alınan bireysel hasta verilerini birleştiren LACE meta-analizinde gösterilmiştir. Medyan takip süresi 5,2 yıl olan ve tamamen rezeke edilmiş KHDAK'li 4584 hastanın birleştirilmiş analizinde, adjuvan KT uygulanan hastalarda, KT uygulanmamasına kıyasla 5 yıllık ölüm riskinde %5,4'lük bir azalma ile ilişkilendirilmiştir (HR 0,89, %95 CI 0,82- 0,96)[5]. Sağkalım üzerindeki olumlu etki evreye göre değişmekle birlikte, istatistiksel anlamlılık yalnızca evre II ve III A hastalığı olan hastalarda görülmüştür.

Tamamen rezeke edilmiş evre II ve III KHDAK hastalar için, ASCO (American Society of Clinical Oncology) ve Cancer Care Ontario kılavuzları adjuvan platin bazlı ikili KT önermektedir [6, 7]. Adjuvan KT'nin optimal zamanlaması tam olarak tanımlanmamakla birlikte birçok klinisyen, cerrahi rezeksiyondan sonraki 6 hafta içinde KTYe başlamayı desteklemektedir[8, 9]. Bununla birlikte, hastalar postoperatif adjuvan tedaviyi tolere etme durumları bakımından önemli ölçüde farklılık gösterebilir [10].

Hastanın performans durumu, yapılan cerrahinin tipi ve postoperatif komplikasyonlar gibi birçok faktör, postoperatif dönemde hastanın sistemik tedaviyi tolere etme yeteneğini etkileyebilir[11]. Son zamanlarda, kolon ve meme kanserinde yapılan çalışmalarda, adjuvan tedavinin gecikmesinin, tedavi başarısını düşürdüğü gösterilmiştir[12, 13]. Özellikle akciğer kanserli hastaların, ileri yaş, sigaraya bağlı akciğer hastalığı ve postoperatif komplikasyonlar nedeni ile ameliyattan sonra ameliyat öncesi performans durumlarına dönmeleri zaman almaktadır[14]. Bu nedenle, adjuvan KT'ye başlama zamanı ile etkinliği arasındaki ilişki, klinik uygulama ile oldukça önemlidir.

Çalışmamızın amacı, küratif cerrahi rezeksiyon sonrası adjuvan tedavi verilen patolojik evre IIB-III A KHDAK hastalarında ameliyat ile adjuvan tedavi arasındaki sürenin hastaliksız sağkalım ile arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmamızda, 2010-2020 yılları arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi onkoloji kliniğinde takip ve tedavisi yapılan KHDAK hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı. Çalışmaya, 18 yaşından büyük, neoadjuvan tedavi almadan opere olan, metastatik olmayan, postoperatif patolojik evresi IIB-III A olan, KHDAK tanısı histopatolojik olarak verifiye edilen, cerrahi sınırı negatif olan ve verilerine eksiksiz ulaşılabilen hastalar dahil edildi. 18 yaşından küçük, birden fazla primer malignitesi olan, küçük hücreli akciğer kanseri tanılı, metastatik, küratif operasyon yapılmayan hastalar, adjuvan tedavi almayan, neoadjuvan tedavi alan ve verilerine ulaşılamayan hastalar hariç tutuldu.

Tümör evrelemesi; patolojik tümör, lenf nodu, metastaz (pTNM) 8. Baskısına göre yapıldı. Hastalıklı sağkalım, operasyon tarihinden radyolojik nükse kadar geçen süre, genel sağkalım, hastanın ameliyat tarihinden itibaren ölüm tarihi veya son takip tarihine kadar geçen süre olarak hesaplandı.

İstatistiksel Analiz

Kategorik değişkenler sayı (%), sayısal değişkenler ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov, Shapiro-Wilk testleri ve histogramlar aracılığıyla değerlendirildi. Sayısal değerler normal dağılım gösterdiği için iki bağımsız grup student t testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırmasında uygunluğa göre ki-kare ya da Fisher exact test kullanıldı. İki'den fazla kategorik değişken posthoc Bonferroni düzeltmesi ile değerlendirildi. Sağkalım süreleri adjuvan KT başlangıç tarihinden itibaren Kaplan Meier analizi ile hesaplandı ve gruplar Log-rank testi ile karşılaştırıldı. Tek değişkenli analizde $p < 0,20$ elde edilen değişkenler çok değişkenli Cox regresyon modeline dahil edildi. P değerinin 0,05'in altında olduğu değerler istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics for Windows, version 29 (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) ile yapıldı.

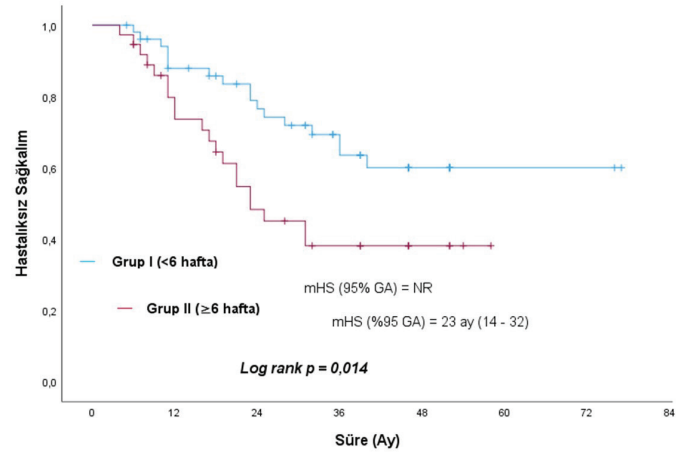
Sonuçlar

Toplam 89 hasta değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $57,3 \pm 7,8$ ve çoğunluğu erkekti (%89,9). Ortalama 48 p/yıl sigara öyküsü vardı. Hastaların %92,1'inin ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans skoru (PS) 0 idi. Hastaların %51,7'si skuamöz hücreli karsinom (SCC) tanılı iken %46,1'i adenokarsinomdu. Ayrıca hastaların %31,5'i kötü diferansiyeli idi. Ameliyat sonrası primer tümör %3,8 pT1, %32,5

pT2, %45 pT3, %18,8 pT4 olarak, lenfatik durumu %23,5 pN0 %57,6 pN1 %18,8 pN2 olarak evrelendi. Hastaların %69,4'ünde vasküler invazyon %72,1'inde lenfatik invazyon ve %29,5'inde nöral invazyon izlendi ve hastaların %4,7'sinde perikard tutulumu, %38,7'sinde plevra tutulumu saptandı. Takipte nüks saptanan 37 (%41,6) hastanın 14'ü lokal-bölgesel, 23'ü uzak bölgede saptandı (Tablo 1).

Tek değişkenli analizde ECOG PS ve tedaviye kadar geçen süre hastalıklı sağkalım ile ilişkili bulundu ($p < 0,001$, $p = 0,018$). Cinsiyeti, patoloji tanı, diferansiyasyon derecesi ve adjuvan tedavi rejimi hastalıklı sağkalım ile istatistiksel olarak ilişkili bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 2). Çok değişkenli analizde ise ECOG PS'nin 0 olması ve adjuvan tedaviye kadar geçen sürenin 6 haftadan kısa olması bağımsız prognostik faktörler olarak bulundu ($p = 0,001$, $p = 0,045$).

Tedaviye kadar geçen sürenin 6 haftadan kısa olan grupta medyan hastalıklı sağkalıma ulaşılmamışken, 6 hafta ve daha fazla süre geçen hastaların medyan hastalıklı sağkalım süresi 23 ay (%95 GA, 14- 32 ay) bulundu. İki grup arasındaki hastalıklı sağkalım farkı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,014$) (Şekil 1).



Şekil 1. Hastalıklı sağkalım eğrileri

Tartışma

Çalışmamızda küratif rezeksiyon yapılmış evre IIB-III A KHDAK hastalarında adjuvan tedaviye operasyondan 6 hafta sonra başlamanın istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde kısalttığını saptadık.

Literatürde ameliyat sonrası adjuvan tedaviye başlama zamanı ile ilgili net bir zaman dilimi tanımlanmamıştır. Avrupa Tıbbi Onkoloji Derneği (ESMO) kılavuzları, adjuvan tedavinin ameliyattan sonraki 42 gün içinde başlatılmasını önermektedir[15]. Ancak bu konu ile ilgili prospektif bir çalışma mevcut değildir.

Tablo 1. hasta özellikleri

Özellikler		Toplam n = 89 (%) mean ±SD	<6 hafta n=52 (31%) mean ±SD	≥ 6 hafta n=37 (43.1%) mean ±SD	P
Yaş		57.3 ±7.8	56.8 ±6.9	58.1 ±9.0	0.472
Cinsiyet					1.000
	kadın	9 (10.1)	5 (9.6)	4 (10.8)	
	erkek	80 (89.9)	47 (90.4)	33 (89.2)	
Patolojik tanı					0.915
	SCC	46 (51.7%)	26 (50)	20 (54.1)	
	Adenocarcinoma	41 (46.1)	25 (48.1)	16 (43.2)	
	NOS	2 (2.2)	1 (1.9)	1 (2.7)	
Grade					0.894
	1	1 (1.1)	1(1.9)	0	
	2	60 (67.4)	34 (65.4)	26 (70.3)	
	3	28 (31.5)	17 (32.7)	11 (29.7)	
Grade					0.767
	1-2	61 (68.5)	35 (67.3)	26 (70.3)	
	3	28 (31.5)	17 (32.7)	11 (29.7)	
ECOG PS					0.005
	0	82 (92.1)	50 (96.2)a	32 (86.5)a	
	1	5 (5.6)	0a	5 (13.5)b	
	2	2 (2.2)	2 (3.8)a	0a	
Cerrahi tipi					0.250
	Lobektomi	59 (66.3)	37 (71.2)	22 (59.5)	
	Pneumonektomi	30 (33.7)	15 (28.8)	15 (40.5)	
TNM evresi					0.095
	2	43 (48.2)	29 (55.8)	14 (37.8)	
	3	46 (51.7)	23 (44.2)	23 (62.2)	
Adjuvant RT					0.355
	yes	67 (75.3)	41 (78.8)	26 (70.3)	
	no	22 (24.7)	11 (21.2)	11 (29.7)	
Adjuvant KT rejimi					0.830
	Cis + vin	53 (59.6)	33 (63.5)	20 (54.1)	
	Cis + dose	17 (19.1)	9 (17,3)	8 (21.6)	
	Pacli + carbo	12 (13.5)	6 (11.5)	6 (16.2)	
	Cis + gem	7 (7.9)	4 (7.7)	3 (8.1)	
Kür sayısı					1.000
	2	1 (1.1)	1(1.9)	0	
	3	3 (3.4)	2 (3.8)	1 (2.7)	
	4	85 (95.5)	49 (94.2)	36 (97.3)	
Nüks		37 (41.6)	35 (67.3)	17 (45.9)	0.044
Nüks tipi					0.286
	bölgesel	14 (37.8)	8 (47.1)	6 (30.0)	
	uzak	23 (62.2)	9 (52.9)	14 (70.0)	
Son durum					0.016
	hayatta	69 (77.5)	45 (86.5)	24 (64.9)	
	ex	20 (22.5)	7 (13.5)	13 (35.1)	

Tablo 2. tek değişkenli ve çok değişkenli analiz

Özellikler		Tek değişkenli analiz			Çok değişkenli analiz		
		p	HR	95% CI	p	HR	95% CI
Cinsiyet	kadın*	0.548	0.726	0.256-2.060			
ECOG	0*	<0.001			0.001		
	1	<0.001	8.416	2.778-25.498	0.006	5.202	1.623-16.677
	2	0.019	5.656	1.324-24.162	0.012	7.029	1.540-32.084
Patoloji	AC*	0.506					
	SCC	0.247	1.487	0.760-2.907			
	NOS	0.920	1.109	0.146-8.443			
Grade	1-2*	0.167	0.588	0.277-1.248	0.403	0.719	0.332-1.557
Cerrahi	Lobektomi*	0.527	0.801	0.402-1.595			
TNM	2*	0.228	0.817	0.588-1.135			
Adj. RT	evet*	0.822	0.920	0.444-1.904			
Adj. CT	cis-vin*	0.783					
	cis-dose	0.338	0.643	0.260-1.589			
	pscli-carbo	0.858	1.086	0.440-2.678			
	cis-gem	0.854	0.893	0.267-2.984			
Hafta	<6 *	0.018	2.196	1.148-4.203	0.045	2.058	1.015-4.171

* referans kategori

Yapılan bir retropektif çalışmada platin dozu ile sağkalım arasında ilişki mevcut iken ameliyattan 6 hafta sonra tedaviye başlamak sağkalımla ilişkili bulunmamıştır[16]. Ayrıca Evre II KHDAK de yapılan başka bir retrospektif çalışma, adjuvan tedaviye operasyondan 42 gün sonra başlamanın sağkalım farkı yaratmadığını göstermiştir[17]. Buna ek olarak başka bir çalışmada adjuvan tedaviye operasyondan 10 hafta sonra başlamanın sağkalımla anlamlı bir ilişkisi saptanmamıştır[18]. Amerika Ulusal Kanser Veri Tabanından alınan toplam 12473 hastanın (%25'i evre I, %48'i evre II, ve %27'i evre III) retrospektif olarak değerlendirildiği çalışmada KTnin operasyon sonrası 57-127. günler arasında başlatılması mortaliteyi artırmadığı gösterilmiştir.. Ameliyat sonrası geç iyileşen hastalarda ameliyattan 4 ay sonrasında bile adjuvan KT'nin fayda gösterdiği bildirilmiştir[19].

Bununla birlikte, çelişkili sonuçlara sahip çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada, cerrahiden adjuvan KT'ye kadar geçen sürenin 60 günden fazla olduğu hastaların 5 yıllık sağkalımın önemli ölçüde daha kötü olduğu gösterilmiştir[20]. Çalışmamızda tedaviye 6 haftadan sonra başlamak daha düşük hastalısız sağkalım ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular için olası teori, adjuvan KT'nin temel mantığı olan küratif cerrahi rezeksiyon sonrası kanser hücrelerinin tamamen ortadan kaldırmayabileceği olarak düşünülmektedir. Adjuvan KT ile kanser hücrelerini ortadan kaldırmak ve mikro metastazların

büyümesini engellemek amaçlanmaktadır. Adjuvan KT ne kadar geç başlanırsa, geride kalan tümör hücrelerin çoğalması için fırsat o kadar artacaktır. Bu hipoteze dayanarak, adjuvan KT ameliyattan sonra mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır. Ayrıca tedaviye geç başlanması çoğunlukla hastalarda komorbid hastalıklar bulunmasına ve pulmoner cerrahinin komplikasyonlar ile ilişkili olabileceği için bu hastaların KT öncesi performansları daha düşük saptanabilir.. Çalışmamızda adjuvan tedavisi geciken hastalarda, istatistiksel anlamlı olmamakla birlikte oransal olarak pulmonektomi yapılan hastalar daha fazla görülmüştür. Ayrıca hastaların KT öncesi performans skoru hastalısız sağkalım açısından bağımsız prognostik faktör olarak bulunmuştur.

İncelediğimiz kadarıyla literatürde ameliyat ile adjuvan KT arasındaki sürenin önemini araştıran çalışmalar oldukça sınırlıdır. Optimum sürenin net olarak tanımlanmamış olması ve önerilerin kısıtlı sayıdaki literatüre dayanması nedeniyle, bulgularımızın literatüre önemli bir katkı sağlayacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte, çalışmamızın tek merkezli olması, tedavi ve takip prosedürlerin benzer olması nedeniyle hasta homojenitesine katkı sağlamıştır..

Çalışmamızın birkaç kısıtlayıcı özelliği bulunmaktadır. Çalışmanın retrospektif tasarım ve nispeten düşük örneklem sayısı nedeniyle muhtemel bias barındırabileceği için

bulgularımız yorumlanırken dikkatli olmak gerekmektedir. Buna ek olarak hastaların komorbid hastalıklarının ve moleküler analiz sonuçlarının detaylıca raporlanmaması ve sağkalım verilerinin yeterince olgunlaşmamış olması çalışmayı sınırlandıran özelliklerdendir.

Sonuç olarak küratif rezeksiyon uygulanan adjuvan tedavi alması gereken evre IIB-III A KHD AK hastalarında tedaviye 6 haftadan sonra başlamak hastalısız sağkalım süresini olumsuz etkilemiştir. Bulgularımıza göre tedavi gereksinimi olan hastalarda 6 haftayı geçirmeden tedaviye başlanması gerektiği sonucuna vardık. Adjuvan KT başlama zamanı ile hastalısız sağkalım ve genel sağkalım arasındaki ilişkiyi net bir şekilde tanımlanması ve bulgularımızın doğrulanması için daha büyük ölçekli, prospektif, iyi tasarlanmış çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Etik kurul

Etik kurul onayı Van Y.Y.Ü girişimsel olmayan etik kurulu 14.10.2022 tarih ve 2022/10-19 sayı ile alındı.

Kaynaklar

1. Sung, H., et al., Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Howlader, N., et al., The effect of advances in lung-cancer treatment on population mortality. *New England Journal of Medicine*, 2020. 383(7): p. 640-649.
3. Siegel, R.L., et al., Cancer statistics, 2021. *Ca Cancer J Clin*, 2021. 71(1): p. 7-33.
4. Rami-Porta, R., et al., The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revisions of the T descriptors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification for lung cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2015. 10(7): p. 990-1003.
5. Pignon, J.-P., et al., Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group, in *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-Assessed Reviews [Internet]*. 2008, Centre for Reviews and Dissemination (UK).
6. Pisters, K.M., et al., Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-III A resectable non-small-cell lung cancer guideline. *Journal of clinical oncology*, 2007. 25(34): p. 5506-5518.
7. Network, N.C.C., Non-Small Cell Lung Cancer (version 2.2020) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. Accessed January, 2020. 18.
8. Winton, T., et al., Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 2005. 352(25): p. 2589-2597.
9. Douillard, J.-Y., et al., Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The lancet oncology*, 2006. 7(9): p. 719-727.
10. Kozower, B.D., et al., STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection. *The Annals of thoracic surgery*, 2010. 90(3): p. 875-883.
11. Teh, E., et al., What is the extent of the advantage of video-assisted thoracoscopic surgical resection over thoracotomy in terms of delivery of adjuvant chemotherapy following non-small-cell lung cancer resection? *Interactive cardiovascular and thoracic surgery*, 2014. 19(4): p. 656-660.
12. Nachiappan, S., et al., The impact of adjuvant chemotherapy timing on overall survival following colorectal cancer resection. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 2015. 41(12): p. 1636-1644.
13. Chavez-MacGregor, M., et al., Delayed initiation of adjuvant chemotherapy among patients with breast cancer. *JAMA oncology*, 2016. 2(3): p. 322-329.
14. Irie, M., et al., Risk factors for short-term outcomes after thoracoscopic lobectomy for lung cancer. *European Respiratory Journal*, 2016. 48(2): p. 495-503.
15. Postmus, P., et al., Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 2017. 28: p. iv1-iv21.
16. Szejniuk, W.M., et al., Adjuvant platinum-based chemotherapy in non-small cell lung cancer: The role of relative dose-intensity and treatment delay. *Cancer Treatment and Research Communications*, 2021. 27: p. 100318.
17. Ramsden, K., J. Laskin, and C. Ho, Adjuvant chemotherapy in resected stage II non-small cell lung cancer: evaluating the impact of dose intensity and time to treatment. *Clinical Oncology*, 2015. 27(7): p. 394-400.
18. Booth, C.M., et al., Time to adjuvant chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer: A population-based study. *Cancer*, 2013. 119(6): p. 1243-1250.
19. Salazar, M.C., et al., Association of delayed adjuvant chemotherapy with survival after lung cancer surgery. *JAMA oncology*, 2017. 3(5): p. 610-619.
20. Wang, B.-Y., et al., Impact on survival on interval between surgery and adjuvant chemotherapy in completely resected stage IB-III A lung cancer. *PloS one*, 2016. 11(11): p. e0163809.