



ORIGINAL BREVE

Artículo bilingüe inglés/español

Calidad de vida en pacientes con carcinoma colorrectal no metastásico tratados con esquema FOLFOX o XELOX

Quality of life in non-metastatic colorectal cancer patients in FOLFOX or XELOX therapy

Julia Sánchez-Gundín^{1,2}, Ana María Fernández-Carballido^{2,3},
Ana Isabel Torres-Suárez^{2,3}, Dolores Barreda-Hernández¹

¹Servicio de Farmacia, Hospital Virgen de la Luz, Cuenca. España. ²Departamento de Farmacia y Tecnología Alimentaria, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. España. ³Instituto de Farmacia Industrial, Universidad Complutense de Madrid, Madrid. España.

Autor para correspondencia

Julia Sánchez Gundín
Hospital Virgen de la Luz,
c/ Hermandad de Donantes de Sangre, s/n,
16002 Cuenca. España.

Correo electrónico:
julia.sanchez.gundin@gmail.com

Recibido el 1 de octubre de 2018;
aceptado el 17 de diciembre de 2018.
DOI: 10.7399/fh.11156

Cómo citar este trabajo

Sánchez-Gundín J, Fernández-Carballido AM, Torres-Suárez AI, Barreda-Hernández D. Calidad de vida en pacientes con carcinoma colorrectal no metastásico tratados con esquema FOLFOX o XELOX. *Farm Hosp.* 2019;43(2):56-60.

Resumen

Objetivo: Evaluar y comparar la calidad de vida de pacientes con cáncer colorrectal no metastásico tratados con el esquema FOLFOX o XELOX.

Método: Estudio descriptivo prospectivo de 24 meses de duración (octubre 2015-octubre 2017) en pacientes con cáncer colorrectal no metastásico en tratamiento quimioterápico adyuvante. Se pasó a los pacientes el cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30 al inicio del tratamiento y a las 12 semanas. Variables recogidas: exposición (esquema quimioterápico), control (datos demográficos, de la enfermedad y del tratamiento) y respuesta (puntuaciones del cuestionario). El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS® 15.0.

Resultados: Se incluyeron 30 pacientes, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el ítem rol emocional a las 12 semanas de tratamiento (FOLFOX 92 puntos versus XELOX 82 puntos; $p=0,036$). Además, los pacientes tratados con FOLFOX presentaron un empeoramiento clínicamente relevante en actividades cotidianas, estreñimiento e insomnio; mientras que los tratados con XELOX mostraron un empeoramiento clínicamente relevante en actividades cotidianas, estreñimiento, fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

Conclusiones: Los pacientes tratados con el esquema XELOX se encontraron peor emocionalmente a las 12 semanas del tratamiento adyuvante que los tratados con FOLFOX y presentaron empeoramiento en fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

PALABRAS CLAVE

Calidad de vida; Cáncer colorrectal; FOLFOX; Seguridad; Tratamiento adyuvante; XELOX.

KEYWORDS

Adjuvant treatment; Colorectal cancer; FOLFOX; Quality of life; Safety; XELOX.

Abstract

Objective: To evaluate and to compare quality of life of patients with non-metastatic colorectal cancer treated either with FOLFOX or with XELOX scheme.

Method: Descriptive prospective study during 24 months (October 2015-October 2017) for patients with non-metastatic colorectal cancer in chemotherapy adjuvant treatment. EORTC QLQ-C30 questionnaire was filled by patients at the beginning and at week 12 of adjuvant treatment. Variables collected: exposure (chemotherapeutic scheme administered), control (demographic data, disease data, treatment data) and response (scores obtained from the questionnaire). The data statistical analysis was carried out with the SPSS® 15.0 programme.

Results: 30 patients were included. Statistically significant differences were found in emotional role item at the middle of the treatment (FOLFOX 92 points vs. XELOX 82 points; $p=0,036$). Patients with FOLFOX presented a clinically relevant worsening in terms of daily activities, constipation and insomnia. Patients treated with XELOX a clinically relevant worsening in daily activities, constipation, fatigue, nausea, vomiting, anorexia and diarrhoea were observed.

Conclusions: Patients with XELOX scheme referred to have worse emotionally status in the middle of the adjuvant treatment than patients treated with FOLFOX scheme and presented a worsening in items fatigue, nausea, vomiting, anorexia and diarrhoea.



Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo y su control es actualmente una de las prioridades en salud pública, dadas la mortalidad y morbilidad que produce. El tratamiento farmacológico ha evolucionado mucho en los últimos años y 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido la base del tratamiento para pacientes con CCR no metastásico (CCRNm). 5-FU se ha combinado con otros agentes para aumentar la supervivencia, concretamente con ácido folínico o leucovorina (LV) y posteriormente con oxaliplatino².

Otro fármaco empleado en estos pacientes es capecitabina, precursor del 5-FU³. Numerosos estudios han demostrado que cuando capecitabina se usa en pacientes con CCRNm, es una alternativa tan eficaz y bien tolerada como 5-FU/LV⁴, de manera que 5-FU intravenoso puede ser sustituido por capecitabina oral. La asociación de capecitabina y oxaliplatino (esquema XELOX) también ha demostrado mejorar la supervivencia comparándose con 5-FU/LV⁵. Al comparar los esquemas FOLFOX y XELOX, el estudio de Schmoll HJ *et al.* demuestra que el tratamiento adyuvante con 5-FU/LV o capecitabina con o sin oxaliplatino proporciona resultados óptimos, concluyendo que ambos esquemas presentan eficacias equivalentes⁶.

Sin embargo, también es importante analizar la calidad de vida (CdV) de los pacientes para conocer la experiencia del paciente con la enfermedad y el tratamiento y poder elegir un esquema quimioterápico sobre otro⁷. Por tanto, el objetivo del estudio es evaluar y comparar la CdV de pacientes diagnosticados de CCRNm tratados con el esquema FOLFOX o XELOX, sobre la base del cuestionario EORTC QLQ-C30 versión 3.0.

Métodos

Estudio descriptivo prospectivo de pacientes diagnosticados de CCRNm en tratamiento quimioterápico adyuvante con los esquemas FOLFOX y XELOX. El esquema adyuvante FOLFOX (oxaliplatino intravenoso más 5-FU/LV intravenoso) consiste en 12 ciclos de 14 días durante 24 semanas y el esquema adyuvante XELOX (oxaliplatino intravenoso más capecitabina oral) en 8 ciclos de 21 días durante 24 semanas⁸. En los pacientes con cáncer de recto se podría administrar un número inferior de ciclos en caso de existir quimiorradioterapia previa a la cirugía⁹.

El estudio fue llevado a cabo en un hospital de segundo nivel durante 24 meses (octubre 2015-octubre 2017) previa autorización del Comité Ético de Investigación Clínica. Se incluyeron todos los pacientes que iniciaron y completaron el tratamiento quimioterápico adyuvante y que firmaron el consentimiento informado para participar en el estudio. Se excluyeron pacientes cuyo deterioro cognitivo les impidiese entender y responder a

los cuestionarios, pacientes con incapacidad de entender el castellano y pacientes que no accediesen a participar.

Los pacientes fueron seleccionados en el momento de la validación farmacéutica de los tratamientos quimioterápicos y a continuación, tras la firma del consentimiento informado, se les facilitaba el cuestionario EORTC QLQ-C30 versión 3.0 en ese momento y a la semana 12 del tratamiento adyuvante. Se trata de un cuestionario validado y desarrollado por la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer quality of Life* para medir la CdV de pacientes oncológicos. Consta de 30 preguntas repartidas en tres escalas: funcional, sintomática y estado global de salud^{9,10}. Posteriormente, se revisaban la historia clínica informatizada (Mambrino XXI[®]) y las historias fármaco-terapéuticas (Farmatools-Dominion[®] y Farhos-Oncología[®] v. 5.0).

Se recogieron variables de exposición (esquema quimioterápico administrado), variables de control (edad, sexo, localización y estadio de la enfermedad, escala ECOG, existencia o no de quimiorradiación previa, número de ciclos recibidos, meses desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento adyuvante, dosis de inicio, reducciones de dosis y sus motivos y suspensiones de tratamientos y sus motivos) y variables de respuesta (puntuaciones del cuestionario). En cuanto a los cuestionarios, las puntuaciones se estandarizaron: valores altos en la escala funcional y escala de estado global de salud indicaban una mejor CdV, y valores altos en la escala de síntomas indicaban una peor CdV¹¹. Cambios en los ítems y/o escalas superiores a 10 puntos de las puntuaciones basales se consideraron clínicamente relevantes. Alteraciones de 5 a 10 puntos conllevaban un "pequeño" cambio, alteraciones de 10 a 20 puntos informaban de cambios "moderados" y más de 20 puntos de diferencia implicaban "mucho" cambio¹²; de esta manera, sólo los cambios "moderados" y "mucho" implicaban relevancia clínica.

Respecto al análisis estadístico de los datos, éste se efectuó con el programa SPSS[®] 15.0 (versión para Windows[®]). Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas o numéricas utilizando medidas de tendencia central y de dispersión, y para las variables categóricas o cualitativas se emplearon frecuencias absolutas y relativas.

En cuanto a la evaluación de la CdV, el valor medio de cada uno de los ítems del cuestionario se obtuvo a partir de la media de las preguntas que los componían. La comparación de medias de una variable cuantitativa por otra cualitativa dicotómica se realizó con la *prueba T para muestras independientes*. Se consideró estadísticamente significativa la $p < 0,05$.

Resultados

Se seleccionaron 36 pacientes, de los cuales uno fue excluido del estudio por incapacidad para entender el castellano. De los 35 pacientes inicialmente incluidos en el estudio, cinco abandonaron el estudio una vez

Tabla 1. Características de los pacientes en función del esquema quimioterápico recibido

	Esquema FOLFOX (n = 11) N (%)	Esquema XELOX (n = 19) N (%)	Valor p
Edad (años)			
Media (rango)	59 (38-70)	62 (21-76)	p = 0,589
Sexo			
Varón	9 (82%)	13 (68%)	p = 0,415
Mujer	2 (18%)	6 (32%)	
Localización			
Rectal	7 (64%)	10 (53%)	p = 0,389
Colónica	4 (36%)	9 (47%)	
Estadio			
2	3 (27%)	5 (26%)	p = 0,954
3	8 (73%)	14 (74%)	
Quimiorradiación previa			
Sí	5 (45%)	7 (37%)	p = 0,643
No	6 (55%)	12 (63%)	
Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento (meses)			
Mediana (rango)	2 (1-4)	2 (1-3)	p = 0,436
Dosis de inicio			
Completas	10 (91%)	16 (84%)	p = 0,594
Reducidas	1 (9%)	3 (16%)	

iniciado el tratamiento adyuvante: un paciente suspendió el tratamiento tras el primer ciclo por cardiotoxicidad, dos pacientes por progresión de la enfermedad y otros dos pacientes por no completar la adyuvancia con el mismo esquema quimioterápico, alternando esquema FOLFOX y XELOX.

Por tanto, 30 pacientes fueron incluidos en el análisis y sus características en función del esquema quimioterápico recibido quedan recogidas en la tabla 1, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas entre las distintas variables.

Respecto a las reducciones de dosis o suspensiones al final del tratamiento adyuvante, 22 (73%) pacientes habían reducido dosis y cinco (17%) pacientes habían suspendido el tratamiento. El principal motivo fue la aparición de reacciones adversas, mayoritariamente neurotoxicidad (11 pacientes; 37%), trombopenia (9 pacientes; 30%), neutropenia (9 pacientes; 30%) y mucositis (3 pacientes; 10%).

Los resultados del análisis de los distintos ítems del cuestionario de CdV EORTC QLQ-C30 quedan recogidos en la tabla 2, sin encontrarse diferen-

Tabla 2. Análisis de los distintos ítems del cuestionario de calidad de vida EORTC QLQ-C30

	Esquema FOLFOX		Esquema XELOX		Valor p
	Media	Desviación estándar	Media	Desviación estándar	
Función física					
Inicio	93	13,5	89	18,1	p=0,609
Mitad del tratamiento	89	13,7	87	19,1	p=0,777
Actividades cotidianas					
Inicio	95	15,1	92	18,7	p=0,618
Mitad del tratamiento	82	33,7	79	30,3	p=0,812
Rol emocional					
Inicio	86	13,4	84	12,5	p=0,705
Mitad del tratamiento	92	10,1	82	14,2	p=0,036*
Función cognitiva					
Inicio	94	11,2	96	11,9	p=0,569
Mitad del tratamiento	92	11,3	93	13,9	p=0,916
Función social					
Inicio	86	19,5	88	19,2	p=0,855
Mitad del tratamiento	85	21,7	85	18,3	p=0,976
Escala funcional global					
Inicio	93	5,9	92	7,3	p=0,732
Mitad del tratamiento	93	7,3	90	7,9	p=0,283
Fatiga					
Inicio	15	17,4	18	20,3	p=0,686
Mitad del tratamiento	21	18,2	28	19,1	p=0,345
Dolor					
Inicio	6	8,3	10	17,8	p=0,438
Mitad del tratamiento	9	17,2	10	14,8	p=0,819
Náuseas/vómitos					
Inicio	0	0,0	3	8,8	p=0,104
Mitad del tratamiento	5	10,8	13	15,2	p=0,086
Disnea					
Inicio	0	0,0	2	7,6	p=0,456
Mitad del tratamiento	9	15,4	5	16,7	p=0,550
Insomnio					
Inicio	2	39,0	24	34,9	p=0,839
Mitad del tratamiento	24	39,7	24	31,2	p=0,979
Anorexia					
Inicio	12	30,8	10	19,4	p=0,861
Mitad del tratamiento	15	31,1	30	24,7	p=0,165
Estreñimiento					
Inicio	9	15,4	3	10,4	p=0,307
Mitad del tratamiento	21	22,4	14	23,1	p=0,420
Diarrea					
Inicio	12	27,1	9	18,7	p=0,684
Mitad del tratamiento	21	34,2	24	21,8	p=0,753
Impacto económico					
Inicio	18	34,6	14	32,0	p=0,740
Mitad del tratamiento	15	27,4	9	24,4	p=0,511
Escala sintomática global					
Inicio	10	9,4	11	10,1	p=0,841
Mitad del tratamiento	15	13,6	18	17,1	p=0,468
Estado de salud global					
Inicio	65	16,2	68	14,0	p=0,682
Mitad del tratamiento	69	15,3	66	16,7	p=0,663

*p < 0,05.

cias estadísticamente significativas en la mayoría de los ítems. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en el ítem rol emocional a las 12 semanas del tratamiento, punto en el que los pacientes tratados con FOLFOX se encontraban mejor emocionalmente que los tratados con XELOX (FOLFOX 92 puntos *versus* XELOX 82 puntos; $p=0,036$).

Al analizar los cambios que perciben los pacientes a lo largo del tratamiento sí se encontraron diferencias clínicamente relevantes respecto al valor basal en ambos grupos de pacientes. Los pacientes tratados con FOLFOX presentaron un empeoramiento clínicamente relevante en las actividades cotidianas, estreñimiento e insomnio. El empeoramiento para los dos primeros ítems se consideró "moderado" y para el último "mucho". También se halló un empeoramiento considerado "pequeño", y por tanto no clínicamente relevante, para los ítems fatiga, náuseas, vómitos, disnea y diarrea. Al analizar los pacientes tratados con XELOX, se observó un empeoramiento clínicamente relevante y "moderado" en las actividades cotidianas, estreñimiento, fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. También se halló un empeoramiento considerado "pequeño" para el impacto económico y por tanto no clínicamente relevante.

En los ítems de función física, función cognitiva, función social y dolor no se encontraron diferencias en ninguno de los grupos de pacientes. Respecto a la escala funcional, escala sintomática y escala de salud global, la segunda de ellas empeoró en ambos grupos, sin ser en ninguno clínicamente relevante, considerándose el cambio "pequeño", y las dos últimas no variaron, sin encontrarse diferencias en ninguno de los grupos de pacientes a lo largo del tratamiento adyuvante.

Discusión

En este estudio se observa que los pacientes tratados con XELOX se encontraron peor emocionalmente en la semana 12 del tratamiento adyuvante que los tratados con FOLFOX y presentaron empeoramiento en fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea.

En comparación con otros estudios ya publicados, éstos han demostrado que los pacientes con FOLFOX presentan mayor incidencia de insomnio y disnea frente a XELOX^{4,13}. El trabajo de Comella P *et al.* en pacientes con CCR metastásico (CCRm) muestran una mejora del insomnio a lo largo del tratamiento en los pacientes con FOLFOX y un empeoramiento de la disnea con XELOX¹⁴. En cuanto a los trabajos de Lin JK *et al.* y Comella P *et al.*, hay que destacar que, en el primero, los pacientes con FOLFOX presentan mejoría de la función social y con XELOX mejoría de la función cognitiva y dolor, y en el segundo estudio, se observa una mejora en el ítem estreñimiento de los pacientes con CCRm y XELOX^{4,14}.

Respecto a la anorexia, el estudio de Chen HH *et al.* halló diferencias entre ambos esquemas, pues los pacientes tratados con FOLFOX presentan mayor incidencia de anorexia, tanto al inicio como a las 12 semanas de

tratamiento¹⁵. En nuestro estudio, se observa que en los pacientes tratados con FOLFOX no empeora dicho ítem a lo largo de la adyuvancia y sí empeora en los tratados con XELOX. Esta diferencia puede deberse al perfil de pacientes que constituye cada estudio, pues el estudio de Chen HH *et al.* analizó pacientes diagnosticados de CCRm, los cuales presentan de base una mayor incidencia de anorexia que los pacientes con CCRnm¹⁵.

Finalmente, la principal limitación del estudio es el tamaño muestral, hecho que limita el poder sacar conclusiones estadísticamente significativas. Un mayor estudio aleatorizado podría realizarse para confirmar estos resultados.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses.

Presentación en Congresos

Este trabajo ha sido presentado en las XII Jornadas de la Sociedad Castellano-Manchega de Farmacia Hospitalaria celebradas los días 21 y 22 de abril de 2017 en Alcázar de San Juan (Ciudad Real, España).

Aportación a la literatura científica

El cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente del aparato digestivo y su control es actualmente una de las prioridades en salud pública dada la mortalidad y morbilidad que produce. La calidad de vida en Oncología está cada vez cobrando un mayor auge y es importante analizarla para tener una mejor perspectiva de cómo el tratamiento quimioterápico influye en los resultados de los pacientes y por tanto, elegir un esquema quimioterápico sobre otro. Por ello, resulta innovador comparar la calidad de vida asociada a los esquemas FOLFOX y XELOX en los pacientes con carcinoma colorrectal no metastásico. La calidad de vida de los pacientes tratados con XELOX parece ser peor que la de los tratados con FOLFOX. El mayor empeoramiento que presentaron de su estado emocional los pacientes tratados con XELOX a lo largo del tratamiento fue consecuencia de su mayor percepción de fatiga, náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Por ello, a la hora de elegir un esquema quimioterápico sobre otro hay que tener en cuenta a parte del estado general del paciente, su estilo de vida, edad y nivel de formación, la calidad de vida asociada a cada esquema quimioterápico.

Bibliografía

1. Piedbois P, Buyse M, Rustum Y, Machover D, Erlichman C, Carlson RW, *et al.* Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol.* 1992;10(6):896-903. DOI: 10.1200/JCO.1992.10.6.896
2. 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(19):3109-16. DOI: 10.1200/JCO.2008.20.6771
3. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, Kuebler JP, Colangelo LH, Petrelli NJ, *et al.* Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2011;29(28):3768-74. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.4539
4. Lin JK, Tan EC, Yang MC. Comparing the effectiveness of capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin therapy for elderly Taiwanese stage III colorectal cancer patients based on quality-of-life measures (QLQ-C30 and QLQ-CR38) and a new cost assessment tool. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:61. DOI: 10.1186/s12955-015-0261-1
5. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, *et al.* Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(11):1465-71. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.6297
6. Schmall HJ, Twelves C, Sun W, O'Connell MJ, Cartwright T, McKenna E, *et al.* Effect of adjuvant capecitabine or fluorouracil, with or without oxaliplatin, on survival outcomes in stage III colon cancer and the effect of oxaliplatin on post-relapse survival: a pooled analysis of individual patient data from four randomised controlled trials. *Lancet Oncol.* 2014;15(13):1481-92. DOI: 10.1016/S1473-2045(14)70486-3
7. Argyriou AA, Velasco R, Briani C, Cavaletti G, Bruna J, Alberti P, *et al.* Peripheral neurotoxicity of oxaliplatin in combination with 5-fluorouracil (FOLFOX) or capecitabine (XELOX): a prospective evaluation of 150 colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2012;23(12):3116-22. DOI: 10.1093/annonc/mds208
8. National Comprehensive Cancer Network guidelines [página web]. Plymouth: National Comprehensive Cancer Network [1/7/2018; 26/7/2018]. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx
9. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, *et al.* The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
10. Sprangers MA, Cull A, Bjordal K, Groenvold M, Aaronson NK. The European Organization for Research and Treatment of Cancer. Approach to quality of life assessment: guidelines for developing questionnaire modules. EORTC Study Group on Quality of Life. *Qual Life Res.* 1993;2(4):287-95.
11. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A, en representación del EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3.ª ed. Brussels: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001.
12. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol.* 1998;16(1):139-44. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.139
13. Conroy T, Hebbar M, Bennouna J, Ducreux M, Ychou M, Lledo G, *et al.* Quality-of-life findings from a randomised phase-III study of XELOX vs FOLFOX-6 in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2010;102(1):59-67. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605442
14. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Farris A, Natale D, Barberis G, *et al.* Randomised trial comparing biweekly oxaliplatin plus oral capecitabine versus oxaliplatin plus i.v. bolus fluorouracil/leucovorin in metastatic colorectal cancer patients: results of the Southern Italy Cooperative Oncology study 0401. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135(2):217-26. DOI: 10.1007/s00432-008-0454-7
15. Chen HH, Chen WT, Lee HC, Lin JK, Fang CY, Chou YH, *et al.* Health-related quality of life and cost comparison of adjuvant capecitabine versus 5-fluorouracil/leucovorin in stage III colorectal cancer patients. *Qual Life Res.* 2015;24(2):473-84. DOI: 10.1007/s11136-014-0773-x