

## 2기 대장암 환자에서의 수술 후 보조 항암화학요법

연세대학교 의과대학 내과학교실

박 재 준

### Post-operative Adjuvant Chemotherapy in Patients with Stage II Colon Cancer

Jae Jun Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The role of adjuvant chemotherapy in patients with stage II colon cancer remains a controversial issue. Adjuvant chemotherapy aims to eliminate any micrometastatic disease that may have been missed, at the time of surgery. Although one prospective study showed a small but statistically significant benefit with respect to the overall survival for those who received adjuvant chemotherapy, multiple pooled data did not demonstrate any benefit of this therapy in patients with stage II colon cancer. Current national and international guidelines for the adjuvant treatment of stage II colon cancer do not advise routine implementation of adjuvant chemotherapy, but rather recommend selective use of this therapy for patients with high risk of recurrence. High risk features for recurrence include T4 disease, poorly differentiated histology, presence of lymphovascular invasion, presence of perineural invasion, inadequate retrieval of lymph nodes, bowel obstruction, localized perforation, or positive margins. More recently, prediction tools using gene expression cancer profiles are proposed to identify patients who are most likely to have recurrence and therefore may benefit from postoperative chemotherapy in stage II colon cancer. These novel methods together with conventional prognosticators, will allow us to implement more optimized personalizing adjuvant therapy in these patients.

**Key Words:** Adjuvant chemotherapy, Stage II colon cancer, Recurrence

## 서 론

2013년도 국내 인구기반 통계 자료에 의하면 전체 대장암 환자의 29.1%가 2기 대장암으로 진단된다.<sup>1</sup> American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7판병기 기준에 따르면, 2기 대장암은 림프절 전이가 없는 상태로 병기 IIA (T3, N0), 병기 IIB (T4a, N0), 그리고 병기 IIC (T4b, N0) (T: tumor depth, N: nodal metastasis)의 3개의 하위 그룹으로 나뉜다. T3는 종양이 근육층을 관통하여 대장주위 조직까지 침범한 경우

이며, T4a는 종양이 장막(serosa)의 표면을 관통하거나 내장 쪽 복막(visceral peritoneum)을 침범한 경우, 그리고 T4b는 종양이 인접한 장기를 직접 침범하거나 붙어 있는 경우로 정의한다.<sup>2</sup>

2기 대장암 치료의 근간은 수술적 절제이며 약 75-80%의 환자들은 수술만으로 재발없이 완치가 된다.<sup>3</sup> 표준 수술 술식은 종양의 절제와 함께 국소 림프절( $\geq 12$ 개의 림프절)과 인접한 조직을 일괄 절제하는 것이다.<sup>4</sup> 종양의 절제연은 근위부와 원위부 각각 적어도 5 cm을 확보하도록 권고된다.<sup>5</sup> 한편, 근치적 수술을 받은 2기 대장암 환자의 20-25%에서 재발을 한다고 알려져 있는데, 종양의 절제 당시 함께 제거되지 못한 미세전이 병변이 재발을 초래하는 것으로 생각되고 있다. 따라서, 2기 대장암 환자에서 재발을 낮추기 위한 보조 항암화학요법의 효과에 대한 연구와 보조 항암화학요법을 통하여 이득을 얻을 수 있는 환자군을 선별하기 위한 노력이 있어 왔다. 본 논문에서는 2기 대장암 환자의 예후인자와 보조

Received: December 27, 2015

Accepted: December 28, 2015

Corresponding Author: **Jae Jun Park**, MD, PhD  
Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine,  
Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of  
Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea  
Tel: +82-2-2019-4371, Fax: +82-2-3463-3882  
E-mail: jaejpark@yuhs.ac

항암화학요법에 대하여 알아보고자 한다.

## 본 론

### 1. 불량 예후인자

여러 조직병리학적 인자들이 2기 대장암 환자의 불량한 예후와 관련이 있는데, 여기에는 종양의 침범 깊이, 종양의 분화도, 림프혈관 침범, 신경주변 침범 등이 포함된다. 대장 벽내로의 종양의 침범 깊이는 예후결정에 있어 매우 중요한 인자 중 하나이며, 침범 깊이가 깊을수록 불량한 예후를 보인다.<sup>2</sup> 따라서, 2기 대장암 환자의 세부 병기는 종양의 침범 깊이에 따라 병기 IIA, 병기 IIB, 병기 IIC의 세 그룹으로 나뉘며, 각 병기의 5년 생존율은 병기 IIA 67%, 병기 IIB 59%, 그리고 병기 IIC 37%로 보고된다.<sup>2</sup> 종양의 분화도는 샘(gland)의 형태가 잘 유지되는 고분화(well differentiated) 암부터 샘의 형태를 분간할 수 없는 저분화(poorly differentiated)암으로 나뉘는데, 저분화 암에서는 비정형세포와 세포의 다형태(pleomorphism)가 다수 관찰되며 세포분열도(mitotic rate)가 높게 나타난다. 분화도에 따른 예후 평가를 위해서 미국 병리학회에서는 샘 형태의 유지 비율이 50% 미만인 경우를 저분 (poorly differentiated) 종양, 50% 이상인 경우를 고·중·중도 분화(well to moderately differentiated) 종양으로 분류하도록 권고하고 있다.<sup>2,6</sup> 림프혈관 침범과 신경주변 침범은 익히 알려진 불량 예후 인자이다. 하지만 종양의 분화도, 림프혈관 또는 신경주변 침범 같은 병리학적 소견들은 평가하는 관찰자 간에 차이가 상당히 있다고 알려져 있으며, 이를 줄이고 진단율을 높이기 위해서 보조적인 면역조직화학염색법의 사용이 연구되었지만, 임상에 일괄적으로 적용하기에는 제한이 있다.<sup>7-9</sup>

한편, 근래의 종양생물학의 발전에 힘입어 다수의 분자생물학적 표지자들이 대장암의 예후인자로 제안되어 왔는데, 연구마다 상충하는 결과로 인해 이들의 임상적 적용은 제한이 있다. 여러 분자생물학적 표지자들 중에서 현재까지 가장 신뢰할 만한 대장암의 예후 예측인자는 현미부수체 불안정성(microsatellite instability, MSI)과 관련된 지표들이다.<sup>10,11</sup> 현미부수체는 유전체에 광범위하게 존재하는 1개 내지 6개 단위의 반복 염기 서열을 말하는데, 이러한 현미부수체 부위는 DNA 복제 중 염기의 불일치가 일어나기 쉬운 부위이다. 만약 불일치복구유전자(mismatch repair gene)에 이상이 있으면 DNA 복제 중 발생된 현미부수체 부위 염기의 불일치가 교정되지 않아 정상 조직과 비교하여 종양 조직에서 현미부

수체의 길이가 길어지거나 또는 짧아지는 현상이 발생하며, 이런 현상을 MSI라 명명한다. 즉, MSI는 DNA 불일치복구유전자(hMLH1, hMSH2, hMSH6, hPMS1, hPMS2)의 기능소실에 의해 나타나는 표현형을 의미한다. 일반적으로 MSI의 진단은 미국 국립 암연구소에서 권장하는 두개의 mononucleotide와 세개의 dinucleotide로 이루어진 5개의 현미부수체 표지자(microsatellite marker; BAT 26, D5S346, BAT 25, D17S250, D2S123)가 사용되며, 2개 이상의 표지자에서 양성을 보이는 경우 MSI-H (high degree of microsatellite)로 정의한다. MSI는 유전성비용종증대장암(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)에서 처음 발견되었는데, 90% 이상에서 나타나며, 산발성 대장암에서도 15-20%에서 발견된다.<sup>12,13</sup> 임상적으로 MSI-H 대장암은 현미부수체 불안정성이 없는(microsatellite stable, MSS) 대장암에 비하여 예후가 좋은 것으로 알려져 있지만, 5-FU 기반의 보조 항암화학요법에는 뚜렷한 이득이 없다고 알려져 있다.<sup>14-16</sup> 따라서, 항암치료 여부 결정시에 MSI상태를 평가하는 것이 유용할 수 있다.

림프절 전이가 불량한 예후와 관련이 있음은 잘 알려져 있는데, 이와는 별개로 최근의 다수의 연구들에 의하면 수술 중에 수거된 총 림프절의 수는 개별 림프절의 전이(양성 또는 음성) 여부와 관계없이 대장암 환자의 임상 결과와 관련이 있다고 보고된다.<sup>17-20</sup> 여러 연구들에서 수거된 총 림프절의 수는 환자의 생존기간과 양의 상관관계가 있었으며, 이와 관련하여 61,371명의 환자가 포함된 17개 연구의 메타분석 보고에 의하면 총 림프절의 수와 생존기간 간의 양의 상관관계는 16개의 개별 연구에서 확인되었다.<sup>21</sup> 또한, 수거 림프절 수와 예후와의 양의 상관관계는 2기 대장암 환자에서 더욱 높다고 보고된다.<sup>21-24</sup> 이러한 수거 림프절 수와 임상결과와의 관련성은 여러 진료가이드라인에 적용, 도입되었는데, 미국외과학회에서는 적어도 12개의 림프절이 수거되어야 함을 제안하고 있다. 이러한 12개의 림프절 수는 다소 인위적으로 제안되었지만, 이 수치는 통상의 경우 대부분의 대장암 환자들에서 수술 중에 취득이 가능한 림프절 개수로 받아들여지고 있다. 한편, 수거된 림프절수와 임상 결과와의 관계에 대한 기저 이유는 아직까지 불분명하다.<sup>23-28</sup>

### 2. 보조 항암화학요법

대장암에서의 보조항암치료는 5-fluorouracil (5-FU) 기반의 항암약제로 시행되며, 이는 보조 항암화학요법을 받은 전체 대장암 환자에서 재발률을 30% 감소시켜 주며, 대장암

으로 인한 사망률을 26% 감소시켜 준다고 알려져 있다.<sup>29,32</sup> 또한 5-FU항암제에 Oxaliplatin과 leucovorin을 추가할 경우 5년 생존율이 5% 가량 향상된다고 보고된다.<sup>33,34</sup>

한편, 2기 대장암의 표준치료는 종양의 완전한 수술적 절제이며, 2004년 미국임상종양학회(American Society of Clinical Oncology, ASCO) 권고안에 따르면 수술 후의 관례적인 보조 항암화학요법은 권장되지 않는다.<sup>35</sup> 하지만 2기 대장암의 1/4에 달하는 환자들이 수술 후 재발을 보이므로 재발을 줄이기 위한 보조 항암화학요법의 효과에 대한 연구가 있어 왔다. 2기 대장암에서 수술 후 보조 항암화학요법의 효과를 평가한 가장 큰 규모의 3상 무작위대조군 시험 연구는 QUASAR (Q Uick And Simple And Reliable) 연구인데, 수술 후 5-FU 보조 항암화학요법을 받은 군은 수술 단독군에 비해 적지만 통계학적으로 유의미하게 3.6%의 생존율 향상(95% CI 1.0-6.0)을 보였다.<sup>36</sup> 하지만 여러 메타분석 연구들에서는 2기 대장암 환자에서 보조 항암화학요법은 통계적으로 의미 있는 생존율 향상을 보여주지 못했다.<sup>29,37,38</sup> 따라서, 아직까지 2기 대장암에서 보조 항암화학요법의 역할에 대해서는 논란이 있다.

보조 항암화학요법의 효과 외에도 항암화학요법에 따르는 약제독성, 비용, 환자의 불편 등은 이의 시행에 앞서 고려해야 할 또 다른 요소이다. 대장암에서 5-FU 기반의 보조 항암

화학요법은 6-8개월의 기간 동안의 빈번한 내원을 요하고, 15-53%에서 구역, 구토, 점막염, 설사 등의 위장관계 부작용, 8-30%에서 백혈구 감소증, 그리고 oxaliplatin을 투여받은 환자의 80% 이상에서는 말초신경병증이 발생한다고 알려져 있다.<sup>39</sup> 더욱이, 이러한 항암제의 부작용은 환자의 나이가 고령일수록 그 빈도가 증가하는 것으로 알려져 있다. 연구 보고에 따르면 2기와 3기 대장암 전체 사망의 약 0.5%가 FOLFOX (leucovorin calcium, fluorouracil, oxaliplatin) 항암 치료 완료 후 1달 이내에 발생한다고 보고된다.<sup>33</sup>

현재 2기 대장암에서 보조 항암화학요법은 재발의 고위험군에서 선별적으로 시행하는 접근이 지지받고 있다(Table 1). 2004년도의 미국임상종양학회에서는 2기 대장암 환자에서의 보조항암치료에 이득을 보일 가능성이 있는 재발의 고위험군을 제안하였다. 고위험 환자군에는 수거된 림프절의 수가 불충분한 경우, T4 병기, 진단 시에 천공이 동반된 경우, 그리고 저분화암이 포함되어 있다.<sup>35</sup> 한편, 국립 종합 암 네트워크(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)에서는 수거된 림프절의 수가 12개 미만인 경우, MSI-H가 아닌 저분화암, 림프혈관 침범, 국소 천공, 그리고 불충분한 절제연을 보인 2기 대장암 환자에서 보조 항암화학요법을 권고하였다.<sup>40</sup> 국립 종합 암 네트워크에서는 이러한 종양과 관련된 인자 외에도 환자의 동반질환여부, 기대 수명에 대한

**Table 1.** Comparison of professional society oncology guidelines for adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer

High-risk features used as consideration for adjuvant chemotherapy	ASCO	NCCN	ESMO	KAMS
Inadequately sampled nodes	✓	✓	✓	✓
No. of lymph nodes <12		✓	✓	✓
T4 tumors	✓		✓	✓
Tumor perforation	✓	✓	✓	✓
Bowel obstruction		✓	✓	✓
Poorly differentiated histology	✓	✓	✓	✓
Lymphatic invasion		✓	✓	✓
Vascular invasion		✓	✓	✓
Perineural invasion		✓	✓	✓
Close, indeterminate, or positive margins		✓		✓
Other considerations				
Assessment of other comorbidities		✓		
Assessment of anticipated life expectancy		✓		
Mismatch repair testing		✓		

ASCO, American Society of Clinical Oncology (in collaboration with the Cancer Care Ontario Practice Guideline Initiative)<sup>35</sup>; ESMO, European Society for Medical Oncology<sup>49</sup>; NCCN, National Comprehensive Cancer Network<sup>40</sup>; KAMS, Korean Academy of Medical Sciences<sup>41</sup>

평가도 진료지침에 포함하였으며, MSI 상태에 대한 평가도 권고하였다.<sup>40</sup> 2012년도 대한의학회에서 발행한 국내 대장암 진료권고안에서는 T4 병변, 저/미분화형 분화도(3도 또는 4도), 림프관/정맥혈관 침범, 신경주위 침범, 장폐색, 장 천공, 절제연 근접, 부적절한 절제 또는 12개 미만의 림프절 절제의 고위험 인자가 동반된 2기 대장암 환자에서 보조 항암화학요법을 시행할 것을 권고하였다.<sup>41</sup> 상술한 바와같이 주요 진료 지침들은 보조 항암화학요법을 재발의 고위험 인자를 동반한 2기 대장암 환자에서 선별적으로 시행하도록 권고하지만 보조 항암화학요법이 고위험군의 환자에서 재발률의 의미있게 줄여 주는지에 대해서 직접적으로 비교 시험된 연구는 아직까지 없는 실정이다.

### 3. 보조 항암화학요법 약제

2기 대장암 환자들의 보조 항암화학요법 약제에 대해서는 현재까지의 임상시험 근거들은 5-FU 단독의 항암치료를 지지한다.<sup>36</sup> 그럼에도 불구하고 국립 종합 암 네트워크 권고 지침은 고위험군 2기 대장암 환자에서 Oxaliplatin을 포함하거나, 포함하지 않는 5-FU/capecitabine 항암치료를 권고하고 있다. 이와 같은 권고는 대장암 보조 항암화학요법의 대규모 시험 연구인 MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer) 시험 자료의 탐색적 분석(exploratory analysis)결과에 근거하는데, oxaliplatin이 포함된 항암제 조합을 투여받은 환자에서 통계학적 유의성을 보이지는 않았지만, 7%의 5년 무병생존율 증가가 확인되었다.<sup>33,42</sup> 2012년도 국내 대장암 진료 권고안에서는 고위험군 2기 대장암(결장암)의 보조 항암화학요법으로는 Oxaliplatin을 포함한 복합 항암화학요법을 1차적으로 권고하고 있다. 한편, 현재 국내의 고위험군 2기 대장암 환자에서 보조 항암화학요법 보충급여 약제로는 FOLFOX (12회차) 또는 Capecitabine (8회차) 약제가 허가되어 있다.

### 4. 유전자 분석을 통한 재발의 예측

최근 개별 환자들의 종양의 유전자 발현 양상을 분석하여 2기 대장암 환자들의 재발을 예측하는 연구들이 보고되고 있다. 2009년도에 보고된 Oncotype DX 분석 도구는 포르말린에 고정 후 파라핀 처리된(formalin-fixed paraffin-embedded) 종양 조직으로부터 RT-PCR 분석을 통하여 예후 예측을 위해 18개의 유전자를 선별하였는데 이중 7개의 유전자는 재발과 높은 관련을 보였고, 6개의 유전자는 보조 항암화

학요법의 이득과 관련이 있었으며, 나머지 5개의 유전자는 표준화(standardization)를 위해 선정되었다.<sup>43</sup> 이후 조정을 거쳐 최종적으로 Oncotype DX 분석에 12개의 유전자가 포함되었다. QUASAR 시험 연구의 환자군 중에서 재발의 고위험 인자를 동반하지 않고 수술만을 받고, 추적 중인 2기 대장암 환자들을 Oncotype DX 유전자 분석을 통해 분류하였을 때 3년 재발률은 재발의 저위험군은 12%, 중간위험군은 18%, 그리고 고위험군은 22%로 나타났다.<sup>43,44</sup> 또한, Oncotype DX를 독립된 2기 대장암 환자군에서 검증하였을 때 Oncotype DX를 통한 재발 예측 점수체계는 병기와 항암치료 여부를 통제한 상태에서도 통계학적으로 의미있게 재발을 예측하였다. 아울러, 5-FU 보조항암 치료를 받은 환자들만을 선별하여 Oncotype DX 분류를 적용하였을 때 5년 재발률은 저위험군 9%, 중간위험군 18%, 그리고 고위험군은 18%로 나타났다.<sup>45</sup> 또 다른 유전자 기반의 재발 예측 도구로는 GeneFX가 있는데, Oncotype DX와 마찬가지로 종양 조직 분석을 통해 유전자가 선별되었지만, 이 도구는 634-probe gene set로 구성되어 있고, microarray 기술을 적용하여 2기 대장암 환자들의 수술 후 5년 이내의 재발을 평가하여 고위험군과 저위험군을 분류하였다.<sup>46</sup> GeneFX의 검증 연구에 의하면 2기 대장암 환자의 55%가 재발의 고위험군으로 분류되었는데 이 환자군은 저위험군의 환자군에 비해 재발위험이 2.5배 높았다.<sup>46</sup> 이 밖에도 ColoPrint 같은 종양조직 기반의 유전자 분석 도구들이 개발되어 있다.<sup>47,48</sup>

## 결론

2기 대장암 치료법의 근간은 수술적 절제이지만, 약 20-25%의 환자들은 수술 후 재발을 경험하게 된다. 현재까지 2기 대장암 환자에서 수술 후 재발을 낮추기 위한 일괄적인 보조항암치료는 권고되지 않지만, 국내의 대부분의 진료지침들에서는 재발의 고위험 인자가 동반된 2기 대장암 환자에서 선별적인 항암치료를 권고하고 있다. 한편, 항암치료에는 약제 독성과 부작용이 동반되므로 임상에서는 환자들의 종양 병리학적 특성과 함께 환자의 연령, 기대수명, 그리고 동반질환 여부 등을 함께 고려하여 보조항암치료 여부를 결정하여야 할 것이다. 한편, 최근의 분자유전학적 발전에 힘입어 유전자 분석 도구를 통한 암 재발의 예측 기술이 점차 임상에도 도입, 적용되고 있는데, 이는 2기 대장암 환자들에서 좀더 최적화된 맞춤치료를 가능케 할 것으로 기대된다.

**색인단어:** 보조 항암화학요법, 2기 대장암, 재발

## REFERENCES

- 2014년도 대장암 적정성 평가 결과 보고서, 건강보험심사평가원. 2014;1:1-2.
- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG. AJCC Cancer Staging Manual. 7th Ed. New York: Springer. 2010.
- Lavery IC, De Campos-Lobato LF. How to evaluate risk and identify stage II patients requiring referral to a medical oncologist: a surgeon's perspective. *Oncology (Williston Park)* 2010; 24:14-16.
- Sjo OH, Merok MA, Svindland A, Nesbakken A. Prognostic impact of lymph node harvest and lymph node ratio in patients with colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55:307-315.
- Chang GJ, Kaiser AM, Mills S, Rafferty JF, Buie WD. Practice parameters for the management of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 2012;55:831-843.
- Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 979-994.
- Harris EI, Lewin DN, Wang HL, et al. Lymphovascular invasion in colorectal cancer: an interobserver variability study. *Am J Surg Pathol* 2008;32:1816-1821.
- Arigami T, Natsugoe S, Uenosono Y, et al. Lymphatic invasion using D2-40 monoclonal antibody and its relationship to lymph node micrometastasis in pN0 gastric cancer. *Br J Cancer* 2005; 93:688-693.
- Kingston EF, Goulding H, Bateman AC. Vascular invasion is underrecognized in colorectal cancer using conventional hematoxylin and eosin staining. *Dis Colon Rectum* 2007;50: 1867-1872.
- Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005;23:609-618.
- Kim GP, Colangelo LH, Wieand HS, et al. Prognostic and predictive roles of high-degree microsatellite instability in colon cancer: a National Cancer Institute-National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Collaborative Study. *J Clin Oncol* 2007;25:767-772.
- Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, et al. Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science* 1993;260:812-816.
- Aaltonen LA, Peltomaki P, Mecklin JP, et al. Replication errors in benign and malignant tumors from hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients. *Cancer Res* 1994;54:1645-1648.
- Donada M, Bonin S, Barbazza R, Pettiroso D, Stanta G. Management of stage II colon cancer - the use of molecular biomarkers for adjuvant therapy decision. *BMC Gastroenterol* 2013;13:36.
- Kopetz S, Abbruzzese JL. Barriers to Integrating Gene Profiling for Stage II Colon Cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15: 7451-7452.
- Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-257.
- Goldstein NS. Lymph node recoveries from 2427 pT3 colorectal resection specimens spanning 45 years: recommendations for a minimum number of recovered lymph nodes based on predictive probabilities. *Am J Surg Pathol* 2002;26:179-189.
- Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, 3rd, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2009;7:778-831.
- Sarli L, Bader G, Iusco D, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2005;41:272-279.
- Swanson RS, Compton CC, Stewart AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003;10:65-71.
- Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:433-441.
- Budde CN, Tsikitis VL, Deveney KE, Diggs BS, Lu KC, Herzig DO. Increasing the number of lymph nodes examined after colectomy does not improve colon cancer staging. *J Am Coll Surg* 2014;218:1004-1011.
- Wong JH, Severino R, Honnebler MB, Tom P, Namiki TS. Number of nodes examined and staging accuracy in colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2896-2900.
- Namm J, Ng M, Roy-Chowdhury S, Morgan JW, Lum SS, Wong JH. Quantitating the impact of stage migration on staging accuracy in colorectal cancer. *J Am Coll Surg* 2008;207: 882-887.
- Parsons HM, Tuttle TM, Kuntz KM, Begun JW, McGovern PM, Virnig BA. Association between lymph node evaluation for colon cancer and node positivity over the past 20 years. *Jama* 2011;306:1089-1097.
- Baxter NN, Ricciardi R, Simunovic M, Urbach DR, Virnig BA. An evaluation of the relationship between lymph node number and staging in pT3 colon cancer using population-based data. *Dis Colon Rectum* 2010;53:65-70.
- Shen SS, Haupt BX, Ro JY, Zhu J, Bailey HR, Schwartz MR. Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:781-786.
- Chen SL, Bilchik AJ. More extensive nodal dissection improves survival for stages I to III of colon cancer: a population-based study. *Ann Surg* 2006;244:602-610.
- Gill S, Loprinzi CL, Sargent DJ, 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.
- Di Costanzo F, Sobrero A, Gasperoni S, et al. Adjuvant chemotherapy in the treatment of colon cancer: randomized multicenter trial of the Italian National Intergroup of Adjuvant Chemotherapy in Colon Cancer (INTACC). *Ann Oncol* 2003;

- 14:1365-1372.
31. Haller DG, Catalano PJ, Macdonald JS, et al. Phase III study of fluorouracil, leucovorin, and levamisole in high-risk stage II and III colon cancer: final report of Intergroup 0089. *J Clin Oncol* 2005;23:8671-8678.
  32. Lin CC, Lin JK, Chang SC, et al. Is adjuvant chemotherapy beneficial to high risk stage II colon cancer? Analysis in a single institute. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:665-676.
  33. Andre T, Boni C, Navarro M, 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;27:3109-3116.
  34. 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 Clin Oncol* 2007;25:2198-2204.
  35. Benson AB, 3rd, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:3408-3419.
  36. Gray R, Barnwell J, McConkey C, Hills RK, Williams NS, Kerr DJ. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007;370:2020-2029.
  37. Efficacy of adjuvant fluorouracil and folinic acid in colon cancer. International Multicentre Pooled Analysis of Colon Cancer Trials (IMPACT) investigators. *Lancet* 1995;345:939-944.
  38. 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 evidencebased care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004;22:3395-3407.
  39. Vietor NO, George BJ. Oxaliplatin-induced hepatocellular injury and ototoxicity: a review of the literature and report of unusual side effects of a commonly used chemotherapeutic agent. *J Oncol Pharm Pract* 2012;18:355-359.
  40. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Version 3 2014. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf). Accessed September 12 2014.
  41. 대한의학회. 대장암 진료 권고안 v.1.0. 2012.
  42. Tournigand C, Andre T, Bonnetain F, et al. Adjuvant therapy with fluorouracil and oxaliplatin in stage II and elderly patients (between ages 70 and 75 years) with colon cancer: subgroup analyses of the Multicenter International Study of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer trial. *J Clin Oncol* 2012;30:3353-3360.
  43. Kelley RK, Venook AP. Prognostic and predictive markers in stage II colon cancer: is there a role for gene expression profiling? *Clin Colorectal Cancer* 2011;10:73-80.
  44. Clark-Langone KM, Sangli C, Krishnakumar J, Watson D. Translating tumor biology into personalized treatment planning: analytical performance characteristics of the Oncotype DX Colon Cancer Assay. *BMC Cancer* 2010;10:691.
  45. Yothers G, O'Connell MJ, Lee M, et al. Validation of the 12-gene colon cancer recurrence score in NSABP C-07 as a predictor of recurrence in patients with stage II and III colon cancer treated with fluorouracil and leucovorin (FU/LV) and FU/LV plus oxaliplatin. *J Clin Oncol* 2013;31:4512-4519.
  46. Kennedy RD, Bylesjo M, Kerr P, et al. Development and independent validation of a prognostic assay for stage II colon cancer using formalin-fixed paraffin-embedded tissue. *J Clin Oncol* 2011;29:4620-4626.
  47. Salazar R, Roepman P, Capella G, et al. Gene expression signature to improve prognosis prediction of stage II and III colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:17-24.
  48. Maak M, Simon I, Nitsche U, et al. Independent validation of a prognostic genomic signature (ColoPrint) for patients with stage II colon cancer. *Ann Surg* 2013;257:1053-1058.
  49. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi64-72.