

결장직장암 환자에서 DNA 배수성 및 지수와 림프절 전이상태가 무병 생존율에 미치는 영향

인하대학교 의과대학 외과학교실

최선근 · 정주환 · 배선영 · 권영식 · 홍기천 · 신석환 · 우제홍

The Influence of DNA Ploidy, Index and Lymph Node Status on Disease Free Survival in Patients with Colorectal Cancer

Sun Keun Choi, M.D., Joo Hwan Jeong, M.D., Sun Young Bae, M.D.
Young Sik Kwon, M.D., Kee Chun Hong, M.D., Seok Hwan Shin, M.D.
and Ze Hong Woo, M.D.

Department of Surgery, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

Purpose: The DNA flow cytometric analysis in colorectal cancer has been studied for more than 10 years as an independent prognostic factor or a factor correlated with other preexistent prognostic factors, such as the depth of invasion, lymph node status, histologic differentiation, etc. To clarify the influence of DNA contents (DNA ploidy, DNA index) and lymph node status on disease free survival in colorectal cancer, we investigated the relationship between them, retrospectively. **Methods:** This study included 198 patients with curatively resected Dukes' stage A, B, and C colorectal cancer who had taken DNA flow cytometric analysis from June of 1996 to March of 1999 at Department of Surgery, Inha University Hospital. **Results:** In over all twelve-month disease free survival, there were 92.5% in DNA diploid and 74.3% in DNA aneuploid tumors. And so forth, there were 78.0% in positive and 91.9% in negative lymph node tumors. In the event of a DNA index greater and lesser than 1.15, the twelve-month disease free survival was 72.9% and 92.7%, respectively. These results were statistically significant ($p < 0.05$). Therefore, patients with a negative lymph node, diploid colorectal cancer or DNA index lesser than 1.15 had a longer disease free survival than those with a positive lymph node, aneuploid one or DNA index greater than 1.15. **Conclusions:** In conclusion, there seems to be a significant relationship between DNA contents and lymph node status on disease free survival. Thus, these factors are considered to be valuable in predicting the recurrence of colorectal cancer. (JKSCP 2000;16:186-192)

Key Words: Colorectal cancer, DNA ploidy, DNA index, Disease free survival, 결장직장암, DNA 배수성, DNA 지수, 무병 생존율

서 론

결장직장암에 있어서 수술 후 예후를 예측할 수 있는 객관적인 지표로서 원발종양의 침습정도, 림프절 전이상태, 원격전이의 유무, 조직학적 분화도 및 수술 전후

CEA, CA 19-9와 같은 종양 표식자 등의 다양한 인자들이 제시되어 왔다. 그러나 이러한 예후인자들은 연구자마다 그 결과에 차이가 있으며 또한 독립된 예후인자로서의 연관성이 명백히 증명되고 있지는 않다.

결장직장암에서 유세포 측정기(DNA flow cytometry)를 이용한 DNA 분석은 1982년 Wolley등¹에 의해 예후인자로써의 그 가치가 보고된 이후 독립된 예후인자 또는 기존인자와의 연관성에 관한 연구로써 활발히 진행되어 왔다. 최근의 연구경향은 기존인자와의 연관성에 관한 연구뿐만 아니라 생존율과의 상관분석을 통해 예후인자로써의 타당성 검증을 위한 시도로 발전되고

책임저자 : 우제홍, 인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대학교 외과학교실(우편번호: 400-013)
(Tel: 032-890-3143, Fax: 032-890-3097)
(E-mail: woopark@inha.com)

본 논문은 2000년도 인하대학교 연구비 지원에 의해 수행되었음.

있다. 이에 저자는 DNA 배수성(DNA ploidy) 및 지수(DNA index)에 대한 기존인자와 무병 생존율(disease free survival)과의 상관관계를 규명하고, 예후인자들 중 비교적 그 효용성이 인정받고 있는 림프절 전이상태에 따른 무병 생존율을 분석하여 DNA 분석결과와의 연관성을 규명함으로써 결장직장암에서 DNA 배수성과 지수 및 림프절 전이상태가 무병 생존율에 미치는 영향에 대해서 평가해 보고자 하였다.

방 법

1) 대상

1996년 6월부터 1999년 3월까지 인하대병원 일반외과에서 결장직장암으로 절제술을 시행한 250예 중 유세포 측정기를 이용한 DNA 분석과정을 거치지 않은 예와 무병 생존율 분석을 위해 수술 당시에 이미 원격전이로 되어 있었던 듀크스 병기 D를 제외한 듀크스 병기 A, B, C 198예를 대상으로 하였다. 대상환자의 남녀구성은 각각 104예(52.5%) 및 94예(47.5%)였고 평균연령은 59.4 ± 11.9 세였으며 연령범위는 15세부터 80세였다. 평균 추적조사기간은 18.0 ± 7.8 개월이었으며 최단 및 최장 추적조사기간은 각각 5개월 및 39개월이었다.

종양의 위치는 결장 및 직장으로 분류하였으며 각각 89예(44.9%), 109예(55.1%)였다. 병기는 듀크스 병기로 나누었고 듀크스 B가 104예(52.5%)로 제일 많았으며 듀크스 C(89예; 44.9%), A(5예; 2.5%)의 순이었다. 수술은 근치적 절제술을 시행하였으며 전체 198예 중 저위 전방절제술이 63예(31.8%)로써 제일 많았고, 전방절제

술이 49예(24.7%), 우반결장절제술 39예(19.7%), 복회음절제술 34예(17.2%), 좌반결장절제술 8예(4.0%), 횡행결장절제술 5예(2.5%)의 순이었다.

2) 방법

(1) 유세포 측정방법: 각 환자로부터 얻은 포매된 파라핀 블럭을 이용하여 검사를 시행하였다. 검체를 50 μ m의 두께로 박절하여 종양의 크기에 따라 3~5절편을 얻고 이를 각각 10 ml의 xylene으로 실온에서 30분, 10분, 10분씩 총 3회의 탈파라핀 과정을 거쳐 원심 분리하였다. 이 후 10 ml absolute alcohol에 10분간 2회, 95%, 70%, 50% alcohol 10 ml에 각각 10분간 1회씩 처리하고 10 ml의 증류수에 하룻동안 흡수시켰다. 증류수를 제거한 후 0.5%, 2 ml의 pepsin solution에 넣어 37°C water bath에서 30분간 배양하고 원침시킨 후 citrate buffer 50 μ l로 재부유시킨 뒤 각각 trypsin, RNase, propidium iodide가 첨가된 stock solution을 가하고 실온에서 10분간 방치하여 DNA를 염색하였다. 그 후 47 μ m pore 크기의 nylon mesh로 여과하여 single cell suspension을 만들고 EPICS Elite flow cytometry (Beckman Coulter, Inc., Miami, Florida, USA)를 사용하여 DNA histogram을 얻었다.

(2) DNA 배수성 및 DNA 지수(DI)의 분석방법: DNA histogram상 G0/G1에서 하나의 peak를 보이는 경우와 G0/G1의 DNA content 값의 2배에 부합하는 G2M peak를 가지는 경우를 이배체(diploid)로 판정하였고 이때 DI 값을 1.00으로 하였다. G2M peak를 두 개 이상 보이는 경우를 이수배수체(aneuploid)로 판정하였으며 이 때

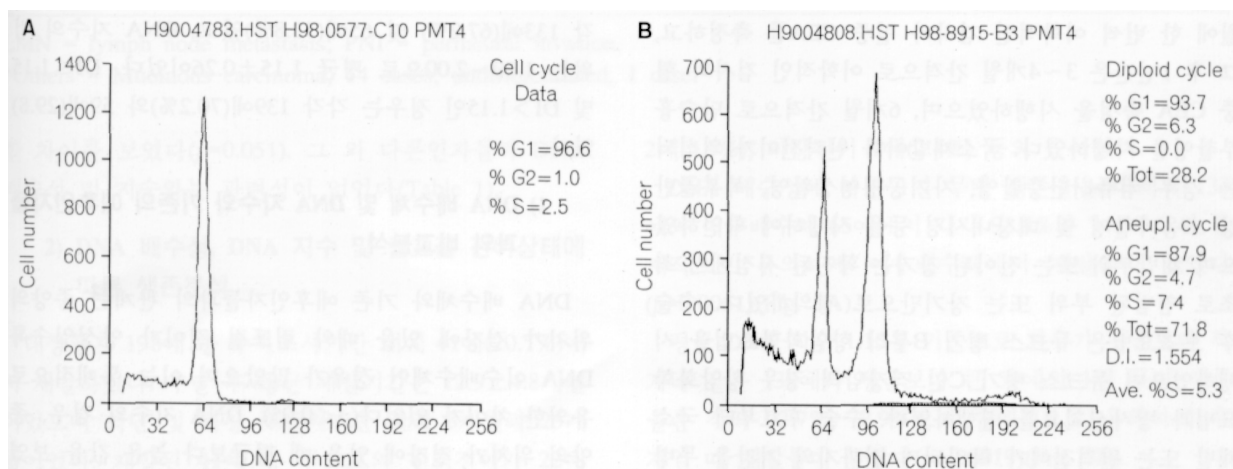


Fig. 1. DNA histograms from colorectal carcinoma samples showing (A) DNA diploid and (B) DNA aneuploid patterns measured by EPICS Elite flow cytometry.

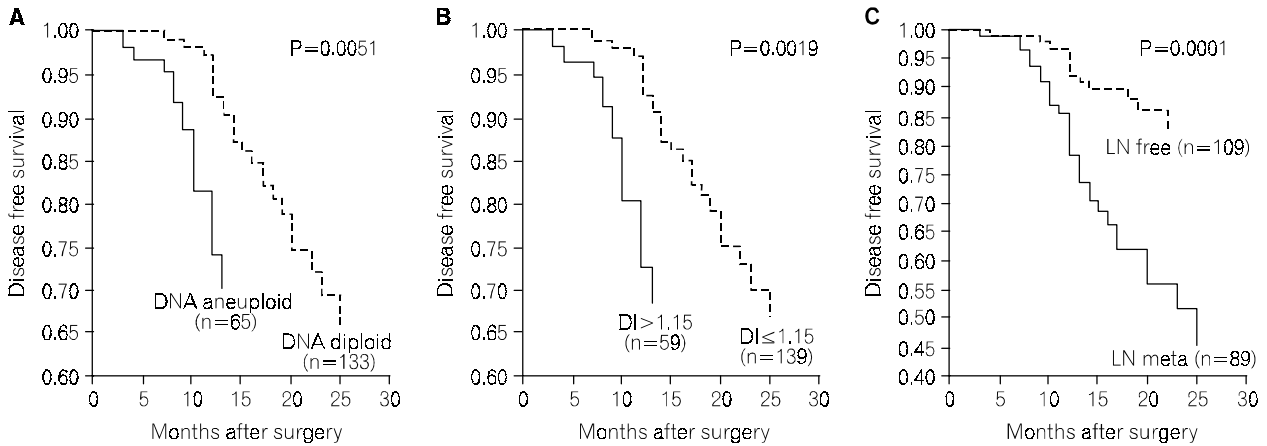


Fig. 2. Disease free survival curve according to the (A) DNA ploidy, (B) DNA index and (C) lymph node status of tumors (survival analysis by Gehan's generalized Wilcoxon method). DI=DNA index; LN free = negative lymph node metastasis; LN meta = positive lymph node metastasis.

DI는 upper G0/G1 peak의 fluorescent intensity와 lower G0/G1 peak의 fluorescent intensity간의 ratio로써 정의하였다(Fig. 1).

(3) DNA 배수성 및 DNA 지수와 기존의 예후인자들과의 비교분석: DNA histogram으로 배수성 패턴과 DNA 지수를 판정한 후, 전자의 경우 이배체와 이수배체로, 후자는 평균 DI 값을 기준으로 $DI \leq$ 평균값 및 $DI >$ 평균값으로 대별하여 연령, 성별, 종양의 크기, CEA 수준, 종양의 위치, 듀크스 병기, 조직학적 분화도, 림프절 전이 여부, 신경침윤 등의 기존 예후인자들과의 관계를 비교분석하였다.

(4) DNA 배수성, DNA 지수 및 림프절 전이상태에 따른 생존분석: 수술 후 환자들에게 외래를 통한 정기적인 추적조사가 진행되었다. 수술 후 1년간은 약 2개월에 한 번씩 이학적인 검사와 혈중 CEA를 측정하고, 그 후 1년간은 3~4개월 간격으로 이학적인 검사와 혈중 CEA 측정을 시행하였으며, 6개월 간격으로 단순흉부촬영을 시행하였다. 국소재발이나 원격전이가 의심되는 경우 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상촬영, 복부골반강 초음파촬영 및 대장내시경 등을 시행하여 확인하였으며 재발부위 또는 전이된 장기는 확진된 시점에서 최초로 침범된 부위 또는 장기만으로 정의하였다. 수술 후 보조요법은 듀크스 병기 B부터 항암화학요법을 시행하였으며 듀크스 병기 C인 직장암의 경우 항암화학요법과 방사선치료를 병행하였다. 수술 후로부터 국소재발 또는 원격전이가 확인되기 전까지의 기간을 무병생존기간으로 정의하고 DNA 배수성, 지수 및 림프절 전이상태에 따른 생존분석을 시행하였다.

(5) 통계학적 분석: 통계학적 분석은 개인용 컴퓨터의 통계 프로그램인 PC-SAS (version 6.12)를 이용하여 처리하였다. DNA 배수성 및 지수와 기존의 예후인자와의 관련성은 Chi-Square와 Student t-test로 분석하였고 DNA 배수성, 지수 및 림프절 전이상태에 따른 생존곡선에 대한 비교분석은 Gehan의 일반화한 윌콕슨 법(Gehan's generalized Wilcoxon method)에 의한 생존분석을 시행하여 차이를 검정하였으며 술 후 무병 생존율은 Kaplan-Meier 분석법으로 산출하였다. 각각의 경우에 있어서 통계적 유의수준은 95%로 하였다.

결 과

전체 대상 198예 중 DNA 이배체와 이수배체는 각각 133예(67.2%) 및 65예(32.8%)였고, DNA 지수의 범위는 1.00~2.00으로 평균 1.15 ± 0.26 이었다. $DI \leq 1.15$ 및 $DI > 1.15$ 인 경우는 각각 139예(70.2%)와 59예(29.8%)였다.

1) DNA 배수체 및 DNA 지수와 기존의 예후인자들과의 비교분석

DNA 배수체와 기존 예후인자들과의 관계는 종양의 위치가 결장에 있을 때와 림프절 전이가 양성일수록 DNA 이수배체인 경우가 많았으며 이는 통계적으로 유의한 차이가 있었다($p < 0.05$). DNA 지수의 경우, 종양의 위치가 결장에 있을 때 평균보다 높은 값을 보였다($p = 0.043$). 듀크스 병기가 진행될수록 DNA 이수배체인 경우가 많았으며 이는 통계적으로 경계역상 유의

Table 1. Comparison of preexistent prognostic factors with DNA ploidy and DNA index of patients with colorectal cancer using Chi-Square test and Student t-test

Factors	DNA ploidy (%)		p-value	DNA index (%)		p-value
	Diploid (n=133)	Aneuploid (n=65)		≤1.15 (n=139)	>1.15 (n=59)	
Gender			0.729			0.536
Male	71 (68.3)	33 (31.7)		75 (72.1)	29 (27.9)	
Female	62 (66.0)	32 (34.0)		64 (68.1)	30 (31.9)	
Tumor location			0.039			0.043
Colon	53 (59.6)	36 (40.4)		56 (62.9)	33 (37.1)	
Rectum	80 (73.4)	29 (26.6)		83 (76.1)	26 (23.9)	
Dukes' stage			0.051			0.107
A	5 (100)	0 (0)		5 (100)	0 (0)	
B	75 (72.1)	29 (27.9)		77 (74.0)	27 (26.0)	
C	53 (59.6)	36 (40.4)		57 (64.0)	32 (36.0)	
Histological grade			0.607			0.437
Well	38 (69.1)	17 (30.9)		38 (69.1)	17 (30.9)	
Moderately	73 (64.0)	41 (36.0)		77 (67.5)	37 (32.5)	
Poorly	10 (71.4)	4 (28.6)		12 (85.7)	2 (14.3)	
Others*	12 (80.0)	3 (20.0)		12 (80.0)	3 (20.0)	
LMN			0.039			0.087
Positive	53 (59.6)	36 (40.4)		57 (64.0)	32 (36.0)	
Negative	80 (73.4)	29 (26.6)		82 (75.2)	27 (24.8)	
PNI			0.171			0.296
Positive	38 (60.3)	25 (39.7)		41 (65.1)	22 (34.9)	
Negative	94 (69.6)	41 (30.4)		97 (71.9)	38 (28.1)	
CEA (ng/ml)			0.762			0.572
≤5.0	83 (41.9)	42 (21.2)		86 (43.4)	39 (19.7)	
>5.0	50 (25.3)	23 (11.6)		53 (26.8)	20 (10.1)	
Factors (Mean)	Diploid	Aneuploid	p-value	≤1.15	>1.15	p-value
Age (years)	59.3	59.8	0.798	59.0	60.5	0.446
Tumor size (cm)	5.6	5.8	0.436	5.6	5.8	0.400

LMN = lymph node metastasis; PNI = perineural invasion.

*Others = Mucinous carcinoma, 14 cases; undifferentiated, 1 case.

한 차이를 보였다($p=0.051$). 그 외 다른인자들과 DNA 배수성 및 지수와는 관련성이 없었다(Table 1).

2) DNA 배수성, DNA 지수 및 림프절 전이상태에 따른 생존분석

대상환자 198예 중 추적조사기간 내에 41예(20.7%)에서 재발하였다. 수술 후 평균 재발기간은 12.9 ± 4.8 개월이었으며 최단 및 최장 재발기간은 각각 3개월과 25개월이었다. 재발된 41예 중 간으로의 원격전이가 22예(53.7%)로써 제일 많았으며 문합부 7예(17.1%), 폐 전이 4예(9.7%), 복막전이 3예(7.3%), 요관 및 골 전이 각각

2예(4.9%), 비장전이 1예(2.4%) 등의 순이었다.

DNA 배수성에 따른 1년 무병 생존율은 이배체 133예와 이수배수체 65예에서 각각 92.5%와 74.3%로써 통계적으로 유의하게 이수배수체에서 재발률이 높았다($p=0.0051$)(Fig. 2A).

평균 DNA 지수 1.15를 기준으로 지수가 평균보다 작거나 같은 139예와 평균보다 큰 59예의 1년 무병 생존율은 각각 92.7%, 72.9%로써 통계적으로 유의하게 후자일 때 재발률이 높았다($p=0.0019$)(Fig. 2B).

수술 당시 림프절 전이 유무에 따른 1년 무병 생존율의 경우, 수술 시 림프절 전이가 있었던 89예에서는

78.0%였고 림프절 전이가 없었던 109예에서는 91.9%로써 전이가 있었던 89예에서 통계적으로 유의하게 재발률이 높았다($p=0.0001$)(Fig. 2C).

고 찰

결장직장암에 있어서 전통적인 예후 예측인자로서는 널리 알려진 바와 같이 원발종양의 침습정도, 림프절 전이상태, 원격전이의 유무, 조직학적 분화도 및 수술 전후 CEA, CA 19-9와 같은 종양 표식자 등의 다양한 인자들이 있다. 특히 원발종양의 침습정도와 림프절 전이상태는 듀크스 병기를 구성하는 주된 인자로서 비교적 그 객관성을 인정받고 있다. 그러나 최근의 보고에 의하면 통상적인 병리검사 및 염색에서 림프절 전이가 발견되지 않거나 혹은 미세전이의 존재로 인하여 병기가 과소평가되어 수술 후에 증식함으로써 술 후 국소재발과 원격전이에 원인을 제공하고 있다는 주장이 나오고 있다.^{2,3}

결장직장암에서 유세포 측정기를 이용한 DNA에 대한 연구는 1982년 Wolley등¹이 DNA 이배체 종양을 가진 환자의 5년 생존율이 65%인데 비해 DNA 이수배수체 환자는 단지 8%였다고 최초로 보고한 이래로 그 자체로서의 독립적인 예후인자로서 뿐만 아니라 기존의 예후인자와의 상관관계에 있어서 그 중요성이 더욱 강조되고 있다.^{4,5} 그러나 기존의 예후인자들과 상관관계에 대한 연구는 아직도 보고자에 따라 차이가 많다. Jones등⁶은 70세 이상 노령층으로 갈수록 DNA 이수배수체 종양이 많아진다고 보고하였으나 Scott등⁷은 DNA 배수성과 연령 및 성별은 무관하다고 보고하였다. 본 연구에서도 DNA 배수성과 연령 및 성별은 무관함을 보여 주고 있다.

Silvestrini등⁸과 Tomoda등⁹은 원발종양의 위치, 듀크스 병기 및 조직학적 분화도와 DNA 배수성과는 유의한 차이가 없다고 보고하였으나 반면에 Halvorsen과 Johannesen¹⁰은 조직학적 분화도에서는 유의한 차이가 없었으나 듀크스 병기 및 림프절 전이 등과는 차이가 있으며 종양의 위치에 있어서도 통계학적 의의는 없으나 결장(42%)보다 직장(56%)에서 DNA 이수배수체가 많다고 보고하고 있다. 또한 Daniel등¹¹도 듀크스 병기 및 림프절 전이상태가 DNA 배수성과 연관관계가 있다고 보고하고 있다. 이는 아직까지도 결장직장암의 예후 판정에 있어서 광범위하게 사용되고 있는 지표인 듀크스 병기 및 림프절 전이상태와 DNA 배수성 사이의 상관관계를 강조한 것으로 간접적으로 DNA 배수성이 종

양의 예후와 관련이 있음을 시사하는 것이라 하겠다. 본 연구에서는 통계학적으로 유의하게 결장(40.4%)에서 직장(26.6%)보다 DNA 이수배수체가 많았는데, 이는 연구기간동안 절제술이 시행된 총 250예 중 연구조건을 충족시키지 못해 제외된 52예로 인한 편재오차에서 기인하는 것으로 생각된다. 실제로 제외된 52예 중 직장암은 34예였고 다시 이 34예 중 15예에서는 수술 당시 원격전이가 있었으며 26예에서는 DNA 분석이 수반되지 않아 대상에서 제외되었고 중복된 7예는 원격전이가 있으면서 DNA 분석이 시행되지 않은 예였다. 또한 림프절 전이가 양성일수록 DNA 이수배수체인 경우가 많았으며($p<0.05$) 비록 통계학적 의의는 없었으나 DNA 배수성과 듀크스 병기 사이에서도 경계역상의 유의성을 나타내었다($p=0.051$).

생존분석에 있어서도 DNA 분석결과는 보고자에 따라 다양하게 주장되고 있다. 국내의 보고로는 임파 채¹²는 DNA 이배체에서 21개월 생존율이 85%, 이수배수체의 경우 55.6%였다고 보고하였으며 국외로는 Chapman등¹³이 듀크스 병기 B에서 DNA 이배체와 이수배수체의 경우 5년 무병 생존율이 각각 75% 및 54%로써 DNA 배수성이 예후인자로서 유용하다고 보고하였으나 Fisher등¹⁴과 Visscher등¹⁵은 각각 결장직장암에 있어서 DNA 배수성과 생존율과는 유의한 차이가 없다고 주장하였다. 본 연구의 경우 추적조사기간의 한계로 인하여 비록 1년 무병 생존율에 국한하였으나 DNA 이배체와 이수배수체의 경우 각각 92.5% 및 74.3%로써 유의한 차이가 있었다($p=0.0051$).

Harlow등¹⁶은 DNA 지수를 1.2를 기준으로 하여 1.2보다 작거나 같은 경우에 예후가 좋다고 보고하였고 Tomoda등⁹은 1.6을 기준으로 분석한 결과 DNA 지수가 상대적으로 DNA 배수성보다 예후인자로서의 중요성이 더 높다고 보고하였으며 정등¹⁷의 경우에도 1.6을 기준으로 하여 1.6보다 작은 경우 2년 생존율이 72%, 1.6보다 크거나 같은 경우는 52%로 예후인자로서 유의한 차이가 있다고 보고하였다. 본 연구에서는 평균 DNA 지수 1.15를 기준으로 하여 1.15보다 작거나 같은 경우 1년 무병 생존율이 92.7%였고 1.15보다 클 경우 72.9%로써 통계적으로 유의하게 지수가 평균보다 클 경우 재발률이 더 높았으며 이는 다른 보고들과 비교하여 크게 다르지 않았다.

결장직장암에 있어서 광범위 임파 광청술은 여전히 논란의 여지가 있다. 그럼에도 불구하고 혹자는 수술 후 병기결정에 있어서 기본적인 요소로 뿐만 아니라 무병 생존율을 강화시켜 준다는 관점에서 임파 광청술의

중요성을 강조하고 있다.

Pietra¹⁸은 결장직장암에 있어서 국소재발은 DNA 유세포 분석상 DNA 이수배수체로 발견되면서 림프절 전이가 있을 때 그 빈도가 증가하는 반면에 이배체이면 림프절 전이가 없을 때에는 실제적인 면에서 재로에 가깝다고 보고하였으며 Donati¹⁹은 수술 시 광범위 임파관 절제술을 시행한다면 5년 생존율에 있어서 약 6~8% 정도의 상승효과가 기대된다고 보고하였다. 저자의 경우에도 림프절 전이 여부는 DNA 배수성뿐만 아니라 생존율에 있어서도 강한 연관성을 나타내고 있었다. 즉 림프절 양성일 경우 DNA 이수배수체로 발견될 가능성이 높았으며($p=0.039$) 림프절 전이 유무에 따른 1년 무병 생존율은 림프절 전이가 있었을 때 78.0%였고 없었을 때는 91.9%로써 전이가 있었던 예에서 통계적으로 유의하게 재발률이 높았다($p=0.0001$).

결 론

저자는 결장직장암으로 근치적 절제술을 시행한 듀크스 병기 A, B, C 198예를 대상으로 DNA 배수성과 지수 및 림프절 전이상태가 무병 생존율에 미치는 영향에 대한 분석을 통하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

림프절 전이가 양성일수록 DNA 이수배수체인 경우가 많았으며 통계적으로 유의한 차이가 있었다. 림프절 전이가 음성이거나, 유세포 측정기를 이용한 DNA 분석에서 이배체이거나 혹은 DNA 지수가 평균 이하일 경우 그렇지 않은 예보다 유의하게 재발률이 낮았다.

이상의 결과로써 DNA 배수성과 지수 및 림프절 전이 상태사이에는 비교적 유의한 연관성이 존재하리라는 추론이 가능하였으며, 이들 인자들이 수술 후 결장직장암에서 재발유무의 예측에 있어서 예후인자로서 유용하리라 생각된다. 그러나 이에 대한 보다 확정적인 결론을 위해서는 더 많은 환자를 대상으로 장기간 추적 조사하여 다변량 분석을 통한 재평가가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Wolley RC, Schreiber K, Koss LG, Karas M, Sherman A. DNA distribution in human colon carcinomas and its relationship to clinical behavior. *J Natl Cancer Inst* 1982;1:15-22.
2. Crucitti F, Doglietto GB, Bellantone R, Sofo L, Bosola M, Ratto C, et al. Accurate specimen preparation

and examination is mandatory to detect lymph node and avoid understating in colorectal cancer. *J Surg Oncol* 1992;3:152-7.

3. Natsugoe S, Aiko T, Shimazu H. A detailed histological study on occult metastasis of the lymph node. *Jpn J Surg* 1992;5:528-32.
4. Hedley DW, Fridelander ML, Taylor IW, Rugg CA, Musgrove EA. Method for analysis of cellular DNA content of paraffin-embedden pathological material using flow cytometry. *J Histochem Cytochem* 1983; 11:1333-5.
5. Melamed MR, Enker WE, Banner P, Janov AJ, Kesler G, Darzynkiewicz Z. Flow cytometry of colorectal cancer with three-year follow-up. *Dis Colon Rectum* 1986;3:184-6.
6. Jones DJ, Moore and Schofield PF. Prognostic significance of DNA ploidy in colorectal cancer: a prospective flow cytometric study. *Br J Surg* 1988;75: 28-34.
7. Scott NA, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Beart RW, Lieber MM. Colorectal cancer. Dukes' stage, tumor site, preoperative plasma CEA level, and patient prognosis related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg* 1987;12:1375-9.
8. Silvestrini R, D'Agnano I, Faranda A, Costa A, Zupi G, Cosimelli M, et al. Flow cytometric analysis of ploidy in colorectal cancer: a multicenteric experience. *Br J Cancer* 1993;5:1042-50.
9. Tomoda H, Kakeji Y, Furusawa M. Prognostic significance of flow cytometric analysis of DNA contents in colorectal cancer: a prospective study. *J Surg Oncol* 1991;53:144-151.
10. Halvorsen TB, Johannesen E. DNA ploidy, tumor site, and prognosis in colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 1990;25:141-8.
11. Daniel S, Everett SB, Oskar EF. DNA contents in human cancer. application in pathology and clinical medicine. *Arch Pathol Lab Med* 1989;113:619-22.
12. 임채용, 채권목. 대장 및 직장암에서 DNA ploidy의 예후인자로서의 의의. *대한외과학회지* 1991;4:467- 72.
13. Capman MA, Hardcastle JD, Armitage NC. Five-year prospective study of DNA tumor ploidy and colorectal cancer survival. *Cancer* 1986;58:2082-7.
14. Fisher ER, Siderits RH, Sass R, Fisher B. Value of assessment of ploidy in rectal cancers. *Arch Path Lab Med* 1989;113:525-33.
15. Visscher DW, Zarbo RJ, Ma CK, Sakr WA, Crissman JD. Flow cytometric DNA and clinicopathological analysis of Dukes' stage A & B colonic adenocar-

cinomas: a retrospective study. *Mod Pathol* 1990;6:709-12.

16. Harlow S, Eriksen B, Poggensee L, Chmiel J, Scarpelli DG, Murad T, et al. Prognostic implications of proliferative activity and DNA aneuploid in Astler-Collar Dukes' stage C colonic adenocarcinomas. *Cancer Res* 1991;9:2403-9.
17. 정기훈, 이은숙, 백정원, 서성목, 문홍영, 김세민. 결장 및 직장암의 예후인자로서 DNA 지수의 의의성. *대한외*

과학회지 1996;6:838-45.

18. Pietra N, Sarli L, Thenasseril BJ, Costi R, Sansebastiano G, Peracchia A. Risk factors of local recurrence of colorectal cancer: a multivariate study. *Hepatogastroenterology* 1998;23:1573-8.
 19. Donati A, Zang G, Brancato G, Privitera A, Zang A. The role of lymphadenectomy in colorectal neoplasms. *Minerva Chir* 1998;12:993-9.
-