

우측 결장암 환자에서 복강경 및 개복수술 후 장기 생존율 비교

경북대학교 의과대학 외과학교실

최 석 경 · 이 종 호 · 최 규 석

Comparison of Long-term Survival for Laparoscopic-assisted Surgery and Open Surgery for Right Colon Cancer: A Case-Control Study

Seok-Kyoung Choi, M.D., Jong-Ho Lee, M.D., Gyu-Seog Choi, M.D.

Division of Colorectal Surgery, Department of Surgery, Kyungpook National University, School of Medicine, Daegu, Korea

Purpose: The aim of this study was to compare the long-term oncologic outcomes of laparoscopy assisted and open surgery for patients with right colon cancer. **Methods:** From June 1996 to May 2000, 35 patients underwent curative surgery with a laparoscopic-assisted right hemicolectomy (LAC), and from among the patients who had curative open surgery, 35 patients with clinicopathologic characteristics comparable to those of the LAC group were selected and matched as a control group (OC). A comparative analysis of long-term survival and patterns of recurrence between these two groups was done. **Results:** There were no statistical differences in demographic, laboratory and pathologic characteristics between the two groups. The mean follow-up period was 54.5 months. The overall five-year survival was 82.9% in the LAC group and 68.6% in the OC group, but was not statistically significant ($P=0.17$). Interestingly, the five-year survival of patients with TNM stage III tumors was significantly higher in the LAC group (84.2%) than in the OC group (52.6%) ($P=0.04$). There were no port-site recurrences or operative deaths. **Conclusions:** The long-term oncologic outcomes of laparoscopic surgery for right-sided colon cancer were similar to those of open surgery. Interestingly, laparoscopic surgery for stage III tumors showed better survival than open surgery. However, a more large-scaled randomized study will be needed to clarify the oncologic safety of laparoscopic surgery for colon cancer. **J Korean**

Soc Coloproctol 2004;20:384-390

Key Words: Laparoscopic surgery, Case-control study, Long-term survival, Oncologic safety
복강경 수술, 환자-대조군 연구, 장기 생존율, 종양학적 안정성

서 론

복강경수술은 개복수술에 비해 입원기간의 단축, 빠른 장운동의 회복, 술 후 동통의 감소, 창상 합병증의 감소, 환자의 조기 회복 등의 장점이 있는 것으로 인정되고 있으며 담낭절제술을 비롯하여 외과의 여러 영역에서 개복수술을 대체하는 술식으로 자리잡고 있다.^{1,2}

결장질환에 1991년에 복강경수술이 처음 실시된 이후,^{3,5} 양성질환 및 조기 결장암을 중심으로 복강경 수술이 점차 늘고 있으나 복강경 담낭절제술과 같이 빠른 속도로 일반화되지는 않고 있다. 그 원인으로는 수술 술기가 타 장기 수술에 비하여 어려워 고도의 기술과 장기간의 수련이 요구된다는 점과 종양학적 안전성이 확인되지 않았다는 점을 들 수 있겠다. 그러나 최근 대규모 비교연구의 장기 성적이 발표되어 결장암의 치료에 복강경군과 개복군 간의 성적이 차이가 없거나 오히려 복강경군에서 더 나은 것으로 보여 더 많은 관심이 집중되고 있다.^{6,7}

이에 저자들은 본 연구를 통하여 우측 결장암 환자에서 복강경 및 개복수술 후 장기생존율을 비교하여 복

접수: 2004년 7월 7일, 승인: 2004년 10월 23일
책임저자: 최규석, 700-721, 대구시 중구 삼덕2가 50
경북대학교병원 외과학교실
Tel: 053-420-5605, Fax: 053-421-0510
E-mail: kyuschoi@knu.ac.kr

본 논문의 요지는 2004년 대한대장항문학회 춘계학술대회에서 구연 발표되었음.

Received July 7, 2004, Accepted October 23, 2004

Correspondence to: Gyu-Seog Choi, Department of Surgery, Kyungpook National University, School of Medicine, 50 Samduk 2-ga, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea.
Tel: +82-53-420-5605, Fax: +82-53-421-0510
E-mail: kyuschoi@knu.ac.kr

강경수술의 종양학적 안전성에 대해 알아보하고자 하였다.

혹은 자동봉합기를 이용한 기능적 단단문합을 시행하였다.⁸

방 법

결 과

본 연구는 1996년 6월부터 2000년 5월까지 경북대학교병원 외과에서 수술 받은 111명의 우측결장암 환자 중 근치적 복강경수술을 시행한 35명(복강경군)과 같은 시기에 비슷한 병기로 개복수술을 시행한 35명의 대조군(개복군)을 대상으로 하였다.

복강경수술은 한 명의 술자에 의해 시행되었으며, 개복수술은 복강경수술을 시행한 술자를 포함하여 두 명의 술자에 의해 이루어졌고, 모든 수술은 D2 이상의 림프절 절제술을 시행하였다.

수술 후 보조적 항암화학요법은 복강경군과 개복군 모두 TNM II기와 III기 환자에서 특별한 금기가 없는 경우에 모두 시행하였으며, 경구용 doxifluridine과 levamisol을 1년간 복용하도록 하였다.

수술 후 추적관찰은 대부분 외래를 통하였으며, 혈청 암태아성항원(CEA)을 처음 2년간은 3개월마다 측정하였으며, 그 후 3년간은 6개월마다 측정하였다. 혈청 암태아성항원의 상승 혹은 이학적 검사에 이상이 없는 경우 매년 복부 및 골반전산화단층촬영, 단순흉부촬영 및 대장내시경검사를 시행하여 재발여부를 확인하였다. 추적예정일보다 6개월 이상 지연될 때는 전화문의를 하였으며 전 예에서 생존여부를 확인할 수 있었다.

통계처리는 SPSS 11.5를 사용하였으며, 두 군 간 변수의 비교는 Chi-square test와 T-test를 사용하였고, 생존율은 Kaplan-Meier방법으로 구하여 Log-rank test로 비교하였다. P값이 0.05 미만일 때 통계적으로 의미가 있다고 판정하였다.

[복강경수술 방법]

이전에 발표된 방법과 같이 일반적인 전신마취와 기복술(12 mmHg)하에 제대부를 포함한 4개의 투관침을 통하여 1) 회맹부에서 간만곡부로, 2) 횡행결장에서 간만곡부로, 3) 외측에서 내측으로 우측 결장을 유리한 후 회맹부 및 원위부 결장이 상복부 정중선의 투관침까지 긴장 없이 당겨지면 상복부 투관침부위를 약 2~3인치 정도 확장하여 직접시야 하에서 암 근위 및 원위부 결장을 절제하고 절제연을 복강 내로 다시 넣은 후 부채꼴 모양의 결장간막의 꼭지점 부위인 상장간동, 정맥주변의 림프절을 포함하여 우측결장의 영역 림프절을 절제를 하였다. 장관문합은 수기 단단문합

1) 환자 및 종양의 병기와 분포

2004년 3월까지 평균 추적기간은 54.5 ± 25.1 개월이었다(복강경군 58.5 ± 23.4 개월, 개복군 50.6 ± 26.4 개월, $P=0.19$). 환자의 평균연령은 복강경군 62 ± 11 세, 개복군 63 ± 10 세였으며, 남녀 비는 복강경군 17 : 18, 개복군 19 : 16으로 두 군 간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 종양의 병기는 복강경군에서 TNM (AJCC, UICC 6th. edition) 0기 2예, I기 3예, II기 11예 그리고 III기가 19예였고, 개복군에서는 0기, I기는 없었고, II기 16예, III기 19예였다. 본 연구 시행 당시 복강경 수술의 적응을 종양의 단경이 5 cm 이하이고 수술 전 영상적 검사상 주위조직의 침윤이나 심한 림프절 증대가 없는 경우로 한정하였기 때문에 조기결장암의 경우 대부분 복강경수술을 시행하였고, 임의 대조군 설정시 조기 우측 결장암에 해당되는 개복군을 찾을 수가 없었다. 하지만 통계학적으로는 유의한 차이가 없었다. 수술 전 혈청 암태아성항원(CEA)은 복강경수술군에서 9.7 ± 22.1 ng/ml, 개복군에서 6.7 ± 9.3 ng/ml이었고, 술 후 조직검사상의 종양의 분화도(고분화암 : 중분화암 : 미분화암, 각각 5예 : 23예 : 7예, 3예 : 27예 : 5예), 종양의 크기(6.4 ± 2.3 cm, 6.8 ± 2.6 cm), 림프관 침범(48.6%, 45.7%), 정맥침범(17.1%, 11.4%)등의 종양학적 특성에서도 두 군 간의 유의한 차이를 발견할 수 없었다(Table 1).

2) 재발 및 생존율

추적기간 중 이학적 검사 혹은 영상적 검사상 종양의 재발이 확인된 경우는 복강경군에서 14.3%, 개복군에서 22.9%였으며, 수술 후 재발이 확인될 때까지의 기간은 복강경군이 평균 12.2 ± 7.1 개월, 개복군이 13.4 ± 13.1 개월로 두 군 간의 유의한 차이를 나타내지 않았다. 특이하게 복강경 수술 후 5개월째 간재발이 발견된 환자는 미분화 결장암 간전이 및 간정맥종양혈전 확인되어 간절제술 및 혈전제거술을 시행하였으나, 술후 8개월째 사망하였는데 이는 매우 빠른 전이와 진행을 가지는 종양의 생물학적 특성 때문이라고 생각한다(Table 2). 재발의 양상을 보면 간, 폐 등으로 원격 전이가 확인된 경우가 복강경군에서 3예, 개복군에서 5예가 있었고, 복막과종이 각각 1예, 2예에서 확인되

Table 1. Characteristics of patients and tumor

	LAC* (n=35)	OC† (n=35)	P-value
Age (year)	62±11	63±10	0.53
Sex (male : female)	17 : 18	19 : 16	0.81
Stage			0.12
0	2	0	
I	3	0	
II	11	16	
III	19	19	
Preoperative CEA (ng/ml)	9.7±22.1	6.7±9.3	0.52
Stage II	5.1±4.8	5.6±7.6	0.84
Stage III	4.8±3.7	8.0±11.3	0.37
Tumor differentiation: (W/M/P)†	5/23/7	3/27/5	0.56
Stage II	1/8/2	2/13/1	0.61
Stage III	1/14/4	1/14/4	1.0
Tumor diameter (cm)	6.4±2.3	6.8±2.6	0.58
Stage II	6.6±1.9	6.2±2.4	0.64
Stage III	6.5±2.2	7.2±2.7	0.4
Lymphatic invasion	48.6%	45.7%	0.81
Stage II	36.4%	37.5%	0.95
Stage III	63.2%	52.6%	0.51
Venous invasion	17.1%	11.4%	0.73
Stage II	27.3%	6.3%	0.13
Stage III	15.8%	15.8%	1.0
No. of lymph nodes			
Harvested	26.7±12.2	24.9±12.1	0.54
Metastatic	2.0±3.3	1.6±2.3	0.54
Operation time (min)	217±38.6	211±58.7	0.64
Follow-up period (months)	58.5±23.4	50.6±26.4	0.19
Follow-up rate	100%	100%	1.0

*LAC = laparoscopic-assisted colectomy group; †OC = open colectomy group; †W = well differentiated, M = moderately differentiated, P = poorly differentiated.

Table 2. Tumor recurrence and survival

	LAC	OC	P-value
Tumor recurrence	14.3%	22.9%	0.54
Stage II	9.1%	12.5%	0.64
Stage III	21.1%	31.6%	0.37
Time to recurrence (months)	12.2±7.1	13.4±13.1	0.86
Stage II	5*	16±4.2	0.28
Stage III	14±6.7	12.5±15.3	0.86
Overall 5-year survival	82.9%	68.6%	0.17
Stage II	90.9%	87.5%	0.79
Stage III	84.2%	52.6%	0.04
Disease free 5-year survival	80.0%	62.9%	0.11
Stage II	90.9%	75.0%	0.33
Stage III	78.9%	52.6%	0.08

*: In a patient with undifferentiated colon cancer, hepatic metastasis with tumor thrombus in hepatic vein occurred 5 months after operation. Despite of hepatectomy with thrombectomy, she died of multiple hepatic recurrence 8 months after operation.

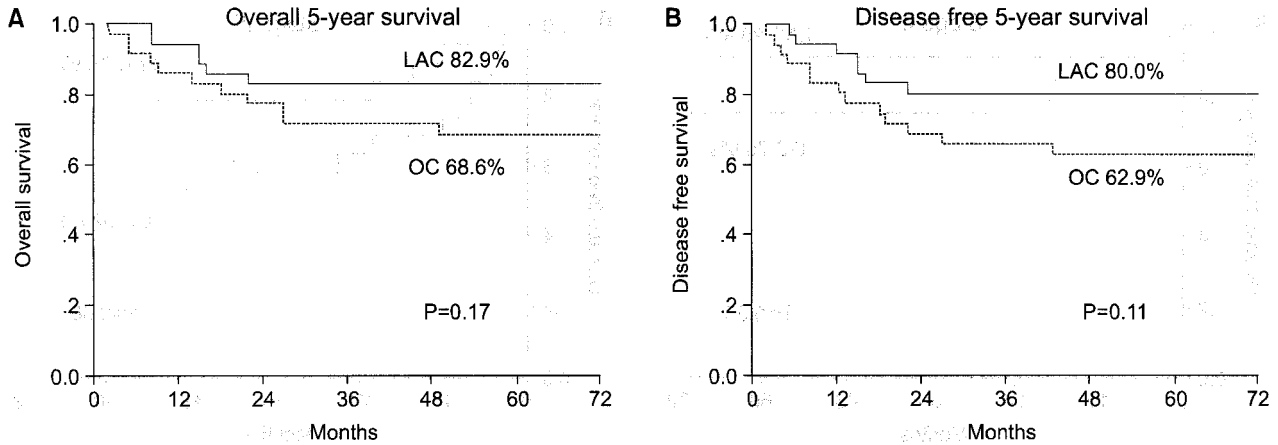


Fig. 1. Overall 5-year survival and disease free 5-year survival.

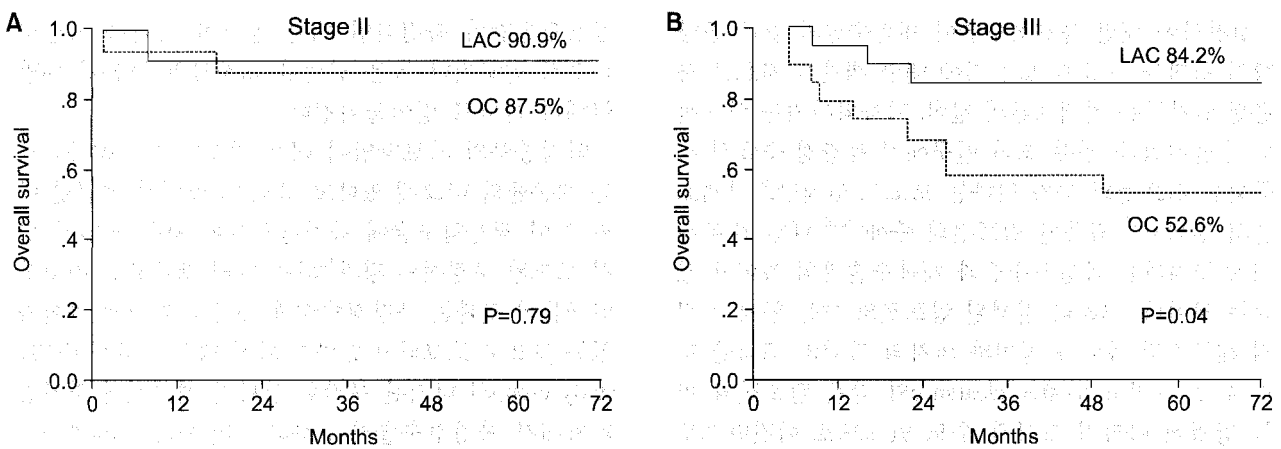


Fig. 2. Stage specific 5-year survival.

Table 3. Patterns of recurrence

	LAC	OC
Distant metastasis	3	5
Local recurrence	0	0
Peritoneal seeding	1	2
Port site or incisional	0	0
Unknown	1	1

었으나, 국소재발 혹은 창상재발 등은 두 군 모두에서 확인되지 않았다. 특히 복강경군에서 투관침부위의 재발은 없었다(Table 3). 각 군 간의 5년 생존율은 복강경군 82.9%, 개복군 68.6%였으며, 무병 5년 생존율은 복강경군 80.0%, 개복군 62.9%로 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 1). 종양의 병기별 생존율 비교에서

TNM II기 환자에서는 5년 생존율이나 5년 무병 생존율의 유의한 차이가 없었으나, 흥미롭게도 TNM III기 환자의 5년 생존율이 복강경군 84.2%로 개복군 52.6%에 비하여 유의하게 높았고(P=0.04) (Fig. 2), 5년 무병 생존율도 각각 78.9%, 52.6%로 복강경군에서 더 나은 경향을 보였으나 유의한 차이는 없었다(P=0.08) (Fig. 3).

고 찰

1991년 처음으로 결장질환에 복강경수술이 시행된 이후,^{3,5} 양성 질환에서는 기술적으로나 안전성면에서 개복수술을 대체할 수 있는 치료 방법으로 인정되고 있으나, 악성 결장질환에 대한 복강경술식은 기술적으로는 술자의 술기 정도에 따라 가능하다고 여겨지지만 종양학적 안전성에 대해서는 여전히 논쟁이 계속되어 왔다.

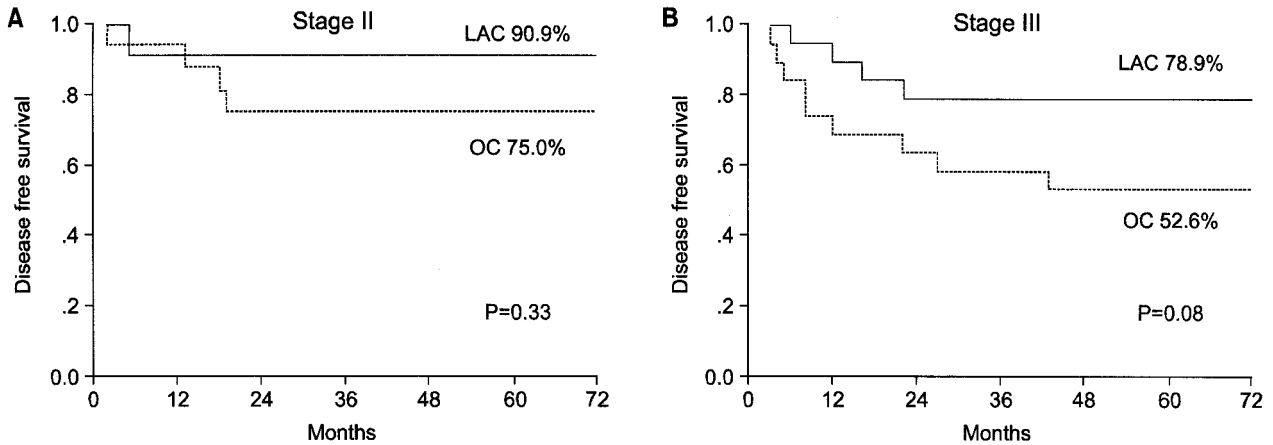


Fig. 3. Stage specific disease free 5-year survival.

결장암에 대한 복강경수술이 개복수술과 같은 종양학적 원칙을 지킬 수 있는지에 대한 객관적 지표로 사용된 인자들은 절제표본의 길이, 획득되어지는 림프절의 수들이었다. 일부 초기 연구에서 복강경 수술시 획득되는 림프절의 수가 적다는 보고도 있지만,⁹ 절제표본의 길이와¹⁰ 획득된 림프절의 수에^{2,6,10} 대한 대부분의 연구결과는 복강경수술과 개복수술과의 차이가 없다는 것이다. 그러나 절제된 림프절의 수는 환자 자신의 해부학적 차이나 병리와 의사의 검체의 세심한 조사 유무 그리고 fat-free clearance와 같은 림프절의 획득 방법에 따라서 달라질 수도 있으므로 이것만으로 수술의 적절성을 따지기는 힘들겠다.

1993년 결장암에 대한 복강경수술 후 처음으로 투관침 부위의 재발이 보고된 이후,¹¹ Berend 등¹²은 투관침 부위의 재발률을 21%까지 보고하는 등 복강경수술의 가장 큰 위험 요소로 여겨졌다. 투관침 부위 재발의 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만, 오염된 기구 등을 통한 직접파종, 굴뚝(chimney)효과, 종양세포의 기포화(aerosolization), 종양부위의 과도한 조작 등의 기술적인 문제, 기복, 이산화탄소에 의한 국소면역억제 등이 원인으로 제시되고 있다.¹³ Ziprin 등¹³이 1993년부터 2001년까지 27개의 연구결과를 검토한 결과 투관침 부위의 재발은 0.71~0.33%로 개복수술과의 차이가 없는 것으로 보고하였고, Milsom 등²과 Lacy 등¹⁴은 한 기관 내에서 비교적 많은 예의 복강경수술에 투관침 부위 재발은 없었다고 하며, 최근 COST study group과 같은 대규모 다기관 무작위전향적연구에서도 투관침 부위의 재발은 개복수술시 창상 재발과 비교하여 1% 내외로 차이가 없었다고 하였다.⁷ 그리고 본 연구에서도 이런 형태의 재발은 없었으며 이제는 이것이 복

강경수술만의 특징적인 재발 양상이 아니라 기술적 과오로 인하거나 혹은 진행된 대장암의 공통된 재발 형태의 하나로 받아들여진다.

악성종양의 치료방법에 대한 비교연구의 최종목표는 생존율의 비교에 있다고 하겠다. 앞에서 언급한 바와 같이 결장암수술에 복강경수술이 처음 도입될 당시 보고된 부정적인 결과¹²와는 달리 생존율을 비교한 연구들의 결과는 복강경수술과 개복수술 간의 차이가 없는 것으로 보고되고 있다.^{6,7} 가장 최근 발표된 COST study group의 다기관 무작위 전향적 연구에서 결장암 환자에서 복강경수술시 16%의 재발률과 86%의 3년 생존율, 개복수술시 18%의 재발률과 85%의 3년 생존율을 나타내었으며, 두 군 간에 유의한 차이가 없어 복강경수술이 결장암 환자의 치료에 하나의 가능한 치료 방법이 될 수 있다고 보고하였다.⁷ 이전에 처음으로 결장암 치료에 복강경수술과 개복수술의 장기성적에 관한 전향적 무작위 비교 연구 결과를 밝힌 Lacy 등⁶에 의하면, 219명의 결장암환자에 대한 무작위전향적연구에서 암 관련 생존율이 복강경수술군에서 개복수술군보다 유의한 정도는 아니지만 더 높다고 보고하였다. 특히 병기별 분석에서 TNM I기와 II기 환자들은 복강경군과 개복군 간에 비슷한 암 관련 생존율을 보였으나 특이하게 림프절 전이가 있었던 III기 환자에서, 복강경군에서 유의하게 더 나은 생존율을 보였다고 한다. 본 연구에서도 Lacy 등과 비슷하게 복강경군과 개복군 사이의 장기 생존율 비교에서 유의한 차이점을 확인하지 못했으나 오히려 더 진행이 된 III기 환자에서 5년 생존율이 복강경군 84.2%, 개복군 52.6%로 복강경군에서 유의하게 높았다. 이렇게 기관이나 연구자마다 결과에 차이가 나는 이유로는 COST study

group에 참가한 기관의 수가 48개로 많았고 그 중에서 수많은 술자들이 참여하여 술기의 표준화를 완전히 이루기가 힘들었기 때문으로 생각되며, 21%에 이르는 높은 개복전환을 등을 보인 것으로 보아 참여한 많은 술자들이 아직 복강경수술에 편하게 적응하지 못했을 가능성을 꼽을 수 있겠다. 반면 Lacy 등이 밝힌 바에 의하면 연구가 시작되기 전 연구자들 간의 술기를 충분히 표준화 하였고 어느 정도 경험이 쌓인 상태에서 연구가 진행되었다고 하며, 본 연구 또한 그동안 대장 질환 및 다른 다양한 분야의 복강경수술의 경험을 가진 한 술자에 의한 결과라는 점에서 다기관연구와 차이가 있다고 하겠다.

진행된 암일수록 복강경수술의 결과가 더 좋은 원인으로 Lacy 등⁶이 제시하였듯이 저침습적 수술로 인한 면역체계의 보존과 종양부위 조작의 감소 등이 이론적 원인이라고 추측할 수 있다. 우선 수술 자체가 하나의 큰 손상으로 우리 몸의 면역반응을 억제하는 것은 잘 알려져 있으며, 면역억제의 강도와 기간은 수술로 인한 손상 정도에 비례하는 것으로 알려져 있다.^{15,16} 특히 Hewitt 등¹⁵이 밝혔듯이 암 환자들은 이미 면역체계의 억제가 있으며, 수술로 인한 면역억제증가는 암 진행의 위험성을 증가시킬 수 있고, Colacchio 등¹⁷도 수술로 인한 면역력의 억제는 미세전이의 성장을 촉진시킬 수 있다고 하였다. 이런 의미로 복강경수술과 같은 저침습적 접근은 개복수술에 비해 수술로 인한 손상의 정도를 줄여 전신적인 면역억제가 감소될 수 있다.¹⁸⁻²¹ Walker 등²²은 담낭절제술에서 복강경수술군이 개복수술군에 비해 암세포 면역감시에 중요한 자연살해세포(natural killer cell)의 활성화도 억제하는 것으로 보고하였으며 복강경술식이 악성질환 수술에 유용할 것이라고 주장하였다. 실제로 Espi 등²³은 결장직장암 환자에 대한 자연살해세포의 활성화도 연구에서 수술 전 병기가 높을수록 자연살해세포의 활성화도가 억제되어 있으며, 종양의 근치수술 후 일시적으로 활성화도 억제가 심해졌다가 수술 후 21일째 건강한 대조군과 차이가 없을 정도로 회복됨을 보고하였다. 이러한 연구결과들을 종합해 볼 때 진행성 결장암 환자의 경우 종양자체에 의한 면역억제가 심화된 상태이며 근치절제술 후에도 미세전이 등이 남아 있을 가능성이 있다고 할 수 있으며, 개복수술보다 면역억제가 덜한 복강경수술의 종양학적 장점이 본 연구에서와 같이 III기 환자들에서 더 크게 나타날 수 있음을 추측할 수 있다. 그러나 이산화탄소기복이 복막의 국소적인 면역반응을 억제한다는 보고^{24,25}와 일반적으로

복강경수술이 개복수술에 비해서 수술시간이 더 오래 걸린다는 점을 고려하면 아직 논란의 여지가 남아있고 더 많은 연구가 이루어져야겠다.

수술 중 종양부위 조작은 암세포의 탈락을 조장하여 복강내 혹은 원격장기에 전이될 가능성이 있다는 점에 주의하여 일찍이 Turnbull 등²⁶은 수술 초기 암 상하부 장관의 결찰과 조기 영역 혈관의 결찰을 하는 소위 "no-touch isolation technique"을 개발하여 좋은 결과를 발표한 바 있다. 그러나 그 후 많은 연구^{27,28}에서 이 방법의 임상적 의의에 관하여 반론의 제기과 비판이 있어 현재 그다지 많은 호응을 얻지는 못하는 실정이다. 그러나 그 이론적 이점에 관하여는 이의가 없으며, 실제 수술 중 장관의 조작이 CEA나 암세포의 혈중 농도를 증가 시키며 예후와도 관계가 있음을 보고하는 동물실험²⁹ 및 임상연구³⁰ 등을 참고하면, 작은 효과라 할지라도 세심한 주의를 기울인 수술이 더 좋은 결과를 가져다 줄 수도 있다고 생각하며 복강경 수술은 작은 창상으로 환자의 면역력을 덜 감소시키며 수술 중 종양부위 조작을 줄여 암세포의 전파를 방지하는 두 가지 이론적 이점을 가지는 수술 방법으로 생각한다. 그래서 본 연구에 포함된 환자들의 복강경수술에서는 조기 혈관의 결찰을 하지 않았지만 현재 저자들은 모든 우측결장암 환자의 수술에 상강간막혈관 주위 림프절 절제와 혈관의 조기 절단을 시행하고 있다.

그러나 본 연구의 한계점으로 스스로 지적할 수 있는 것으로 우선 대상 환자의 수가 적고, 전향적 무작위 연구가 아니어서 통계적으로 비교연구에 부족할 수 있겠고, 두 명의 술자가 포함되어 술자간의 오차를 배제할 수 없지만 높은 추적률과 평균 54.5개월에 이르는 장기간의 추적, 그리고 두 명의 술자간의 표준화된 술기 등을 고려할 때 비교적 높은 신뢰성이 있다고 판단된다.

결 론

본 연구는 비교적 적은 수의 환자를 대상으로 한 후향적 연구로서의 한계를 가지고 있지만 환자-대조군 연구방법으로 비슷한 병기의 우측결장암 환자에서 복강경 수술이 개복수술과 비교하여 장기생존율에서 차이가 없었으며, 오히려 TNM III기 환자에서 복강경 수술이 더 좋은 성적을 보였다. 일반적인 복강경 수술의 장점을 고려할 때 결장암 환자에서도 복강경 수술을 좀 더 적극적으로 시행할 수 있는 근거가 되리라 생각하며, 엄격히 표준화된 다기관 연구와 같은 더 많은 예

의 환자에서 추가적 연구가 이루어져야겠다.

REFERENCES

1. Stocchi L, Nelson H. Laparoscopic colectomy for colon cancer: trial update. *J Surg Oncol* 1998;68:255-67.
2. Milsom JW, Bohm B, Hammerhofer KA, Fazio V, Steiger E, Elson P. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *Am Coll Surg* 1998;187:46-54.
3. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic resection). *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:144-50.
4. Fowler DL, White SA. Laparoscopy-assisted sigmoid resection. *Surg Laparosc Endosc* 1991;1:183-8.
5. Cooperman AM, Katz V, Zimmon D, Botero G. Laparoscopic colon resection: a case report. *J Laparoendosc Surg* 1991;1:221-4.
6. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM, et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002;359:2224-9.
7. The clinical outcomes of surgical therapy study group. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-9.
8. 최규석, 전수환. 복강경을 이용한 종양학적 우반대장절제술: 우측 대장혈관의 구조와 림프절 전이 양상의 연구. *대한대장항문학회지* 1997;13:565-72.
9. Ota DM. Laparoscopic management of colon cancer. *Semin Laparosc Surg* 1994;1:18-25.
10. Lezoche E, Feliciotti F, Paganini AM, Guerrieri M, DeSanctis A, Minervini S, et al. Laparoscopic vs open hemicolectomy for colon cancer. Long term outcome. *Surg Endosc* 2002;16:596-602.
11. Alexander RJ, Jaques BC, Mitchell KG. Laparoscopically assisted colectomy and wound recurrence. *Lancet* 1993;341:249-50.
12. Berends FJ, Kazemier G, Bonjer HJ, Lange JF. Subcutaneous metastases after laparoscopic colectomy. *Lancet* 1994;344:58.
13. Ziprin P, Ridgway PF, Peck DH, Darzi AW. The theories and realities of port-site metastases: a critical appraisal. *J Am Coll Surg* 2002;195:395-408.
14. Lacy AM, Delgado S, Garcia-Valdecasas JC, Castells A, Pique JM, Grande L, et al. Port site metastases and recurrence after laparoscopic colectomy. A randomized trial. *Surg Endosc* 1998;12:1039-42.
15. Hewitt PM, Ip SM, Kwok SPY, Somers SS, Li K, Leung KL, et al. Laparoscopic-assisted vs. open surgery for colorectal cancer: comparative study of immune effects. *Dis Colon Rectum* 1998;41:901-9.
16. Allendorf JDF, Bessler M, Whelan RL, Trokel M, Laird DA, Terry MB, et al. Postoperative immune function varies inversely with the degree of surgical trauma in a murine model. *Surg Endosc* 1997;11:427-30.
17. Colacchio TA, Yeager MP, Hildebrandt LW. Perioperative immunomodulation in cancer surgery. *Am J Surg* 1994;167:174-80.
18. Vittimberga FJ Jr, Foley DP, Meyers WC, Callery MP. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. *Ann Surg* 1998;227:326-34.
19. Delgado S, Lacy AM, Filella X, Castells A, Garcia-Valdecasas JC, Pique JM, et al. Acute phase response in laparoscopic and conventional colectomy in colon cancer: randomized study. *Dis Colon Rectum* 2001;44:638-46.
20. Whelan RL, Franklin M, Holubar SD, Donahue J, Fowler R, Munger C, et al. Postoperative cell mediated immune response is better preserved after laparoscopic vs. open colorectal resection in humans. *Surg Endosc* 2003;17:972-8.
21. Braga M, Vignali A, Gianotti L, Zuliani W, Radaelli G, Gruarin P, et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery: a randomized trial on short-term outcome. *Ann Surg* 2002;236:759-67.
22. Walker CB, Bruce DM, Heys SD, Gough DB, Binnie NR, Eremin O. Minimal modulation of lymphocyte and natural killer cell subsets following minimal access surgery. *Am J Surg* 1999;177:48-54.
23. Espi A, Arenas J, Garcia-Granero E, Marti E, Lledo S. Relationship of curative surgery on natural killer cell activity in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996;39:429-34.
24. Hajri A, Mutter D, Wack S, Bastien C, Gury JF, Marescaus J, et al. Dual effect of laparoscopy on cell-mediated immunity. *Eur Surg Res* 2000;32:261-6.
25. West MA, Baker J, Bellingham J. Kinetics of decreased LPS-stimulated cytokine release by macrophages exposed to CO₂. *J Surg Res* 1996;63:269-74.
26. Turnbull RB Jr, Kyle K, Watson FR, Spratt J. Cancer of the colon: the influence of the no-touch isolation technic on survival rates. *Ann Surg* 1967;166:420-7.
27. Wiggers T, Jeekel J, Arends JW, Brinkhorst AP, Kluck HM, Luyk CI, et al. No-touch isolation technique in colon cancer: a controlled prospective trial. *Br J Surg* 1988;75:409-15.
28. Garcia-Olmo D, Ontanon J, Garcia-Olmo DC, Vallejo M, Cifuentes J. Experimental evidence does not support use of the "no-touch" isolation technique in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999;42:1449-56.
29. Nishizaki T, Matsumata T, Kanematsu T, Yasunaga C, Sugimachi K. Surgical manipulation of VX2 carcinoma in the rabbit liver evokes enhancement of metastasis. *J Surg Res* 1990;49:92-7.
30. Yamaguchi K, Takagi Y, Aoki S, Futamura M, Saji S. Significant detection of circulating cancer cells in the blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction during colorectal cancer resection. *Ann Surg* 2000;232:58-65.