

대장암 환자의 예후인자에 대한 다변량 분석

전남대학교 의과대학 외과학교실 위장관외과

정순주 · 류성엽 · 김형록 · 김동의 · 김영진

Multivariate Analysis of Prognostic Factors in Colorectal Cancers

Soon Ju Jeong, M.D., Seong Yeob Ryu, M.D., Hyeong Rok Kim, M.D., Dong Yi Kim, M.D. and Young Jin Kim, M.D.

Purpose: Colorectal cancer is one of the most common gastrointestinal malignancies in Korea. However, there have been few studies concerning the prognosis of colorectal cancer in Korea. The purpose of this study is to elucidate the prognostic factors of colorectal cancer and identify those independent prognostic factors.

Methods: A total of 960 cases with colorectal cancer who received surgery at Chonnam University Hospital of Korea between Jan 1, 1980 and Dec 31, 2000 were analyzed retrospectively with respect to several prognostic factors including age, sex, location of tumor, histologic grade, stage, Borrmann type, depth of invasion, invasion of lymph node, tumor size, liver metastasis, peritoneal seeding, preoperative serum CEA level and DNA ploidy. Survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method, and differences were analyzed by the Log-rank test. The Cox proportional hazard model was used for multivariate analysis. The data was considered to be significant when the p value was less than 0.05.

Results: The mean age was 57 years and median follow-up was 26.7 months. By univariate analysis, significant prognostic factors were stage by TNM, histologic grade, invasion of lymph node, liver metastasis, peritoneal seeding, depth of invasion, Borrmann type and preoperative serum CEA level. By multivariate analysis, TNM stage was the most obvious independent prognostic factor. Histologic grade and depth of invasion were also significant independent prognostic factors.

Conclusion: In this study, TNM stage, histologic grade and depth of invasion were revealed independent prognostic factors. (J Korean Surg Soc 2001;62:172-177)

Key Words: Colorectal cancer, Prognostic factor, Multivariate analysis

중심 단어: 대장암, 예후인자, 다변량 분석

Division of Gastroenterology, Department of Surgery, Chonnam University Medical School, Gwangju, Korea

서 론

대장암은 한국에서 흔한 악성종양의 하나로 전체 암 발생빈도 중 남자에서는 8.1%, 여자에서는 8.4%를 차지하고 있고(보건사회부 1995), 발생률은 남자에서 인구 10만 명당 15명 여자에서 인구 10만 명당 9명으로 남녀 모두에서 4번째의 발생빈도와 발생률을 보인다.(1) 대장암은 발생빈도가 높음과 동시에 예후는 불량하여(대부분의 보고에서 5년 생존율이 40~50% 정도로 보고됨) 암에 의한 사망원인의 많은 부분을 차지하고 있다. 그러나 한국에서 대장암의 중요성이 점차 증가하고 있는 상황에도 불구하고 대장암의 임상경과 및 예후인자에 대한 국내연구는 많지 않은 실정이다. 그리고 기존의 연구들도 그 대상이 수술받은 환자에 국한되거나, 추적되지 않은 환자들을 생존분석 대상에서 제외하였으며 예후인자 분석에 있어 다변수 분석을 시행하지 않는 등 여러 문제점을 보이고 있다.

대장암의 예후에 미치는 인자들에 대하여 여러 보고들이 있으나 그 인자들 중 암 진행정도,(2) 세포 분화도,(3) 임파선 전이 정도(4) 등은 명백히 예후에 영향을 준다고 알려져 있고, 수술 전 혈청 CEA 수치,(5) 정맥 침습, 신경주위 침습,(6) 수술시 합병증 동반 여부,(7) 주위 장기 침습,(2) 수술시 임파선 절제 범위(8) 등은 어느 정도 예후에 영향을 미치는 인자들로 보고되어 왔다.

이러한 예후인자를 고려하여 환자에 대한 치료 방침을 세우는 것이 매우 중요하며 수술 전 암 상태의 정확한 파악과 그에 해당하는 치료 방법을 적절히 선택하면 생존율을 높일 수 있으리라 생각된다.

책임저자 : 김형록, 광주광역시 동구 학 1동 8번지
☎ 501-190, 전남대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 062-220-6456, Fax: 062-227-1635
E-mail: drkhr@chonnam.ac.kr

접수일 : 2001년 5월 18일, 게재승인일 : 2001년 7월 18일
본 논문은 2001년 대한외과학회 춘계학술대회에서 포스터 발표
한 내용임.

방 법

1980년 1월 1일부터 2000년 12월 31일까지 전남대학교 병원 외과에서 대장암으로 진단 및 치료받은 960명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 시행하였다.

조사 내용은 1988년 대한대장항문병학회와 대한외과학회가 공동으로 발간한 한국인 대장암취급지침서에 기술된 항목들을 중심으로 연령, 성, 종양의 위치, 종양의 병기, 육안적 형태 분류, 조직학적 분류, 종양의 현미경적 침습범위, 림프절 전이, 종양의 크기, 간 전이, 복막 전이, DNA ploidy 그리고 수술 전 혈청 CEA 수치 등으로 후향적 생존율을 조사분석하였다.

추적 방법은 960명 환자의 의무기록 열람, 환자 또는 친지들에게 전화, 서신 혹은 면담, 환자의 주소지에 조회하였으며 전체 추적률은 100%이었다. 한편 전체 절제율은 100% (절제 가능했던 960명을 대상으로 함)이었고, 수술 후 항암요법을 받은 환자는 616명(64%), 면역요법이 12명(1.3%) 그리고 방사선요법이 139명(14.4%)이었다. 통계적 검증에서 생존 곡선은 Kaplan-Meier법으로 구하였고 Log-rank test로 검정하였다. 다변량 분석에 의한 예후인자는 Cox proportional hazard model에 의한 회귀분석을 사용하여 $p < 0.05$ 범위에서 유의하다고 판정하였다.

결 과

전체 대장암 환자의 평균 추적 기간은 26.7개월(range, 0~148.1)이었고 전체 추적률은 100%이었다. 전체 환자를 대상으로 로그랭크법을 사용하여 단변수 분석을 시행하였다(Table 1, 2).

1) 연령

전체 환자의 평균 연령은 57.4세이었으며 59세 이하가 전체 960명 중 511명으로 53.2%, 60세 이상이 449명으로 46.8%이었으며 5년 생존율은 각각 59.3%와 54.9%로 통계학적 의의가 없었다($p=0.457$).

2) 성별

남성이 514명으로 53.5%, 여성이 446명으로 46.5%이었으며 5년 생존율은 각각 60.5%와 54.4%로 통계학적 의의가 없었다($p=0.644$).

3) 종양의 발생 위치

중간부(mid) 직장에 371명(38.6%)으로 가장 많은 발생률을 보였으며 횡행 결장과 하행 결장에 88명(9.2%)과 27명(2.8%)으로 낮은 발생률을 보였다. 5년 생존율에 따른 통

Table 1. Prognostic factors in colorectal cancer (I)-Univariate analysis

Variable	No. of cases	Percent	Death	Censored	5-year survival (%)	p value	
Age	< 60	511	53.2	122	389	59.3	0.457 (NS [†])
	≥ 60	449	46.8	102	347	54.9	
Sex	Male	514	53.5	115	399	60.5	0.644 (NS)
	Female	446	46.5	109	337	54.4	
Location	Ascending colon	152	15.8	30	122	65.5	0.149 (NS)
	Descending colon	27	2.8	9	18	52.7	
	Mid rectum	371	38.6	91	280	59.2	
	Transverse colon	88	9.2	17	71	64.8	
	Upper rectum	186	19.4	51	135	44.4	
	Sigmoid colon	136	14.2	26	110	60.1	
Stage by TNM*	I	175	18.2	17	158	78.4	<0.001
	II	356	37.1	64	292	66.5	
	III	284	29.6	72	212	50.7	
	IV	145	15.1	71	74	16.4	
Borrmann type	I	81	8.4	19	62	71.1	0.011
	II	414	43.1	84	330	60.4	
	III	422	44.0	116	306	50.7	
	IV	9	0.9	3	6	0.0	
	Undetermined	34	3.5				

*TNM by AJCC(American Joint Committee on Cancer)(1997); [†]NS = not significant

Table 2. Prognostic factors in colorectal cancer (II)-Univariate analysis

Variable	No. of cases	Percent	Death	Censored	5-year survival (%)	p value	
Histologic grade	Moderately diff.*	239	24.9	65	174	49.0	<0.001
	Mucinous	85	8.9	22	63	59.5	
	Poorly diff.	62	6.5	21	41	40.4	
	Papillary	5	0.5	3	2	40.0	
	Signet ring cell	2	0.2	2	0	0.0	
	Well diff.	546	56.9	104	442	63.3	
Depth of invasion (T)	T ₁ , T ₂	204	21.3	22	182	78.9	<0.001
	T ₃ , T ₄	756	78.8	202	554	51.6	
Lymphatic invasion	Absent	601	62.6	110	491	66.3	<0.001
	Present	359	37.4	114	245	42.4	
Tumor size	<6.0 cm	572	59.6	128	444	57.6	0.214 (NS)
	≥6.0 cm	388	40.4	96	292	57.9	
Liver metastasis	Absent	902	94.0	197	705	59.6	<0.001
	Present	58	6.0	27	31	9.2	
Peritoneal seeding	Absent	899	93.6	196	703	59.8	<0.001
	Present	61	6.4	28	33	0.0	
Preoperative CEA level	<5.0 ng/mL	412	42.9	83	329	64.6	<0.05
	≥5.0 ng/mL	303	31.6	89	214	50.3	
	Not checked	245	25.5				
DNA ploidy	Diploidy	162	44.3	41	121	54.1	0.557 (NS)
	Aneuploidy	204	55.7	39	165	60.4	

*diff = differentiated

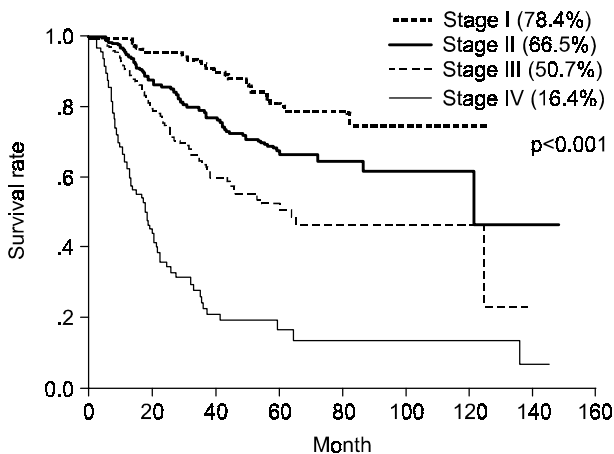


Fig. 1. Overall survival according to stage by TNM

계학적 의의가 없었다(p=0.149).

4) 종양의 병기

병기는 AJCC/TNM staging으로 분류하였으며 빈도는 stage I: 175명(18.3%), II: 356명(37.1%), III: 284명(29.6%),

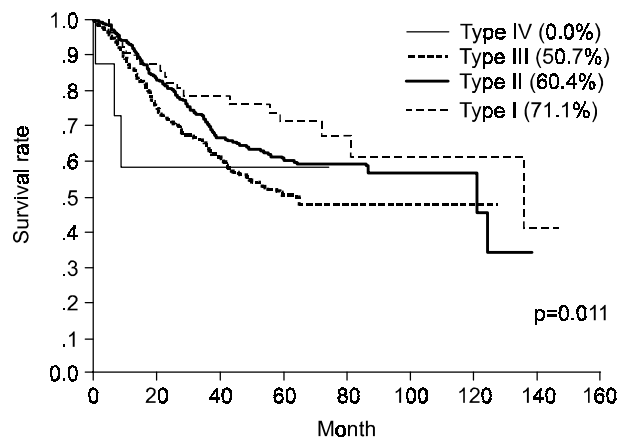


Fig. 2. Overall survival according to Borrmann type

IV: 145명(15.1%)이었다. 5년 생존율은 각각 78.4%, 66.5%, 50.7%, 16.4%로 통계학적 의의가 있었다(p<0.001)(Fig. 1).

5) 육안적(Borrmann) 형태에 따른 분류

전체 960명 중 926명(96.5%)에서 분류가 가능하였으며,

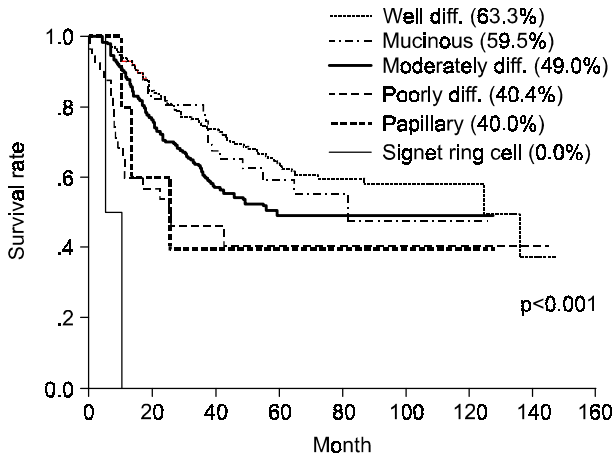


Fig. 3. Overall survival according to histologic grade

1형부터 4형까지 발생빈도는 각각 81명(8.4%), 414명(43.1%), 422명(44.0%), 9명(0.9%)이었으며, 5년 생존율은 각각 71.1%, 60.4%, 50.2%, 0%로 통계학적 의의가 있었다($p=0.011$)(Fig. 2).

6) 조직학적 분류에 따른 분포

전체 960명 중 939명(97.8%)에서 조직학적 분류가 되었으며, 고분화도 선암이 546명(56.9%), 중등분화도 선암이 239명(24.9%), 저분화도 선암이 62명(6.5%)이었으며 점액성 선암은 85명(8.9%), 유두상 선암은 5명(0.5%), 그리고 인환 세포암이 2명(0.2%)이었고, 고분화도 선암의 5년 생존율이 63.3%로 가장 좋았으며 점액성 선암이 59.5%, 중등 분화도 선암이 49.0%의 순서를 보였으며 통계학적 의의가 있었다($p < 0.001$)(Fig. 3).

7) 현미경적 침습 범위에 따른 분포

T₁과 T₂ 범위내에 204명(21.3%), 그리고 T₃와 T₄ 범위까지 침습된 환자는 756명(78.8%)이었다. 각각의 5년 생존율은 78.9%와 51.6%로 통계학적 의의가 있었다($p < 0.001$).

8) 림프절 전이 유무에 따른 분포

림프절 전이가 없는 경우가 601명(62.6%)이었고 전이된 경우가 359명(37.4%)이었다. 각각의 5년 생존율은 66.3%와 42.4%로 통계학적 의의가 있었다($p < 0.001$).

9) 종양의 크기에 따른 분포

종양의 직경이 5.9 cm 이하의 경우가 572명(59.6%), 6.0 cm 이상의 경우가 388명(40.4%)이었다. 각각의 5년 생존율은 57.6%와 57.9%이었으며 통계학적 의의가 없었다($p=0.214$).

10) 간 전이 유무에 따른 분포

전이가 없는 경우가 902명(94%), 전이가 확인된 경우가

Table 3. Prognostic factors in colorectal cancer-multivariate analysis (Cox proportional hazard model)

Variable	Hazard ratio (95% CI*)	p value
Histology	14.277	0.027 [†]
Depth of invasion (T)	4.205	0.040 [†]
Lymphatic invasion	0.159	0.690
Peritoneal seeding	0.000	0.988
Liver metastasis	1.323	0.250
Stage by TNM	21.821	0.003 [†]
Serum CEA level	0.968	0.616
Borrmann type	2.943	0.567

*CI = confidence interval; [†] = independent prognostic factor

58명(6%)이었으며 이중 간 전이 부위의 절제술을 시행했던 환자가 18명(31%)이었다. 각각의 5년 생존율은 59.6%와 9.2%이었으며 통계학적 의의가 있었다($p < 0.001$).

11) 복막 전이 유무에 따른 분포

전이가 없는 경우가 899명(93.6%), 전이가 확인된 경우가 61명(6.4%)이었다. 각각의 5년 생존율은 59.8%와 0%이었으며 통계학적 의의가 있었다($p < 0.001$).

12) 수술 전 혈청 CEA (carcinoembryonic antigen) 수치에 따른 분포

전체 960명 중 715명(74.5%)에서 수술 전 혈청 CEA 수치를 측정했으며 4.9 ng/mL 이하가 412명(42.9%), 5.0 ng/mL 이상이 303명(31.6%)이었다. 각각의 5년 생존율은 64.6%와 50.3%이었고 통계학적 의의가 있었다($p < 0.05$).

13) DNA ploidy에 따른 분포

이배성(diploidy)과 이수성(aneuploidy)의 5년 생존율은 각각 54.1%와 60.4%이었고 p value는 0.557로 통계학적 의의가 없었다.

14) 다변량 분석에 의한 유의한 독립 인자

다변량 분석시 유의하게 판명이 된 종양의 병기, 육안적 형태 분류, 조직학적 분류, 현미경적 침습 범위, 림프절 전이, 간 전이, 복막 전이, 수술 전 혈청 CEA 수치 등을 다중 회귀분석을 시행하고 Hazard ratio와 유의도를 구하였다. 그 결과 종양의 병기, 조직학적 분류, 현미경적 침습 범위가 독립된 예후인자로 나타났다(Table 3).

고 찰

지금까지 대장암의 예후인자로 가장 중요하다고 생각되어 온 것은 원발종양의 침윤정도와 림프절 전이를 기준

으로 결정되는 병기이다. 이는 다변수 분석을 시행한 대부분의 연구에서 가장 강력한 독립예후인자로 보고되고 있는데(9) 본 연구에서도 다변수 분석시 병기가 가장 중요한 독립예후인자로 기존의 연구와 일치하는 결과였다.

그 외 대장암의 예후인자로 알려진 것은 진단시 연령, 성별, 장폐쇄 유무,(10) 직장 출혈 유무,(4) 수혈 유무,(11) 진단시 혈청 CEA 수치, 원발 종양의 위치, 원발 종양의 크기, 원발 종양의 모양,(12) 조직 분화도, 혈관 침윤, 림프관 침윤, 신경 침윤,(6) DNA ploidy(13) 등이 있는데 이들 중 본 연구에서 다루어진 변수에 대해 보다 자세히 살펴보면 다음과 같다.

진단시 연령은 1958년 Hoerner(14)가 40세 이하의 연소자에서 예후가 불량하다는 보고를 하였고, 이후 일부 연구에서 연소자의 예후가 불량하다는 보고가 있었다.(15) Odone 등(16)은 연소자의 예후가 불량함을 보고하면서 그 대부분의 조직형이 미분화암이거나 점액분비성 선암임을 언급하였다. 그러나 연령이 예후인자가 되지 못한다는 보고들도 있는데 본 연구에서 60세를 기준으로 하였을 때도 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

성별은 여성인 경우 보다 좋은 예후를 보인다는 보고가 있었다.(6) 그러나 성별에 따른 차이가 없다는 보고도 있는데(10) 본 연구에서도 연령과 마찬가지로 성별도 통계학적으로 유의한 예후인자가 되지 못하였다.

일반적으로 종양세포의 분화도와 예후는 밀접한 관계가 있는 것으로 보고되고 있는데, Grinell(17)은 선상배열, 세포배열의 활용도 및 nuclear polarity에 따라 암세포를 3등급으로 분류하였으며 1등급의 5년 생존율은 임파절 전이와 상관없이 3등급에 비해 3배 정도 높고, 임파절 전이의 빈도는 미분화암일수록 높다고 하였으며, Copeland 등(4)도 미분화암일수록 임파절 전이의 빈도가 높고 장벽침윤의 정도가 심해 5년 생존율이 고분화암의 1/2 정도로 낮다고 하였다. 미분화암일수록 국소침윤이 심하고, 근거리 및 원거리 임파선 전이가 많으며 폐색이나 출혈 등의 증상이 드물어 조기발견이 늦어져 절제율이 낮고 비근치적 절제가 되는 경향이 있기 때문에 예후가 나쁜 것으로 사료된다.(18,19) 조직학적 분화도는 관찰자에 따른 객관화가 힘들다는 문제점이 있으나 대부분의 단변수 분석시에도 독립예후인자로 보고되고 있고 병기를 포함한 다변수 분석시에도 독립예후인자가 됨이 보고되고 있는데(20) 본 연구에서도 조직분화도가 병기 다음으로 중요한 독립예후인자였으며 많은 연구에서 예후가 불량하다고 보고된 점액성암은 본 연구에서는 유의하게 예후를 나쁘게 하는 인자가 되지 못하였다.

Minsky 등(21)은 462명의 대장암 환자를 대상으로 림프관 침범이 직장 및 결장 모두에서 유의한 독립예후인자임을 보고하였는데 본 연구에서는 단변수 분석시는 유의한 예후인자였으나 병기를 포함한 다변수 분석시는 통계적

으로 유의한 독립예후인자가 되지 못하였다.

원발 종양의 크기는 다른 종양과는 달리 대부분의 연구에서 통계적으로 유의한 예후인자가 되지 못함을 보고하고 있고,(6) Wolmark 등(22)은 원발종양의 크기와 림프절 전이는 상관관계가 없음을 보고하였다. 본 연구에서도 6cm을 기준으로 원발종양의 크기를 나누었을 때 유의한 예후의 차이가 없었다.

원발종양의 위치에 있어 결장암의 생존율이 직장암보다 좋다는 보고들이 많이 보고되었으나(3,6,22) 본 연구에서는 결장암과 직장암간에 유의한 예후차이가 없었고 Steinberg 등(23)도 종양의 위치에 따라서는 유의한 생존율의 차이가 없음을 보고하였다.

CEA는 일반적으로 수술 전에는 병의 진행정도를 추정할 수 있으며 수술 후에는 재발을 조기에 찾아냄으로써 재수술 여부를 결정짓는데 임상적 의의가 있다고 알려져 있다.(5) 진단시 CEA 수치는 Aabo 등(24)은 근치적 수술 후 CEA 수치가 8 ng/mL 이상인 경우 잔여 종양의 존재와 재발의 가능성이 높으나 전체적인 생존율에는 영향을 미치지 못함을 보고하였고 Filella 등(25)은 진단시 CEA 수치가 우측결장에서는 유의한 예후인자이나 병기를 포함한 다변수 분석시는 독립예후인자가 아님을 보고하였다. 본 연구에서도 단변수 분석시 유의한 인자였으나 병기를 포함한 다변수 분석시는 독립예후인자가 아님을 알 수 있었다.

대장암의 병기 분류는 1932년 듀크스가 종양의 침윤 정도 및 림프절 전이여부에 따른 듀크스 병기를 제안하여 널리 사용되고 있다.(26) 이후 듀크스 병기에는 포함되지 않은 림프절 전이 개수가 중요한 독립예후인자임이 밝혀짐에 따라 림프절 전이 개수를 반영시킨 병기 분류가 많이 제안되었는데 그 대표적인 것이 AJCC/TNM 분류이다.(27) 따라서 이들 두 병기분류간의 예후예측능력에 있어서의 우월성을 판단하는 것이 중요한 임상적 문제가 되고 있다. 1995년 Tang 등(28)은 림프절 전이가 있는 환자(TNM 병기 III/듀크스 병기 C)에서 림프절 전이 개수가 1~3개, 4~9개, 10개 이상인 경우 그 5년 생존율이 각각 69%, 44%, 29%임을 보고하여 림프절 전이 개수에 따라 듀크스 병기 C가 세분되어야 함을 주장하였다. 이러한 연구 결과들을 배경으로 점차 림프절 전이 개수를 고려한 병기분류, 그 중에서도 TNM 분류의 중요성이 강조되고 있으며 향후 TNM 병기의 사용이 보다 적절할 것으로 생각되며 특히 병기 C에 있어 보다 세분된 분류가 필요할 것으로 생각된다.

최근에는 종양의 조직세포에서 DNA의 함량을 측정하여 대장암의 예후와 재발 가능성을 예견하고 치료 지침을 세울 수 있으며 이배체 종양세포(diploidy)가 비정배체(an-euploidy)보다 생존율이 더 좋았다고 한다. 그러나 암의 조직학적 정도는 DNA ploidy와 관련이 없다고 하며 종양을 국한적 절제시, 재발률은 이배체 종양세포가 62.5%, 비정

배체 종양세포가 14.3%로 이배체 종양세포에서 높은 것으로 되어 있다.(13,29)

결론

단변수 분석시 유의한 인자는 종양의 병기, 조직학적 분류, 현미경적 침습 범위, 림프절 전이, 간 전이, 복막 전이, 수술 전 혈청 CEA 수치였으며, 다변량 분석시 종양의 병기, 조직학적 분류, 현미경적 침습 범위가 독립된 예후 인자로 나타났다.

그러므로 이러한 예후인자를 고려하여 환자에 대한 치료 방침을 세우는 것이 중요하겠으며 수술 전 암 상태의 정확한 파악과 그에 해당하는 치료 방법을 적절히 선택하여 생존율을 높여야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Kim IS, Suh I, Oh HC, Kim BS, Lee Y. Incidence and survival of cancer in Kangwha County. *Yonsei Medical J* 1989;30:256-68.
- 2) Astler VB, Collier FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954;139:846-52.
- 3) Dwight RW, Higgins GA, Keehn RJ. Factors influencing survival after resection of the colon and rectum. *Am J Surg* 1969;117:512-22.
- 4) Copeland EM, Miller LD, Jones RS. Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg* 1968;116:875-81.
- 5) Robert Goslin, Glenn Steele, John Macintyre, Robert Mayer, Paul Sugarbaker, Kathryn Cleghorn, et al. The use of preoperative plasma CEA level for stratification of patients after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg* 1980;192:747-51.
- 6) Spratt PH, Spjut HJ. Prevalence and prognosis of individual clinical and pathologic variables associated with colorectal cancer. *Cancer* 1967;20:1976-85.
- 7) Glenn F, McSherry CK. Obstruction and perforation in colorectal cancer. *Ann Surg* 1971;173:983-7.
- 8) Grinnell RS. Results of ligation of inferior mesenteric artery at the aorta in resections of carcinoma of the descending and sigmoid colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1965;120:103-9.
- 9) Roncucci L, Fante R, Losi L, Di Gregorio C, Micheli A, Benatti P, et al. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *European J Cancer* 1996;32:295-302.
- 10) Fielding LP, Phillips RKS, Fry JS, Hittinger R. Prediction of outcome after curative resection for large bowel cancer. *Lancet* 1986;2:904-7.
- 11) Burrows L, Tarter P. Effect of blood transfusions on colonic malignancy recurrence rate. *Lancet* 1982;2:662.
- 12) Cohen AM, Wood WC, Gunderson LL. Pathological studies in rectal cancer. *Cancer* 1980;45:2965-8.
- 13) Wolley RC, Schreiber K, Koss IG. DNA distribution in human colon carcinomas and its relationship to survival. *Br J Surg* 1985;72:828-30.
- 14) Hoerner MT. Carcinoma of the colon and rectum in persons under twenty years of age. *Am J Surg* 1958;96:47-53.
- 15) D'Eredita G, Serio G, Neri V, Polizzi RA, Barberio G, Losacco T. A survival regression of prognostic factors in colorectal cancer. *Aust NZ J Surg* 1996;66:445-51.
- 16) Odone V, Chang L, Caces J, George SL, Pratt CB. The natural history of colorectal carcinoma in adolescents. *Cancer* 1982;49:1716-20.
- 17) Grinnell RS. The grading and prognosis of carcinoma of colon and rectum. *Ann Surg* 1939;109:500-8.
- 18) Dukes CE, Bussey HJR. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer* 1958;12:309-15.
- 19) Broders AC, Buie LA, Laird DR. Prognosis in carcinoma of the rectum: A comparison of the Broders' and dukes' methods of classification. *JAMA* 1940;115:1066-72.
- 20) Halvorsen TB, Seim E. Degree of differentiation in colorectal adenocarcinomas: A multivariate analysis of the influence on survival. *J Clin Pathol* 1988;41:532-7.
- 21) Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A. Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor for survival in colorectal cancer. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1989;17:311-8.
- 22) Wolmark N, Cruz I, Redmond CK, Fisher B, Fisher ER. Tumor size and regional lymph node metastasis in colorectal cancer. *Cancer* 1983;51:1315-22.
- 23) Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors: The Gastrointestinal Tumor Group experience. *Cancer* 1986;57:1866-70.
- 24) Aabo K, Pedersen H, Kjaer M. Carcinoembryonic antigen (CEA) and alkaline phosphatase in progressive colorectal cancer with special reference to patient survival. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1986;22:211-7.
- 25) Filella X, Molina R, Pique JM, Grau JJ, Gracia-Valdecasas JC, Biete A, et al. CEA as a prognostic factor in colorectal cancer. *Anticancer Research* 1994;14:705-8.
- 26) Dukes C. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol* 1932;35:323-32.
- 27) American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual/American Joint Committee on Cancer*. 5th ed. Lippincott-Raven Publishers, New York; 1997. p.83-90.
- 28) Tang R, Wang JY, Chen JS, Chang-Chien CR, Tang S, Lin SE, et al. Survival impact of lymph node metastasis in TNM stage III carcinoma of the colon and rectum. *J Am Coll Surg* 1995;180:705-12.
- 29) Emdin SO, Stenling R, Roos G. Prognostic value of DNA content in colorectal carcinoma: A flow cytometric study with some methodologic aspects. *Cancer* 1987;60:1282-90.