

## 결장 및 직장암에서 핵산 배수성 형태의 임상적 의의

전남대학교 의과대학 외과학교실 위장관외과

정재성 · 류성엽 · 김형록 · 김동의 · 김영진

### Clinical Significance of DNA Ploidy Pattern in Patients with Colorectal Cancer

Jae Seong 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:** It is well known that the clinicopathologic stages of colorectal cancer are correlated to the prognosis of patients and are used to select the method of adjuvant treatment. Many studies suggest that the DNA ploidy pattern is a supplementary prognostic marker. For that reason, we studied the relationships between the DNA ploidy pattern and the incidence, sex, age, tumor location, tumor size, histopathological classification, stage, lymph node, liver, peritoneal metastases and prognosis in patients with colorectal cancer.

**Methods:** 373 patients with colorectal cancer who had undergone surgical resection at the Hospital between January 1980 and January 2000 were studied. The DNA ploidy pattern was analyzed by FACScan flow cytometry (Becton-Dickinson Immunocytometrical Systems, Mountain View, CA). The relationships between DNA ploidy pattern and various clinicopathologic characteristics were compared retrospectively.

**Results:** Cases of diploidy numbered 167 (44.8%) and aneuploidy 206 (55.2%). The mean size of the tumor mass was larger in the diploidy group. DNA diploidy was more frequent in ascending, transverse and descending colon cancers. Aneuploidy was more frequent in sigmoid colon and rectal cancers. In regards to histopathologic classification, mucinous & poorly differentiated adenocarcinomas were inclined to diploidy and well differentiated and moderately differentiated adenocarcinomas were inclined to aneuploidy. Lymph node and liver metastases were more statistically

significant in the aneuploidy cases. The DNA ploidy pattern had no significant correlation to age, sex, stage, peritoneal metastasis, or prognosis.

**Conclusion:** The DNA ploidy pattern is useful for evaluating the biological behavior of tumors such as tumor growth, tumor location, histopathological differentiation and lymph node metastasis, although it is not useful for determining survival or prognosis. (J Korean Surg Soc 2002;62:218-222)

**Key Words:** Colorectal cancer, DNA ploidy, Prognosis  
**중심 단어:** 대장암, 핵산 배수성, 예후

Division of Gastroenterologic Surgery, Department of Surgery, College of Medicine, Chonnam National University, Chonnam, Korea

### 서 론

결장 및 직장암(이하 대장암)이 현재 서양에서는 위장관 계통의 암 중에서는 가장 빈도가 높은 것으로 알려져 있고, 우리나라에서도 전체 암 가운데 4위를 차지하고 있고, 위장관 계통에서는 위암 다음으로 높은 발생 빈도를 나타내며 매년 증가하는 추세여서 이에 대한 많은 연구가 진행되고 있다.(1) 현재까지 종양의 침윤도, 림프절 전이 여부 및 원격 전이 여부 외에도 조직학적 분화도, 수술 전후의 CEA 수치, CA 19-9 등에 대한 예후 인자로서의 중요성이 제기되며 많은 보고가 있어 왔다. 예후를 예측하고 보조 요법의 선택을 위해 주로 임상적, 조직학적 병기가 쓰이고 있으며, 이 중 가장 많이 이용되는 것은 Dukes씨 분류법으로 예후를 비교적 정확하게 예측할 수 있으나, 종양 세포의 생물학적 특성은 전혀 반영되지 않는 문제점이 있다. 한편 최근 유세포 측정법에 의한 종양 세포의 배수성 상태가 여러 종양의 예후를 암시하는 지표가 된다고 보고하고 있으며 특히 이 배수체(aneuploidy)의 존재는 불량한 예후를 암시하는 강력한 지표가 되며,(2,3) 술 전 조직 생검으로 관찰된 상태는 종양의 분화도 평가보다 종양의 상태를 예측하는 데 도움이 된다고 한다.(4) 이에 저자들은 종양 세포의 배수성 상태에 따른 발생 빈도, 성별 분포, 연령 구분, 종양의 위치, 종양

책임저자 : 김형록, 광주광역시 동구 학 1동 8번지  
☎ 501-707, 전남대학교 외과학교실 위장관외과 분과  
Tel: 062-220-6457, 6456, Fax: 062-227-1635  
E-mail: drkhr@chonnam.ac.kr

접수일 : 2001년 12월 5일, 게재승인일 : 2002년 2월 25일  
본 논문의 요지는 2001년 대한외과학회 춘계학술대회에서 구연되었음.

의 크기, 종양의 침윤도, 종양의 조직학적 분류, 병기, 림프절 전이, 간 전이, 복막 전이, 생존율을 고찰하여 이들과의 관계 및 핵산 배수성 형태(DNA ploidy pattern)의 예후 인자로서의 유용성을 알아보고자 하였다.

## 방 법

### 1) 대상

외과대학 외과학교실에서 1980년 1월부터 2000년 1월까지 대장암으로 진단받고 수술한 환자 총 986명 중 핵산 배수성 형태가 검사된 373예를 대상으로 연령, 성별, 종양의 크기, 조직학적 분류, 종양의 위치, 종양의 침윤도, 림프절 전이, 복막 전이, 간 전이, 병기, 예후 등을 핵산 배수성 형태와 연관하여 각각 비교 분석하였다.

### 2) 방법

수술장에서 얻은 신선한 종양 조직을 단세포 부유액으로 만들어 60 nm 직경의 nylon mesh를 이용하여 여과한 다음 구연산액을 이용하여 최종 조직 침전물을  $2.0 \times 10^6$ 개/ml의 농도로 조정하여 Vindelov의 핵산 염색을 실시한 후 유세포 분석기(FACScan, Becton Dickinson Inc., CA, USA)를 사용하여 결과를 측정하고 분석하였다.(5)

### 3) 통계학적 분석

SPSS v10.0.7을 사용하였으며 95%의 유의 수준에서 통계학적 검증을 하였다. 변수 간의 유의성 검증은 종속변수가 연속 변수(나이, 종양의 크기)일 경우 Student T-test를 이용하였으며, 이산 변수일 경우  $\chi^2$ 검정을 사용하였고, 다중 비교 인자들과의 분석은 단계적 로지스틱 회귀분석을 이용하였다. 환자의 생존 곡선은 Kaplan-Meier법을 사용하였으며, 통계 검정은 log rank검정을 사용하였다.

## 결 과

### 1) 연령, 성별 및 종양의 크기

전체 대상자 373명 중 두배수체(diploidy)가 167명(44.8%), 이배수체(aneuploidy)가 206명(55.2%)이었다. 평균 연령은 두배수체 군은 58.5세, 이배수체 군은 58.5세로 차이가 없었으며, 성별 분포에서는 남성의 성비가 두배수체 군에서 56.3%로 이배수체 군의 50.5%보다 높았으나 통계학적인 의의는 없었다. 종양의 크기는 두배수체의 평균은 6.0 cm, 이배수체의 평균은 5.3 cm로 두배수체에서 크기가 더 컸다(Table 1).

### 2) 종양의 위치 및 조직학적 형태

종양의 위치 분포는 상행, 횡행, 하행 결장에서는 두배수체가, S-자 결장 및 직장에서는 이배수체가 많았으며, 이는

통계학적으로 의의 있는 차이를 보여주었다( $P < 0.01$ ). 결장의 시작부에서 항문 쪽으로 갈수록 이배수체의 비율이 높아지는 것을 관찰할 수 있었다( $P < 0.01$ ). 한편 상행, 횡행, 하행 결장을 한 군으로 하고 S-자 결장 원위부를 한 군으로 하였을 때 S-자 결장 원위부에서 이배수체일 확률이 두배수체일 경우에 비해 3.334배 높았다(교차비=3.334). 조직학적 형태는 유두상 선암종(papillary adenocarcinoma), 저분화 선암종(poorly differentiated adenocarcinoma) 및 점액선암종(mucinous adenocarcinoma)에서는 두배수체 군에서 많았고, 고분화 선암종(well-differentiated adenocarcinoma) 및 중등도분화 선암종(moderated differentiated adenocarcinoma)은

Table 1. DNA ploidy pattern and age, sex, maximal tumor diameter

Parameter	DNA ploidy		Significance (p value)
	Diploidy (n=167)	Aneuploidy (n=206)	
Age (years)	58.5±11.45	58.5±11.17	0.933
Sex (Male, %)	56.3%	50.5%	0.264
Maximal tumor diameter (cm)*	6.0±3.80	5.3±1.97	0.037

\*Mean±standard deviation.

Table 2. DNA ploidy pattern and tumor location, histology

Parameter	DNA ploidy		Significance (p value)
	Diploidy (n=167)	Aneuploidy (n=206)	
Location			<0.001
Ascending colon	30 (18.0)	11 (5.3)	
Transverse colon	22 (13.2)	14 (6.8)	
Descending colon	7 (4.2)	4 (1.9)	
Sigmoid colon	17 (10.2)	33 (16.0)	
Upper rectum	23 (13.8)	46 (22.3)	
Mid rectum	65 (38.9)	98 (47.6)	
Lower rectum	3 (1.8)	0 (0)	
Histology*			0.029
Papillary adenocarcinoma	2 (1.2)	0 (0)	
W/D adenocarcinoma	89 (53.3)	125 (60.7)	
M/D adenocarcinoma	41 (24.5)	61 (29.6)	
P/D adenocarcinoma	15 (9.0)	10 (4.8)	
Mucinous adenocarcinoma	17 (10.2)	8 (3.9)	
Others	3 (1.8)	2 (1.0)	

Values in parentheses are percentages. \*W/D = well differentiated; M/D = moderately differentiated; P/D = poorly differentiated.

**Table 3.** DNA ploidy pattern and clinicopathologic characteristics

Parameter	DNA ploidy		Significance (p value)
	Diploidy (n=167)	Aneuploidy (n=206)	
Depth of invasion			0.761
Submucosa (T1)	5 (3.0)	6 (2.9)	
Muscularis propria (T2)	33 (19.8)	32 (15.5)	
Serosa (T3)	117 (70.0)	152 (73.8)	
Distant metastasis (T4)	12 (7.2)	16 (7.8)	
Lymphnode metastasis			0.002
Absent	112 (51.4)	106 (48.6)	
Present	55 (35.5)	100 (64.5)	
Peritoneal metastasis			0.421
Absent	161 (45.2)	195 (54.8)	
Present	6 (35.3)	11 (64.7)	
Liver metastasis			0.010
Absent	163 (46.4)	188 (53.6)	
Present	4 (18.2)	18 (81.8)	
Stage*			0.216
I	33	31	
II	67	66	
III	48	71	
IV	19	38	

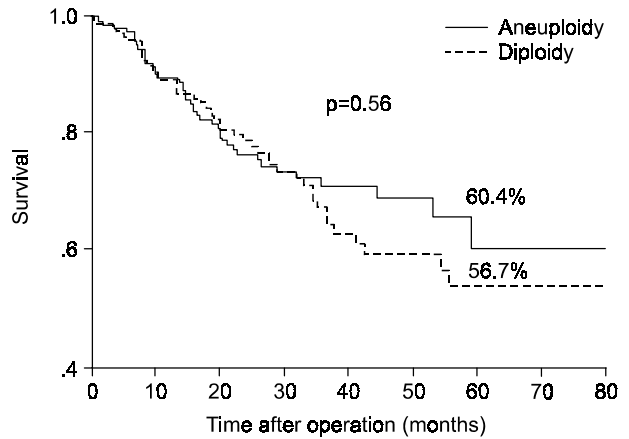
Values in parentheses are percentages. \*Classified by TNM (AJCC, 1992).

이배수체 군에서 상대적으로 많았으며, 이는 통계적으로 유의한 차이를 보여주었다(Table 2).

**3) 임상 병리학적 소견과 병기**

양 군에서 종양의 침윤도, 림프절 전이, 간 전이, 복막 전이 및 종양의 병기 등을 종합적으로 비교 분석하였다. 종양의 침윤도에 있어서는 양 군의 뚜렷한 차이는 보이지 않았으며, 림프절 전이 양상의 비교에 있어서 림프절 전이가 관찰되지 않는 비율이 두배수체 군에서는 67.1%인 반면에 이배수체 군에서는 51.5%로 통계학적인 유의한 차이를 보여주었다. 간 전이에 있어서도 역시 이배수체에서 간으로 전이된 비율이 5.9%로 두배수체의 2.4%보다 통계학적으로 유의하게 높았다. 반면 복막으로 전이된 예는 두배수체와 이배수체에서 각각 3.6%, 5.3%로 이배수체에서 높았으나 통계적인 유의성은 없었다.

병기는 stage I, II에서는 두배수체가, stage III, IV에서는 이배수체가 약간 더 많은 비율을 보여주었으나, 통계학적인 유의성은 없었다(Table 3).



**Fig. 1.** Five year survival curves for colorectal cancer patients with diploidy pattern was 56.7% (gray line) and that of aneuploidy pattern was 60.4% (black line). But the difference was not statistically significant (p=0.56).

**4) 생존율 분석**

양 군의 예후를 비교하는 분석에서 이배수체를 나타냈던 군에서 약간 더 나은 예후를 보였다. 5년 생존율은 두배수체 군에서는 56.7%, 이배수체 군에서는 60.4%였으나 통계학적인 유의성은 없었다(Fig. 1).

**고 찰**

세포의 핵 내에 존재하는 핵산의 양을 정량적으로 측정하여 이용하는 세포 주기 검사(cell cycle analysis)를 유세포 분석기에 의해 시행할 수 있다. 핵산의 배수성이 어떠한 기전과 원인에 의해 종양의 생물학적 특성에 영향을 미치는지 현재로서는 불확실하다고 알려져 있으나, 대개 종양 조직은 정상 조직에 비해 비배수성, 염색체의 수적·형태적 이상을 보이며, 백혈병 등의 혈액 종양과 일부 고형 종양에서 독립된 예후 인자로 사용할 수 있음이 보고되어 있다. 독립된 예후 인자로서의 가치는 불분명하지만 일반적으로 핵산 함량의 이상은 악성도가 심하고 예후도 불량하다고 보고되고 있다.(5)

대장암에서 유세포 분석기를 이용한 핵산 배수성 형태에 대한 연구는 1982년 Wolley 등(3)이 두배수체와 이배수체를 나타낸 환자의 5년 생존율이 각각 65%와 7.5%라는 보고를 한 이래 핵산 배수성 형태와 예후의 관련성에 대한 낙관적인 관점으로 많은 연구에서 유세포 분석기를 이용한 세포 내 핵산의 함량과 다양한 종류의 종양의 예후의 관계를 규명하고자 노력하였다. 유세포 분석기를 이용한 핵산 배수성 형태의 측정은 기존의 예후 인자에 비해 훨씬 객관적이고 우수한 예후 인자가 될 수 있다고 생각되었다.

Kokal 등(6)은 근치적 수술을 시행한 집단에서 핵산 배수

성 형태가 가장 중요한 예후 인자임을 서술하였고, Armitage 등(2)과 Quirke 등(7)은 예후와 관련된 다변항 분석에서 핵산 배수성 형태는 개별적인 의의를 가지나 Dukes씨 병기보다 의의는 적다고 하였으며, Goh 등(8)은 개인별로 예후 인자로서의 의의는 가지지만, 회귀분석 모형에서는 그 기여도가 미미하다고 하였다. 본 연구에 사용된 자료로 회귀 분석 모형을 구성하였을 때 생존율과 관련된 예후 인자는 병기와 조직학적 형태였으며 핵산 배수성 형태는 별 의의가 없었다.

대장암 환자의 핵산 배수성 형태를 분석한 실험에서 이배수체의 비율은 국내 문헌에서 최 등(9)은 55.7%, 위 등(10)은 61%, 서 등(11)은 57.1%, 정 등(12)은 60% 등으로 대부분이 50~60%로 보고되나, Wolley 등(3) 임과 채(13)는 39~48%로 낮게 보고하였다. 이는 분석에 사용된 조직을 채취하는 과정에서 절제 조직면을 이용함으로써 절제 불가능하였던 종양이 이배수체에서 많았을 가능성과 유세포 분석기를 조작하는 과정에서 이배수체에서의 작은 신호들을 무시하여 이배수체가 실제보다 적게 나타났을 가능성을 제기한다.(9) 본 연구에서는 이배수체가 55.2%로 나타났다.

핵산 배수성 형태와 연령과의 비교 문헌에서 Jones 등(14)은 70세 이상 노년층으로 갈수록 이배수체가 증가한다고 보고하였고, Rognum 등(15)과 Scott 등(16)은 연령과 상관없음을 보고하였다. 또한 Scott 등(16)은 65세 이하의 젊은 연령층에서 두배수체가 많고 예후가 좋다고 하여 상반된 견해를 보여주었다.

성별과의 비교에서 차이가 있다는 문헌은 찾아보기 힘들었고, 본 연구에서도 마찬가지로 연령 및 성별에 따른 핵산 배수성 형태의 차이는 없는 것으로 나타났다.

종양의 크기와 핵산 배수성 형태의 비교를 시행한 문헌은 찾아보지 못했으나 본 연구에서는 이배수체 군의 종양 크기의 평균이 두배수체 군과 비교하여 보다 작아 통계학적으로 의의가 있는 차이를 보였다.

종양의 발생 위치와 핵산 배수성 형태의 분포 양상을 보면 Kokal 등(6) 및 Jones 등(14)은 좌우측 대장에서 원발한 종양의 배수성 형태에는 차이가 없다고 보고하였고, 위 등(10)은 우측 결장에서는 두배수체가 60%, 이배수체가 40%, 직장에서는 두배수체가 30%, 이배수체가 70%로 역시 통계학적인 차이가 없었으며 최 등(9)의 보고에서도 역시 차이가 없었으나 Scott 등(16)과 Alley 등(17)은 좌측 결장과 직장 에서 이배수체가 의의 있게 높았다고 보고하여 상반된 견해를 보였다. 본 연구의 결과에서도 이배수체는 직장, S-자 결장에서 많았으며 결장 근위부로부터 원위부로 갈수록 증가하는 경향을 보였다.

조직학적 형태에 따른 배수성의 형태는 Jones 등(14)은 분화도가 감소할수록 이배수체가 증가하는 형태를 보이나 통계학적 의의는 없었다고 하며, Kokal 등(6) 및 Rognum 등(15)도 분화도가 떨어질수록 두배수체가 감소하는 경향을

보인다고 하였다. 서 등(11)은 고분화 선암종과 중등도분화 선암종을 한 집단으로 분류하여 비교적 분화도가 높은 선암종에서는 두배수체가 많고, 저분화 선암종, 점액선암종 등에서는 이배수체가 많은 결과를 나타내었다. 한편 Scott 등(16) Banner 등(18) Emdin 등(19) Tomoda 등(20) Chapman 등(21) Silvestrini 등(22) 위 등(10) 및 최 등(9)은 조직학적 분화도와 핵산 배수성 형태와는 관계가 없었다고 결론짓고 있다. 본 연구에서는 핵산 배수성 형태와 조직학적 형태의 상관관계에 대한 분석에서  $\chi^2$ 검정에서 통계학적으로 의의가 있었으며, 유두상 선암종, 저분화 선암종 및 점액 선암종에서는 두배수체 군에서 많았고, 고분화 선암종 및 중등도분화 선암종은 이배수체 군에서 상대적으로 많았다.

병기와 핵산 배수성 형태와의 상관관계에 대해 Jones 등(14)과 Banner 등(18)은 Dukes' A와 B에서는 두배수체가, C와 D에서는 이배수체가 많은 경향을 보인다고 하였고, Wolley 등(3) Kokal 등(6) Melamed 등(24) Forslund 등(23)은 병기가 진행될수록 이배수체가 많고 예후가 나쁘다고 보고하였으나, Rognum 등(15)과 Melamed 등(24)은 병기 및 예후와 관계가 없다고 하였다. 국내 문헌에서 최 등(9)은 Dukes씨 병기와 핵산 배수성 형태와의 유의성을 보고하였고, 정 등(12)의 보고에서는 핵산 배수성과 종양의 병기와는 상관관계가 없다고 하였으며, 임과 채(13)의 보고에서는 Dukes' D군에서만 이배수체가 더 많았다.

핵산 배수성 형태의 예후 인자로서의 유용성을 기술한 문헌들을 찾아보면, Kokal 등(6)은 근치적 절제술을 시행한 환자에서 핵산 배수성 형태가 가장 좋은 예후 인자라고 했고, Armitage 등(2) 및 Quirke 등(7)은 Dukes씨 병기보다는 의의가 적지만 예후 인자로서의 가능성을 기술하였으며, 그 외에도 Emdin 등(19) Jones 등(14)의 문헌에서 예후 인자로서의 유의한 차이를 보고하고 있다. 반면에 Fisher 등(25) Visscher 등(26)은 각각 직장암 및 결장암에서의 예후 인자로서의 평가를 의의가 없는 것으로 하고 있다. 본 연구에서도 핵산 배수성 형태는 Kaplan-Meier 모형 및 Cox 회귀 분석 모형에서 생존율(예후)에 미치는 영향을 찾아 볼 수 없었다.

## 결 론

대장암에서 종양 세포의 배수성 상태가 종양의 위치나, 조직학적 형태, 림프절 전이 및 간 전이에서 통계학적인 유의한 차이를 보였으나 종양의 침윤도, 병기 및 생존율에서는 의미 있는 차이가 없었다. 이상을 종합해 볼 때 핵산 배수성 형태의 차이는 종양의 성장과 조직학적인 차이를 보이고는 있으며, 종양의 발생 위치에 따른 생물학적 차이를 설명해 주지만 예후 결정 인자로 역할을 한다고 판단하기는 어려울 것으로 생각되며 향후 이에 대한 많은 연구가 뒷받침되어야 하겠다.

## REFERENCES

- 1) Kim HR, Choi I, Kim YJ. A Study of gender difference in colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 2000;16:29-34.
- 2) Armitage NC, Robins RA, Evans DF, Turner DR, Baldwin RW, Hordcastle JD. The influence of tumor cell DNA abnormalities on survival in colorectal cancer. *Br J Surg* 1985;72:828-30.
- 3) Wolley RC, Schreiber K, Kose LG, Karas M, Sherman A. DNA distribution in human colon carcinomas and its relationship to clinical behaviour. *J Natl Cancer Inst* 1982;69:15-22.
- 4) William NS, Durdey P, Quirke P, Robinson PJ, Dyson JE, Dixon MR, et al. Pre-operative staging of rectal neoplasm and its impact on clinical management. *Br J Surg* 1985;72:868-74.
- 5) Suh DH, Min BW, Yoo KB. Principles and clinical applications of flow cytometry. *Korean J Clin Lab Sci* 1996;28:242-8.
- 6) Kokal W, Sheibani K, Terz J, Harada JR. Tumor DNA content in the prognosis of colorectal carcinoma. *JAMA* 1986;255:3123-7.
- 7) Quirke P, Dixon MF, Clayden AD, Durdey P, Dyson JE, Williams NS, et al. Prognostic significance of DNA aneuploidy and cell proliferation in rectal adenocarcinoma. *J Pathol* 1987;151:285-91.
- 8) Goh HS, Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Northover JM. Value of flow cytometric determination of ploidy as a guide to prognosis in operable rectal cancer: a multivariate analysis. *Int J Colorectal Dis* 1987;2:17-21.
- 9) Choi HJ, Lee SH, Kim YH, Cho SH, Jung GJ, Kim SS, et al. Prognostic significance of DNA ploidy and proliferative activity in patients with colorectal carcinoma. *J Korean Soc Coloproctol* 1995;11:55-64.
- 10) Wee KB, Kim YJ, Cho YK. Correlations between DNA ploidy and clinical and pathologic features in colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol* 1990;6:13-20.
- 11) Suh HH, Kim YJ, Kim SK. Correlation between DNA ploidy and histopathological features in colorectal cancer. *J Korean Surg Soc* 1996;50:488-94.
- 12) Jung KH, Lee ES, Bae JW, Suh SO, Moon HY, Kim SM. Significance of DNA index as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Korean Surg Soc* 1996;50:838-45.
- 13) Lim CY, Chae KM. Prognostic significance of DNA ploidy in colorectal cancer. *J Korean Surg Soc* 1991;41:467-72.
- 14) Jones DJ, Moore M, Shofied PF. Prognostic significance of DNA ploidy in colorectal cancer: a prospective flow cytometric study. *Br J Surg* 1988;75:28-33.
- 15) Rognum T, Thorud E, Lund E. Survival of large bowel carcinoma patient with different DNA ploidy. *Br J Cancer* 1987;56:633-6.
- 16) Scott NA, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Beart RW, Lieber MM. Colorectal cancer, Dukes' stage, tumor site, preoperative plasmal level, and patient prognosis, related to tumor DNA ploidy pattern. *Arch Surg* 1987;122:1375-9.
- 17) Alley PG, McNee RK. Age and sex difference in right colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1986;29:227-9.
- 18) Banner BF, Tomas-de la Vega JE, Roseman DL, Coon JS. Should flow cytometric DNA analysis precede definitive surgery for colon carcinoma. *Ann Surg* 1985;202:740-4.
- 19) Emdin SO, Stenling R, Ross G. Prognostic value of DNA content in colorectal carcinoma. *Cancer* 1987;60:1282-7.
- 20) Tomoda H, Kakeji Y, Furusawa M. Prognostic significance of flow cytometric analysis of DNA content in colorectal cancer: A prospective study. *J Surg Oncol* 1993;53:144-8.
- 21) Chapman MA, Hardcastle JD, Armitage NC. Five-year prospective study of DNA tumor ploidy and colorectal cancer survival. *Cancer* 1995;76:383-7.
- 22) Silvestrini R, D'Agnano I, Faranda A, Costa A, Zupi G, Cosimelli M, et al. Flow cytometric analysis of ploidy in colorectal cancer: A multicentric experience. *Br J Cancer* 1993;67:1042-6.
- 23) Forsslund G, Cedermark B, Ohman U, Erhardt K, Zetterberg A, Auer G. The significance of DNA distribution pattern in rectal carcinoma. *Dis Colon Rectum* 1984;27:579-84.
- 24) Melamed MR, Enker WE, Banner P, Janov AJ, Kessler G, Daryznkiewicz Z. Flow cytometry of colorectal cancer with three year follow-up. *Dis Colon Rectum* 1986;29:184-6.
- 25) Fisher ER, Sidertis RH, Sass R, Fisher B. Value of assessment of ploidy in rectal cancer. *Arch Path Lab Med* 1989;113:525-8.
- 26) Visscher DW, Zarbo RJ, Ma CK, Sakr WA, Crissman JD. Flow cytometric DNA and clinicopathological analysis of Dukes' stage A and B colonic adenocarcinomas: A retrospective study. *Modern Pathol* 1990;3:709-12.