결장직장암에서 진단기법으로서 복강 세척액 세포진단의 의의: 전향적 연구

인하대학교 의과대학 외과학교실

박정미 · 윤민영 · 최윤미 · 최선근 · 허윤석 · 이건영 · 김세중 · 조영업
안승익 · 홍기천 · 신석환 · 김경래 · 우제홍

A Prospective Study on the Significance of Peritoneal Washing Cytology as a Diagnostic Modality in Colorectal Cancer

Jeong Mi Park, M.D., Min Young Yun, M.D., Yoon Mee Choi, M.D., Sun Keun Choi, M.D., Yoon Suk Hur, M.D., Kun Young Lee, M.D., Sei Joong Kim, M.D., Young Up Cho, M.D., Seung Ik Ahn, M.D., Kee Chun Hong, M.D., Suk Hwan Shin, M.D., Kyung Rae Kim, M.D., Ze Hong Woo, M.D.

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

Purpose: Free intraperitoneal cancer cells exfoliated from a tumor are considered to be responsible for peritoneal dissemination. Therefore, microscopic evaluation of cells washed from the peritoneal cavity during surgery for various intraabdominal malignancies has been used to detect subclinical intraperitoneal metastases from these tumors. The purposes of this study were to detect intraperitoneal free cancer cells at the time of surgery by using peritoneal washing cytology in colorectal cancer and to evaluate their diagnostic significance. **Methods:** During the 29-month period from January 2000 through May 2002, 149 randomly selected patients with primary colorectal cancer without evidence of gross peritoneal metastasis underwent peritoneal washing cytologic analysis before surgical manipulation of the tumor. Peritoneal washing cytology was compared with the pre-existing prognostic factors. **Results:** Positive peritoneal washing for free cancer cells was found in 19 of 149 patients (12.8%). This positivity was significantly correlated with histologic grade ($P=0.002$), serosal invasion ($P=0.025$), lymph node metastasis ($P=0.034$), Astler-Coller classi-

fication ($P=0.008$), recurrence ($P<0.001$), and 5-year survival ($P<0.001$). Cancer-specific survival was significantly associated with histologic grade ($P=0.025$), peritoneal washing cytology ($P<0.001$), lymph node metastasis ($P<0.001$), recurrence ($P<0.001$), and stage ($P=0.010$) in the multivariate analysis. **Conclusions:** The presence of free cancer cells was predictive of survival and was an independent prognostic factor. This information may be useful in stratifying patients with colorectal cancer for therapeutic trials, such as intraperitoneal chemotherapy. **J Korean Soc Coloproctol 2007; 23:483-489**

Key Words: Free cancer cells, Colorectal cancer, Peritoneal washing cytology
유리종양세포, 결장직장암, 복강 세척액 세포진단

서 론

복강 내 악성종양으로부터 박탈된 유리종양세포의 존재는 비록 성공적인 치료적 절제가 성취된 경우라 할지라도 수술 후 복막전이에 의한 재발을 유발시키는 중요한 요인으로 지적되고 있다.¹⁻⁶ 따라서 이러한 유리종양세포의 존재에 대한 복강 세척액 세포진단은 추후 동일종양으로부터 파생되는 예측 가능한 복막전이 여부를 규명함에 있어서 유용한 지표로 활용될 수 있다.^{2,3,7}

본 연구는 결장직장암 수술 시 육안적 소견상 복막

접수: 2007년 6월 11일, 승인: 2007년 10월 29일
책임저자: 최선근, 400-711, 인천시 중구 신흥동 3가 7-206
인하대학교병원 외과
Tel: 032-890-2250, Fax: 032-890-3097
E-mail: karam66@inha.ac.kr

본 논문은 2001학년도 인하대학교의 연구비 지원에 의하여 수행되었음.

Received June 11, 2007, Accepted October 29, 2007
Correspondence to: Sun Keun Choi, Department of Surgery, Inha University Hospital, 7-206, Sinheung-dong 3-ga, Jung-gu, Incheon 400-711, Korea
Tel: +82-32-890-2250, Fax: +82-32-890-3097
E-mail: karam66@inha.ac.kr

This study was supported by Inha University Research Grant.

전이 없는 상태라 할지라도 복강 세척액 세포진단을 통해 인지된 유리종양세포와 기존의 예후 인자들 간의 상관관계를 규명하고 이 중 유의성 있는 인자와 세포진단 간의 진단적 타당성을 입증할 수 있다면 향후 결장직장암 환자의 장기추적관찰 시에 환자의 임상경과 및 예후와 관련하여 재발 고위험군 평가에 적절한 예측이 가능할 것이라 생각하며 또한 이에 따른 효과적인 보조항암화학치료(adjuvant chemotherapy)의 결정에 있어서도 유용한 정보를 제공할 수 있으리라는 전제하에서 시도되었다.

방 법

1) 연구대상

2000년 1월부터 2002년 5월까지 29개월간 OO병원 외과에서 결장직장암으로 절제술을 시행한 247예 중 다음과 같은 제한된 조건을 제외시킨 149예를 연구대상으로 하였으며 추적관찰은 2007년 5월까지 시행하였다.

- (1) 수술 전 검사상 또는 수술 시 중복암으로 확진된 예.
- (2) 수술 전 항암화학치료나 방사선치료를 시행한 예.
- (3) 수술 시 동결절편검사상 복막전이가 확진된 예.
- (4) 장폐색, 천공 등으로 인해 응급으로 수술이 진행된 예.
- (5) 사인이 결장직장암과 무관한 예.

종양의 위치는 결장 및 직장으로 분류하였으며 임상병기는 Astler-Coller classification에 따라서 분류하였다. 종양의 크기는 한국인 대장암 취급지침서에 의거하여 종양의 중심을 통과하는 최대 장경으로 정의하였다.

2) 복강 세척액 세포진단법(Peritoneal washing cytologic examination)

환자의 복부를 개방하면서 충분한 지혈조작을 통해 혈액에 의한 복막의 오염을 방지하였다. 개방 즉시 종양에 대한 물리적인 조작을 가하기 전에 좌·우측 측방복막 반전부와 횡격막하 부위 및 골반강 내를 멸균된 등장성 생리식염수 100 ml로 관주한 후 환자의 체위를 역 Trendelenberg 자세로 취하게 하여 골반강에 위치한 Douglas 낭으로 주입된 생리식염수가 고이게 하였다. 약 5분간 방치한 후 멸균된 50 ml 용량의 주사기로 세척액을 흡인하였으며 흡인된 검체를 170 rpm 하에서 약 5분간 원심분리 후 분리된 세포층을 Papa-

nicolaou로 염색하여 유리종양세포의 존재를 동정하였다.

유리종양세포의 평가는 Papanicolaou의 권고⁸⁾에 의거하여 비전형적인 세포핵의 증대와 과염색증, 염색질 이상 및 거대 핵소체 등의 소견이 관찰될 때 악성으로 정의하였다.

3) 조직병리학적검사(Histopathologic examination)

복강 세척액 세포진단에 의한 유리종양세포의 양성 혹은 음성반응과 무관하게 림프절 절제를 포함하는 표준 근치 절제술을 시행하고 절제된 조직검체를 hematoxylin-eosin 염색하에서 동정하여 암세포의 침윤 정도 및 림프절 전이 상태를 확인하였으며 종양의 조직학적 분화도에 따라 분류하였다.

4) 기존 예후인자들과 복강 세척액 세포진단 간의 관련성

연구대상을 복강 세척액 세포진단 양성군과 음성군

Table 1. General characteristics of the patients with peritoneal washing cytology

Factors	Number of patients (%)
Sex	
Male/Female	80 (53.7)/69 (46.3)
Tumor location	
Colon/Rectum	62 (41.6)/87 (58.4)
Operative method	
Right hemicolectomy	24 (16.1)
Left hemicolectomy	4 (2.7)
Anterior resection	32 (21.5)
Low anterior resection	65 (43.6)
Abdominoperineal resection	24 (16.1)
Histologic grade	
Well differentiated	24 (16.1)
Moderately differentiated	110 (73.8)
Poorly differentiated	10 (6.7)
Mucinous carcinoma	5 (3.4)
Positive serosal invasion	121 (81.2)
Positive lymph node metastasis	76 (51.0)
Astler-Coller classification	
A	5 (3.4)
B1	14 (9.4)
B2	54 (36.2)
C1	8 (5.4)
C2	60 (40.3)
D	8 (5.4)
Distant metastasis	
Liver	8

으로 분류하여 연령, 성별, 종양의 위치 및 크기, 조직학적 분화도, 장막침윤 유무, 림프절 전이 상태, 임상병기, 원격전이 여부 등의 기존 예후인자들과의 관련성을 비교 분석하였다.

대상환자의 연령과 종양의 크기는 각각 중앙값인 60세와 5.4 cm를 기준으로 비모수검정 처리한 후 다시 각 집단의 평균값을 비교분석하기 위하여 모수검정처리하였다.

5) 통계학적 분석

통계학적 분석은 개인용 컴퓨터 통계 프로그램인 SPSS (version 10.0)를 이용하여 처리하였으며 기술통계학적 분석을 통해 각 집단에서의 측정값은 평균±표준편차로 요약하였다. 기존의 예후인자들과 복강 세척액 세포진단 간의 관련성은 Chi-square test와 Fisher's exact test 및 Student t-test로 분석하였고, 5년 생존율은 Kaplan-Meier method로 산출하였으며, 생존율의 다변

Table 2. Differences in preexisting prognostic factors between the group with positive and negative peritoneal washing cytology

Factors	Peritoneal washing cytology (%)		P value
	Positive (n=19)	Negative (n=130)	
Age (years)			0.442[0]* [0]
< 60	11 (14.9)	63 (85.1)	
≥ 60	8 (10.7)	67 (89.3)	
Sex			0.921* [0]
Male	10 (12.5)	70 (87.5)	
Female	9 (13.0)	60 (87.0)	
Tumor location			0.123 [0]*
Colon	11 (17.7)	51 (82.3)	
Rectum	8 (9.2)	79 (90.8)	
Tumor size (cm)			0.480*
< 5.4	8 (10.8)	66 (89.2)	
≥ 5.4	11 (14.7)	64 (85.3)	
Histologic grade			0.002*
Well	1 (4.2)	23 (95.8)	
Moderately	12 (10.9)	98 (89.1)	
Poorly	5 (50.0)	5 (50.0)	
Mucinous	1 (20.0)	4 (80.0)	
Serosal invasion			0.025 [†]
Positive	19 (15.7)	102 (84.3)	
Negative	0 (0.0)	26 (100.0)	
LNM			0.034*
Positive	14 (18.4)	62 (81.6)	
Negative	5 (6.8)	68 (93.2)	
Astler-Coller classification			0.008*
A	0 (0.0)	5 (100.0)	
B1	0 (0.0)	14 (100.0)	
B2	5 (9.3)	49 (90.7)	
C1	0 (0.0)	8 (100.0)	
C2	12 (20.0)	48 (80.0)	
D	2 (25.0)	6 (75.0)	
Distant metastasis			0.289 [0] [†]
Positive	2 (10.5)	6 (4.6)	
Negative	17(89.5)	124 (95.4)	

LNM = lymph node metastasis. *Calculated by Chi-square test; [†]Calculated by Fisher's exact test.

량 분석을 위하여 Cox regression method를 사용하였다. 각각의 경우에 있어서 통계적 유의수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

전체 149예 중 복강 세척액 세포진단에 의해 유리종양세포가 양성반응을 보인 경우는 19예(12.8%)였다. 대상환자의 평균연령은 56.6 ± 13.1 세였고 연령범위는 28세부터 89세였으며 60대가 50예(33.6%)로써 가장 많은 분포를 나타내었다.

남녀구성은 각각 80예(53.7%) 및 69예(46.3%)였고 종양의 위치는 결장 및 직장이 각각 62예(41.6%)와 87예(58.4%)였다. 수술은 저위전방절제술이 65예(43.6%)로써 제일 많았고 그 외 전방절제술 32예(21.5%), 우반결장절제술과 복회음절제술 각각 24예(16.1%), 좌반결장절제술 4예(2.7%)의 순이었다(Table 1).

대상환자의 종양의 크기는 최소 1.3 cm에서 최대 12.0 cm로 평균 5.5 ± 1.8 cm였으며 조직학적 분화도는 중분화암이 110예(73.8%)로 제일 많았고 고분화암, 저분화암 및 점액암종이 각각 24예(16.1%), 10예(6.7%), 5예(3.4%)였다(Table 1).

종양이 장막까지 침윤한 예와 림프절 전이가 있었던 예는 각각 121예(81.2%)와 76예(51.0%)였다. 임상병기는 Astler-Coller C2가 60예(40.3%)로 제일 많았으며 그 밖에 Astler-Coller B2가 54예(36.2%), Astler-Coller B1이 14예(9.4%), Astler-Coller D가 8예(5.4%), Astler-

Coller C1이 8예(5.4%) 및 Astler-Coller A가 5예(3.4%)였다. 수술 시 이미 타 장기전이가 있었던 경우는 8예(5.4%)로써 모두 간전이에 해당하였다(Table 1). 간전이 8예는 모두 단일전이였으며 결(직)장 절제와 동시에 전이된 간의 설상절제를 시행하였다.

1) 기존 예후인자들과 복강 세척액 세포진단 간의 관련성 분석

기존 예후인자들과 복강 세척액 세포진단 간의 관계는 조직학적 분화도가 나뉠수록 세포진단 양성반응이 많았으며($P=0.002$), 종양의 장막침윤이 존재하였을 때($P=0.025$), 또는 림프절 전이가 있을 때($P=0.034$) 양성반응이 많았다. 임상병기의 경우, 병기가 진행될수록 세포진단 양성반응이 많았다($P=0.008$). 그 외 다른 인자들과 복강 세척액 세포진단과는 관련성이 없었다(Table 2).

2) 암 재발의 여부와 위치, 생존율과 복강 세척액 세포진단 간의 관련성 분석

암의 재발은 복강 세척액 양성반응군에서 더 많았다(84.2% vs. 37.7%, $P<0.001$). 복강 세척액 양성반응군에서의 재발부위는 복막전이(42.1%), 국소전이(26.3%), 간전이(10.5%) 순이었고 복강 세척액 음성반응군에서는 국소전이(13.8%), 간전이(10.8%), 폐전이(8.5%) 순이었다(Table 3). 복강 세척액 세포진단을 포함한 유의성 있는 인자들과 생존율과의 다변량 분석에서 세포분화도($P=0.025$), 병기($P=0.010$), 림프절 전이($P<0.001$), 재발($P<0.001$), 복강 세척액 세포진단($P<0.001$)이 의미 있는 인자였다(Table 4). 평균 추적관찰기간 56.8개월 동안의 평균생존기간은 각각의 군에서 39개월과 69개월로 나타났으며($P<0.001$, Table 3), 5년 생존율은 31.6%와 69.2%로 복강 세척액 음성반응군에서 의미 있게 높게 나왔다(Fig. 1).

Table 3. Differences in recurrence site and survival between the group with positive and negative peritoneal washing cytology

Factors	Peritoneal washing cytology (%)		P value
	Positive (n=19)	Negative (n=130)	
Recurrence site			<0.001
None	3 (15.8)	81 (62.3)	
Local	5 (26.3)	18 (13.8)	
Liver	2 (10.5)	14 (10.8)	
Lung	1 (5.3)	11 (8.5)	
Seeding	8 (42.1)	3 (2.3)	
Bone	0 (0.0)	3 (2.3)	
Mean survival (months)	38.8 ± 7.8	69.0 ± 2.7	<0.001

Table 4. Multivariate analysis of cancer-specific survival with clinicopathologic variables including positive cytology for free peritoneal cancer cells

Variable	P value
Histologic grade	0.025
Peritoneal washing cytology	<0.001
Serosal invasion	0.241
Lymph node metastasis	<0.001
Recurrence	<0.001
Stage (Astler-Coller classification)	0.010

Fig. 1. Differences in survival rate between the group with positive and negative peritoneal washing cytology.

고 찰

1867년 Lucke와 Klebs [0]에 의해 난소암 환자의 복수에서 유리종양세포의 동정이 최초로 보고된 이래로 이의 임상적 의의를 규명하고자 하는 노력이 지속적으로 진행되어 왔다. 초기에 주로 부인과 영역의 악성종양에 국한되어 논의되어 왔던 이러한 노력은 그 범위가 점차 확대되어 다양한 종류의 복강 내 악성종양에까지 이르게 되었으며 유리종양세포의 검출방법 역시 복강 내 복수액에서 검체를 직접 수집하는 단순체취로부터 유리종양세포의 검출률을 높이고자 하는 노력의 일환으로써 개복 후 종양이 침범된 부위나 Douglas 낭에서 직접도말을 시도하거나^{10,11} 또는 복강 내에 생리식염수를 주입한 후 이를 세척하여 유리종양세포를 동정하는 복강 세척액 세포진단법,² 그밖에 중공장기에 발생한 종양의 경우 종양부위의 장막에서 찰과표본채취를 통해 유리종양세포의 존재를 확인하는⁷ 등의 다양한 방법이 제시되었다.

이러한 복강 내 유리종양세포의 중요성은 이미 난소암^{3,12}이나 자궁내막 악성종양¹² 등과 같은 부인과 악성종양과 위암^{13,14} 또는 췌장암¹⁵ 등과 같은 일부 위장관 악성종양의 경우, 진단적 또는 치료적인 관점에서 그 임상적 가치와 예후인자로서의 타당성이 검증되어 있으나 결장직장암의 경우는 아직까지 명확히 규명되지 않아 논란의 여지가 있다.

일반적으로 결장직장암에서 복강 세포진단에 의하여 유리종양세포의 존재가 확인되는 경우는 그 편차가 매우 심하여 저자에 따라 3%에서 35%까지 다양하게 보고되고 있다.^{9,11,16-18} Martin과 Goellner¹⁶는 복강 세척액 세포진단법을 통해 결장암 환자의 3%에서만 양

성반응을 얻었다고 보고한 반면, Quan¹¹은 결장직장암 환자의 Douglas 낭에서 복강액을 직접도말하여 19%의 환자에서 유리종양세포를 발견하였다고 보고하였다.

본 연구에서는 복강 세척액 세포진단법을 이용하여 12.8%에서 양성반응을 얻었다. 이러한 결과는 복강 내 타장기의 경우와 비교할 때 자궁내막 악성종양(11.0~15.5%),¹² 자궁경부암(8.7~26.5%),¹² 췌장암(8.3~30.0%),¹⁵ 위암(11~28%)^{4,14} 등과 유사한 세포진단 양성률을 나타냈으나 난소암(33.0~80.4%)¹²에는 미치지 못하였다.

부인과 악성종양과 위암의 경우, 세포진단을 통해 확인된 유리종양세포의 존재가 비교적 그 질환의 예후와도 밀접한 상관관계를 가지고 있다는 견해에 사실상 많은 연구자들이 동의하고 있다. Nakajima 등¹⁴은 위암에서 장막이 침윤되지 않고 세포진단 음성인 종양의 경우와 그리고 장막이 침윤되고 역시 세포진단이 음성인 종양의 경우, 5년 생존율이 각각 86.0%와 56.0%였던 반면, 장막이 침윤되고 세포진단 양성인 종양에서는 5년 생존율이 0.0%까지 급감하였다고 보고하여 예후인자로서의 세포진단의 가능성을 제시하였으며, 이와 같은 견해는 Koga 등¹⁹에 의해서도 재확인되었다. 이와 더불어 Koga 등¹⁹은 기존의 예후인자인 장막의 침윤유무와 유리종양세포 간의 관계에 대해서도 언급하여 장막이 침윤되었던 종양의 48.0%에서 유리종양세포의 존재가 확인되었고, 특히 전체 대상환자에서 복강 세포진단 양성을 나타낸 경우는 24%에 불과하였으나 장막침윤 범위가 15~20 cm² 이상의 경우에는 모든 예에서 유리종양세포가 관찰되었다고 보고하였다. Kodaera 등⁴도 위암의 기존 예후인자들과 유리종양세포 간의 관련성에 대해서 종양의 크기가 크고, 원발종양의 침습정도가 심하며, 림프절 전이가 양성일수록, 또한 임상병기가 진행될수록 세포진단이 양성인 경우가 유의하게 많았다고 보고하여 앞서 언급한 주장들을 뒷받침하였다.

결장직장암의 경우, 예후인자 또는 진단기법으로써 복강 세척액 세포진단의 타당성이 최근까지도 그다지 명확히 규명되어있지 않아 저자들에 따라 그 견해를 달리하고 있다.

이미 언급한 바와 같이 Martin과 Goellner¹⁶는 결장암에서 전체의 3%에서만 유리종양세포의 존재를 확인하였고 그나마 직장암에서는 세포진단에서 양성반응을 보인 경우가 단 한 예도 없었으며 기존의 예후인자들인 종양의 장막침윤유무 및 임상 병기와 복강 세척액 세포진단 사이에서 어떠한 상관관계도 발견할 수 없었다고 보고하였다. Wind 등⁶도 종양의 위치, 크기,

조직학적 분화도, 장막침윤 유무, 림프절 전이상태, 간전이 여부 등과 같은 기존의 예후인자들과 복강 세척액 세포진단 간에는 유의한 상관관계가 없었으며 5년 생존율에 있어서도 세포진단 양성인 집단과 음성인 집단 사이에서 유의한 차이를 발견할 수 없는바, 예후인자로써의 가치를 부여하기 어렵다고 보고하였다. 그러나 이러한 보고와는 달리 Uras 등⁷은 복강 세척액 세포진단과 장막 찰과표본채취를 병행한 전향적 연구를 통해서 복강 세척액 세포진단법은 종양의 장막침윤 여부와 복강 내 유리종양세포의 존재를 반영하는 유용하고도 신뢰할 수 있는 방법으로서 더 나아가 유리종양세포의 존재가 결장암의 중요한 예후인자로 작용할 것임을 시사하였으며 또한 이를 근거로 추후 보조항암화학치료의 결정에 있어서도 유용한 정보를 제공할 수 있을 것이라는 상반된 견해를 보고하였다. Yamamoto 등²⁰과 Kanellos 등²¹의 연구에서도 복강 내 유리세포의 존재가 복막전이를 예측할 수 있는 중요한 예후인자임을 밝혔고, Baskaranathan 등²²은 이러한 복강 내 유리세포의 존재가 생존율에도 나쁜 영향을 미친다고 주장하고 있다.

본 연구에서는 복강 내 유리종양세포의 존재 여부에 따라 재발률과 생존율뿐만 아니라 재발의 양상에도 유의한 차이를 보이는데 이는 복강 내 유리종양세포의 존재가 예후인자로서의 가치를 지닐 뿐만 아니라 복막전이의 가능성이 높음을 시사한다고 할 수 있겠다. 복강세척액 양성반응은 장막침윤 및 림프절 전이와 밀접한 연관성이 있어 보이는데 이는 유리종양세포의 생성이 원발종양의 장막 침습뿐만 아니라 전이된 림프절에 의해서도 영향을 받기 때문으로 생각한다. 복강 내 유리종양 세포의 존재는 다변량 분석에서도 생존율과 유의한 상관관계가 있어 결장직장암의 예후를 예측할 수 있는 독립인자로서의 가능성을 보여준다. 복막전이의 경우 기존의 항암치료를 잘 반응하지 않고, 빠른 진행을 보이므로 복강 내 유리세포가 발견된 환자의 경우 복막전이를 예방하기 위해 복강 내 항암치료 등 좀 더 적극적인 치료와 추적관찰이 필요할 것으로 생각한다.

결 론

복강 세척액 세포진단은 그 자체로서 향후 예상되는 복막전이의 가능성이나 또는 임상병기의 정도를 배타적으로 반영할 수는 없기 때문에 비록 상용진단 방법(routine diagnostic modality)으로서의 선택의 폭에

제약이 있겠으나 엄선된 증례에 대한 복막 내 항암화학요법 등과 같은 보조항암화학치료의 선택에 있어서는 제한적인 생물학적 표식자(biologic marker)로서의 역할을 기대해 볼 수 있겠다.

REFERENCES

1. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, et al. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:436-9.
2. Keettel WC, Pixley E. Diagnostic value of peritoneal washings. *Clin Obstet Gynecol* 1958;1:592-606.
3. Keettel WC, Pixley EE, Buchsbaum HJ. Experience with peritoneal cytology in the management of gynecologic malignancies. *Am J Obstet Gynecol* 1974;120:174-82.
4. Kodera Y, Nakanishi H, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, et al. Prognostic value and clinical implications of disseminated cancer cells in the peritoneal cavity detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction and cytology. *Int J Cancer* 1998;79:429-33.
5. Leather AJ, Kocjan G, Savage F, Hu W, Yiu CY, Boulos PB, et al. Detection of free malignant cells in the peritoneal cavity before and after resection of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:814-9.
6. Wind P, Norklinger B, Roger V, Kahlil A, Guin E, Parc R. Long-term prognostic value of positive peritoneal washing in colon cancer. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:606-10.
7. Uras C, Altinkaya E, Yardimci H, Goksel S, Yavuz N, Kaptanoglu L, et al. Peritoneal cytology in the determination of free tumour cells within the abdomen in colon cancer. *Surg Oncol* 1996;5:259-63.
8. Papanicolaou GN. Atlas of exfoliative cytology. Common Wealth Fund. Cambridge (MA): Harvard University Press;1954.
9. Urdaneta LF, Hoyne RF, Loh PM, Fidler R, McGrady D. A search for malignant cells in peritoneal fluid from patients with colorectal adenocarcinoma. *Am J Surg* 1983;49:76-81.
10. Pomeranz AA, Garlock JH. Postoperative recurrence of cancer of colon due to desquamated malignant cells. *J Am Med Assoc* 1955;158:1434-6.
11. Quan SH. Cul-de-sac smears for cancer cells. *Surgery* 1959;45:258-63.
12. Zuna RE, Behrens A. Peritoneal washing cytology in gynecologic cancers: long-term follow-up of 355 patients. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:980-7.
13. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, et al. Peritoneal washing cytology: prognostic

- value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol* 1999;72:60-4.
 14. Nakajima T, Harashima S, Hirata M, Kajitani T. Prognostic and therapeutic values of peritoneal cytology in gastric cancer. *Acta Cytol* 1978;22:225-9.
 15. Warshaw AL. Implications of peritoneal cytology for staging of early pancreatic cancer. *Am J Surg* 1991;161:26-9.
 16. Martin JK Jr, Goellner JR. Abdominal fluid cytology in patients with gastrointestinal malignant lesions. *Mayo Clin Proc* 1986;61:467-71.
 17. Moore GE, Sako K. The spread of carcinoma of the colon and rectum: a study of invasion of blood vessels, lymph nodes and the peritoneum by tumors cells. *Dis Colon Rectum* 1959;2:92-7.
 18. Skipper D, Cooper AJ, Marston JE, Taylor I. Exfoliated cells and in vitro growth in colorectal cancer. *Br J Surg* 1987;74:1049-52.
 19. Koga S, Kaibara N, Iitsuka Y, Kudo H, Kimura A, Hiraoka H. Prognostic significance of intraperitoneal free cancer cells in gastric cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol* 1984;108:236-8.
 20. Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, Moriya Y. Long-term prognostic value of conventional peritoneal cytology after curative resection for colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;33:33-7.
 21. Kanellos I, Demetriades H, Zintzaras E, Mandrali A, Mantzoros I, Betsis D. Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2003;46:535-9.
 22. Baskaranathan S, Philips J, McCredden P, Solomon MJ. Free colorectal cancer cells on the peritoneal surface: correlation with pathologic variables and survival. *Dis Colon Rectum* 2004;47:2076-9.
-