

특징적 임상 양상 및 예후를 가지는 결장 및 직장의 점액성 선암

울산대학교 의과대학 외과학교실, ¹병리학교실 및 서울아산병원 대장항문클리닉

유윤식 · 김희철 · 박상준 · 유장학 · 김정선¹ · 이강홍 · 유창식 · 김진천

Characteristic Clinical Behaviors of and Prognosis for Mucinous Adenocarcinomas in the Colon and Rectum

Yeun Sik Yu, M.D., Hee Cheol Kim, M.D., Sang Jun Park, M.D., Jang Hak Yu, R.N., Jung Sun Kim, M.D.¹, Gang Hong Lee, M.D., Chang Sik Yu, M.D., Jin Cheon Kim, M.D.

Colorectal Clinic, Departments of Surgery and ¹Pathology, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical Center, Seoul, Korea

Purpose: The clinical significance of a mucinous-type colorectal adenocarcinoma is still controversial. Mucinous colorectal adenocarcinomas have been suggested to have distinct clinicopathologic features, i.e., early-onset, right-side dominancy, and poor prognosis. We aimed to verify the biological behaviors of and survivals for mucinous adenocarcinomas compared with non-mucinous adenocarcinomas. **Methods:** Using a database of colorectal cancers at Asan Medical Center between 1989 and 2000, we enrolled 121 mucinous adenocarcinoma and 2,289 non-mucinous adenocarcinoma patients in this study. Clinical, pathological characteristics of and prognoses for mucinous adenocarcinomas were analyzed and compared with those for non-mucinous adenocarcinomas, retrospectively. The median follow-up period was 24 (0~113) months for mucinous adenocarcinomas and 32 (0~130) months for non-mucinous adenocarcinoma.

Results: Compared to non-mucinous adenocarcinomas, mucinous adenocarcinomas showed distinctive clinicopathologic features of early-onset ($P<0.001$), frequent family history ($P<0.001$), right-side dominancy ($P=0.010$), advanced stage at diagnosis ($P<0.001$), and common peritoneal seeding at diagnosis ($P<0.001$). The recurrence rate in the mucinous adenocarcinoma group was 45.2% during the follow-up period: 21.6% distant metastasis, 14.3% peritoneal dissemination, 5.7% local recurrence, and 3.6% simultaneous local recurrence and distant metastasis. The five-year survival rates in stages II and III were 70% and 48.7%, respectively, for mucinous adenocarcinomas and 92% and 50.2%, respectively, for non-mucinous

adenocarcinomas. This difference was statistically significant. **Conclusions:** Mucinous adenocarcinomas seem to have distinct biologic behaviors with different clinicopathologic features and poor prognosis. A surgical approach with a follow-up schedule considering the characteristics of mucinous adenocarcinomas is needed. **J Korean Soc Coloproctol 2003;19:379-385**

Key Words: Colorectal neoplasms, Adenocarcinoma Mucinous, Prognosis, Survival rate

결장직장종양, 점액성 선암, 예후, 생존율

서 론

점액암은 대장 선암의 한 유형으로 1923년 Parham¹에 의해 일반적으로 천천히 성장하고 전이가 느리며, 피낭화되는 성향이 낮아 완전 제거율이 낮고, 결과적으로 국소 재발률을 높게 하여 사망률을 높게 한다고 기술되었다. 넓은 의미에서 교질성암은 세포 내 혹은 세포 외에 맑은 아교질의 액체를 포함하는 선암을 일컫는 말로, 이중 교질 성분이 세포 외로 분비되어 세포 사이의 간질에 있는 경우를 점액암이라 하고, 세포 내에만 국한된 경우를 인환 세포암이라 하며 세포 외 유형보다는 드물다. 각각의 유형은 선암과는 구별되는 생물학적 특성을 보여 특징적인 조직발생과 임상적, 병리적 양상을 나타내고,² 생존율 및 예후에 있어서도 차이를 보이는 것으로 보고되고 있다.³⁻⁵ 그러나 예후와 관련지어 결장 및 직장의 점액암의 임상적 의의는 여전히 논란의 여지가 있어 보고자마다 상이한 결과를 보이고 있다.^{2,4,6-9}

이에 저자들은 결장 및 직장의 점액성 선암과 비점액성 선암의 임상 병리학적 특성에 대한 비교 분석을 통하여 점액성 선암의 종양학적 특징을 확인하고, 재발 및 생존 분석을 통하여 적절한 치료 방침을 정하고자 하였다.

책임저자: 김희철, 서울시 송파구 풍납동 388-1
서울아산병원 외과(우편번호: 138-736)
Tel: 02-3010-3937, 3510, Fax: 02-474-9027
E-mail: hckim@amc.seoul.kr

방 법

1989년 1월부터 2000년 6월까지 서울아산병원 대장항문클리닉에서 결장 및 직장암으로 수술을 받은 2856명의 환자들 중 추적에 불가능하였던 216예와 장관림프종, 편평상피암, 인환 세포암으로 진단된 230예를 제외한, 술 후 선암으로 진단된 2,410명의 환자를 최종 대상으로 조사하였다. 전체 대상 환자의 평균 추적 기간은 36 (0~130)개월이었다. WHO 분류 기준에 따라 종양의 세포외 기질에 50% 이상의 점액을 함유한 경우를 점액암으로 분류하였고(Fig. 1),¹⁰ 대상 환자들 중 점액암은 121예로 전체 대장선암의 5%를 차지하였다(Fig. 2).

대상군의 성별, 연령, 술 전 혈청 CEA 값, 가족력,

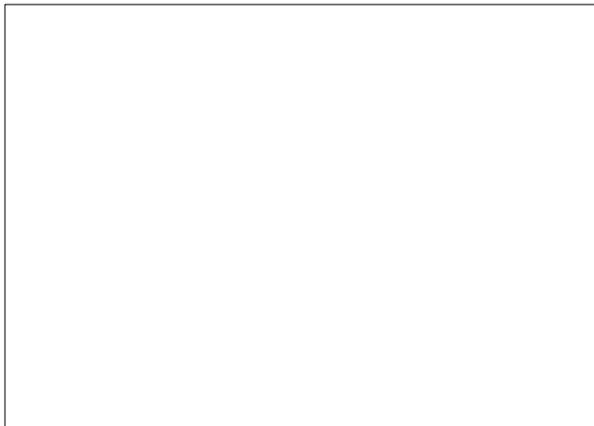


Fig. 1. Some clusters of well differentiate adenocarcinomatous cells are floating in the abundant mucinous background (H&E stain, ×100).

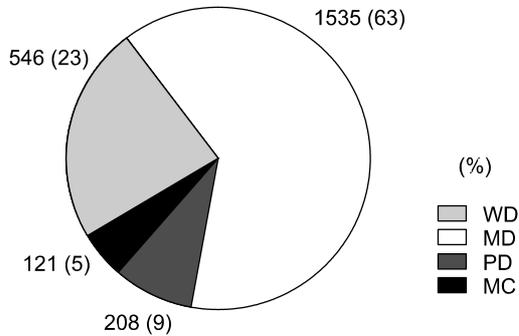


Fig. 2. Distribution of colorectal cancer regarding cellular differentiation (WD = well differentiated; MD = moderate differentiated; PD = poorly differentiated; MC = mucinous carcinoma).

종양의 위치, 병기, 전이 형태, 근치적 수술의 비율, 생존율 등과 재발률 및 재발의 양상에 대하여 점액암과 비점액암을 비교 분석하였다. 1도 가계 내에 대장암

Table 1. Comparison of clinicopathologic features between colorectal mucinous (MC) and non-mucinous (NMC) adenocarcinoma

	MC (%) (n=121)	NMC (%) (n=2,289)	P-value
Sex			0.163
Male	76 (62.8)	1290 (56.4)	
Female	45 (37.2)	999 (43.6)	
Age (yr)			<0.001
<40	25 (20.7)	222 (9.7)	
40~60	54 (44.6)	1096 (47.9)	
>60	42 (34.7)	971 (42.4)	
CEA (ng/ml)			0.324
<6.0	72 (59.5)	1441 (63.9)	
≥6.0	49 (40.5)	813 (36.1)	
Family history			<0.001
Yes	34 (28.1)	361 (15.8)	
No	87 (71.9)	1928 (84.2)	
Location			0.01
Right colon*	38 (31.9)	466 (20.4)	
Left colon†	28 (23.5)	630 (27.5)	
Rectum	53 (44.5)	1193 (52.1)	
T			<0.001
1, 2	9 (7.4)	423 (18.0)	
3, 4	98 (81.0)	1778 (77.7)	
x	14 (11.6)	98 (4.3)	
N			0.084
0	49 (40.5)	1111 (48.5)	
1, 2	72 (59.5)	1178 (51.5)	
M			<0.001
0	90 (74.4)	1988 (86.9)	
1	31 (25.6)	301 (13.1)	
Stage			<0.001
I, II	46 (38.0)	1109 (48.5)	
III, IV	75 (61.4)	1180 (51.5)	
Resectability			0.001
Curative	103 (85.1)	2138 (93.4)	
Palliative	18 (14.9)	151 (6.6)	
Type of metastasis‡			<0.001
None	90 (74.4)	1988 (86.9)	
Distant	13 (10.7)	243 (10.6)	
Peritoneal seeding	18 (14.9)	56 (2.4)	

*Right colon = cecum~transverse colon; † Left colon = splenic flexure~sigmoid colon; ‡ = type of metastasis at diagnosis.

및 유전성비용종증대장암(HNPCC) 관련 암을 가지는 경우를 가족력이 있는 것으로 분류하였고, 수술 소견상 육안으로 종양을 완전히 절제하면서 현미경적으로 절제연에서 종양 세포가 음성으로 확인되었을 경우를 근치적 절제술로 정의하였다. 또한 재발의 형태는 국소 재발, 원격 전이, 복막 전이로 구분하였으며, 문합 부위와 종양이 있던 자리, 국소 림프절에 재발한 경우를 국소 재발로 분류하였다.

통계는 SPSS 11.0 program을 이용하였고, 빈도 분석은 Chi-square test를, 생존을 검정하는 Kaplan-Meier와 log-rank test로 분석하였다.

결 과

1) 임상 및 병리적 소견

점액암에서는 남녀 성비가 1.69 : 1이었고, 평균 연령은 54 (19~84)세였으며, 이 중 25예(20.7%)가 40세 이전에 발생하였고, 34예(28.1%)에서 가족력이 있었으며, 이 중 유전성비용종증대장암은 4예(3.3%)였다. 우측 대장에서 발생한 경우가 38예(31.9%)였다. 암종의 침습 깊이는 T1은 0예, T2가 9예(7.4%), T3가 89예(73.6%), T4가 9예(7.4%) 이었고, 병기별 분포는 I기 8예(6.6%), II기 38(31.4%), III기 42예(34.7%), IV기 33예(27.3%)이었으며, 103예(85.1%)에서 근치적 절제술이 시행되었다.

비점액암의 경우 남녀 성비가 1.29 : 1이었고, 평균 연령은 58 (17~91)세였으며, 40세 이전에 발생한 경우가 222예(9.7%)였다. 361예(15.8%)에서 가족력이 있었고 이 중 유전성비용종증대장암은 16예(0.7%)였으며, 우측 대장에서 466예(20.4%)가 발생하였다. 침습 깊이

는 T1은 93예(4.1%), T2가 277예(12.1%), T3가 1671예(73.0%), T4가 107예(4.7%)이었고, 병기별 분포는 I기 210예(9.2%), II기 787예(34.4%), III기 868예(37.9%), IV기 312예(13.6%) 이었으며, 2,138예(93.4%)에서 근치적 절제술이 시행되었다.

점액암과 비점액암을 비교 분석하였을 때 점액암은 40세 이전의 비교적 젊은 연령에서 보다 호발하였고(P < 0.001), 가족력이 있는 경우가 많았으며(P < 0.001), 상대적으로 우측 대장에 호발하였다(P=0.010). 그리고 국소적으로 더 깊이 침습하는 경향을 보였고(P=0.003), 진행된 병기에서 진단되는 경우가 많았으며(P < 0.001), 낮은 근치적 절제율과(P=0.001), 진단 시 복막 전이의 비율이 더 높았다(P < 0.001, Table 1). 이러한 결과는 각 군에서 HNPCC를 제외하고 시행한 임상적 특징의 비교 분석에서도 동일한 결과를 보였다.

2) 재발률 및 재발 형태

추적기간의 중간 값은 점액암과 비점액암에서 각각 24 (0~113)개월과 32 (0~130)개월이었고, 재발률은 점액암에서는 55예(45.2%), 비점액암에서는 588예(25.7%)로 점액암에서 높은 재발률을 보였다(P < 0.001). 재발 양상을 분석하면 점액암에서는 국소 재발이 7예(5.7%), 원격 전이가 26예(21.6%), 국소 재발과 원격 전이가 동시에 있는 경우가 5예(3.6%), 복막 전이가 17예(14.3%)였고, 비점액암에서는 국소 재발이 82예(3.8%), 원격 전이가 391예(17.1%), 국소 재발과 원격 전이가 동시에 있는 경우가 78예(3.4%), 복막 전이가 37예(1.6%)로 나타나 비록 통계적으로 유의하지는 않지만, 점액암에서 복막 전이의 비율이 더 높은 결과를 보였다(P=0.078, Fig. 3).

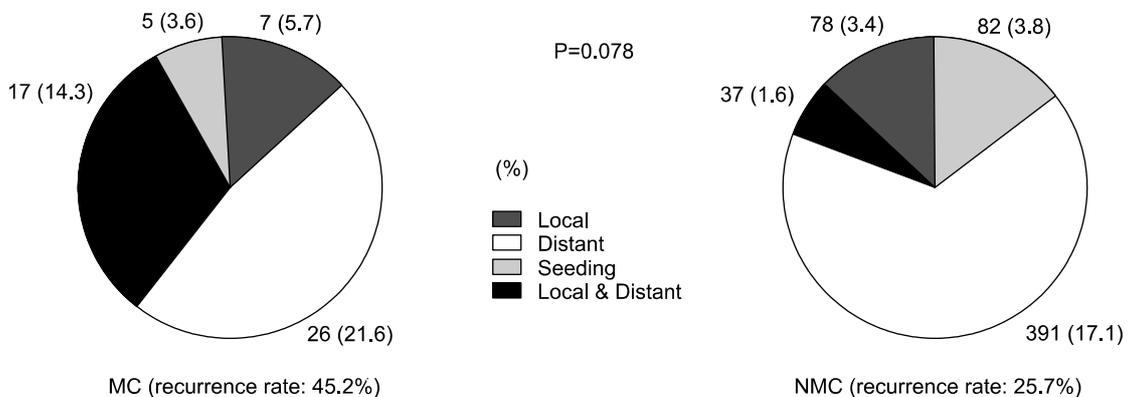


Fig. 3. Comparison of recurrence patterns between mucinous (MC) and non-mucinous (NMC) adenocarcinoma. Median follow up period was 24 (0~113) months in MC and 32 (0~113) months in NMC.

3) 생존율 및 예후

생존율 분석에서는 점액암 환자의 2년 생존율과 5년 생존율이 각각 77.9%, 57.7%, 비점액암 환자에서는 각각 93.4%, 85.2%로 점액암에서 불량한 생존율을 보였다($P < 0.001$, Fig. 4). 병기별 생존율을 분석하였을 때 I기에서는 점액암과 비점액암에서 5년 생존율이 각각 100%, 98.6% ($P=0.731$), IV기의 경우 2년 생존율이 각각 50.4%, 65.0% ($P=0.643$)로 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았지만, II기의 경우 점액암과 비점액암에서 각각 70%, 92%의 5년 생존율을($P=0.019$, Fig. 5A), III기의 경우 각각 48.7%와 50.2%의 5년 생존율을($P < 0.001$, Fig. 5B) 보여 통계적으로 의미 있는 생존율의 차이를 보였다.

고 찰

결장 및 직장암의 예후를 결정하는 인자는 종양의 침습 깊이, 분화도, 림프계 및 혈관 침습 정도, 임파절 전이 여부, 타 장기로의 전이 여부 등이 거론되고 있으나 조직형의 한 형태로 점액암이 독립적 예후 인자로서 가지는 의미에 대해서는 아직까지 논란이 많다. 오랫동안 점액암에 대한 통일된 진단 기준 및 정의에 대한 객관적인 기준이 없어 보고마다 차이를 보이고 있으나, Symonds와 Vickery³가 처음으로 세포 외 기질의 60% 이상이 점액 성분으로 이루어진 경우를 점액암으로 정의하였고 세포 내에 점액을 함유하고 있는 경우를 인환세포암이라 하여 점액암과는 별개로 분류하였으며, 이를 기준으로 연구된 여러 문헌들이 보고되었고,^{3,11,12} 점액암을 점액 성분에 따라 세분하여 예후를 예측하기도 하였다.⁴ WHO는 세포 외 점액 성분이 50% 이상인 경우를 점액암의 진단 기준으로 제시하였고,¹⁰ 현재는 이 기준이 보편적으로 받아들여지고 있으며, 본 연구도 이를 기준으로 이루어졌다. 이번 연구에서 점액암의 빈도는 5%로 타 연구의 10~20%^{3,4,11} 보다 낮은 빈도를 보였다.

점액암은 비점액암과 비교하여 특징적인 임상적, 병리적 양상을 나타내는데 연령 분포에 따른 차이가 없다는 보고도 있지만,¹³ 많은 연구에서 점액암이 젊은 연령층에서 그 빈도가 높다고 하였고,^{5,14,15} 45세 이하에서 발생한 대장암의 경우 30% 정도의 점액암 빈도를 나타내기도 했다.¹⁶ 점액암은 근위부 대장에 주로 발생하는데,^{3,4,12,16} 절대적 분포는 직장이 가장 높지만

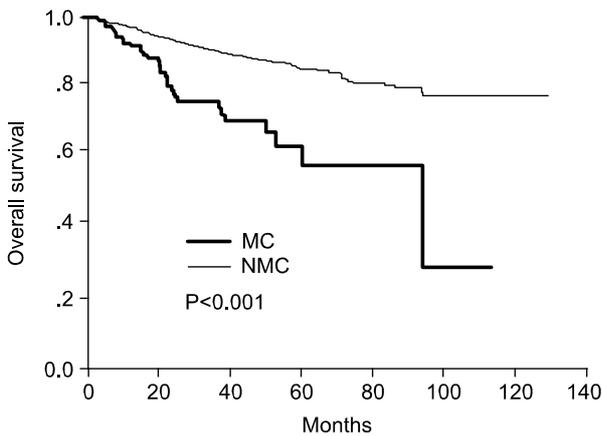


Fig. 4. Comparison of overall survival curves between mucinous (MC) and non-mucinous (NMC) adenocarcinoma.

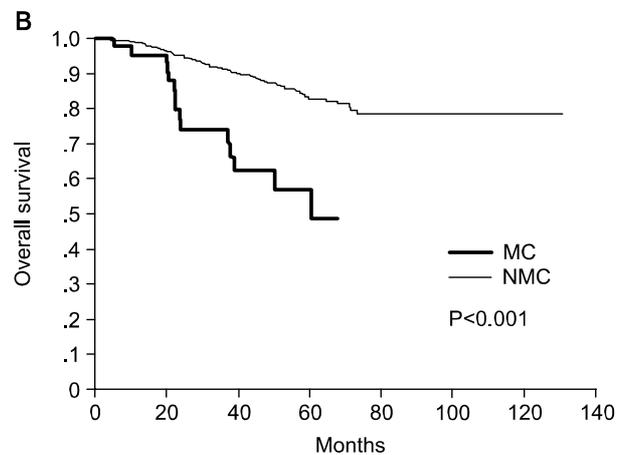
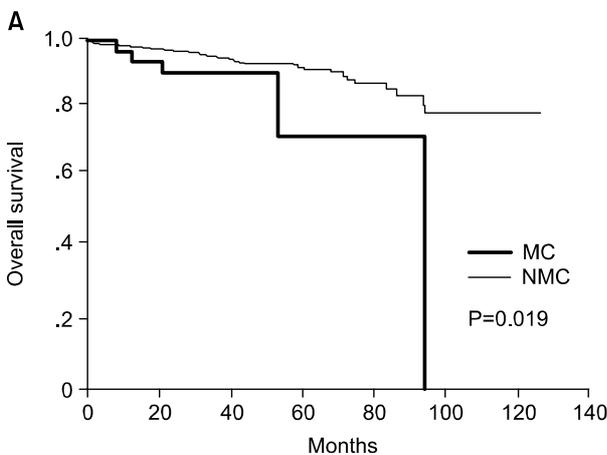


Fig. 5. Comparison of overall survival curves between mucinous (MC) and non-mucinous (NMC) adenocarcinoma in stage II (A) and stage III (B) colorectal cancer.

상대적 비율은 근위부 대장에서 가장 높고 하부 대장으로 갈수록 그 비율은 낮아진다.³ 또한 점액암은 유전성비용종증대장암(HNPCC) 환자에서 빈도가 높고,¹⁷ 진단 시 더욱 진행된 병기로 나타나며,¹² 주위 조직으로의 침습이 잘 되고,⁴ 국소 재발률 및 원격 전이의 빈도가 높아 생존율이 상대적으로 낮으며 재발 시 복막전이의 양상으로 잘 나타난다고 알려져 있다.^{6,18} 국내의 연구에서도 점액암은 젊은 연령층과 근위부 대장에 많이 발생하지만,¹⁹ 일부에서는 연령별 발생 분포에 있어 비점액암과 차이가 없고, 직장에서 호발하는 것으로 보고하고 있다.²⁰ 본 연구에서는 점액암은 40세 이전의 비교적 젊은 연령층에서 20.7%, 근위부 대장에서 발생한 경우가 31.0%로 비점액암에 비하여 통계적으로 의미 있게 높은 빈도를 보였고, 가족력을 가지는 경우가 많았으며, 진단 당시 진행된 병기 및 전이된 형태로 발견되는 경우가 비교적 흔하였고, 높은 재발률과 복막전이의 재발 양상으로 나타나는 등 기존에 알려져 있는 점액암의 특성과 일치하는 양상을 보였다.

특징적인 임상 병리학적 양상을 나타내는 점액암은 비점액암과 차별을 보이는 중앙생물학적 특성을 가지며, 상이한 발암 기전에 의해 발생했을 것을 추측할 수 있다. 최근 분자 생물학 기술의 응용으로 대장암 유전자 변이 및 단백질 발현에 대한 연구가 활발한데, 점액암은 p53 단백질의 표현과 변이의 빈도가 낮거나 혹은 이와 무관하게 발생하며,^{21,22} DNA 계수(DNA Index)가 낮고, 이배체 양식(Diploid pattern)의 빈도가 높다.²³⁻²⁵ 그리고 세포막에서 세포핵으로 분열 촉진 신호를 전달하는 것으로 알려진 K-ras 유전자의 변이가 점액암에서 빈도가 높게 나타났고,^{26,27} microsatellite instability로 표현되는 DNA 복제의 결함이 비점액암에 비해 높은 빈도를 보이고, 점액 생성 및 분해에 관여하는 유전자의 변이가 빈번하게 관찰된다.²⁸ 또한 점액암에서는 p21 단백질의 표현이 높고,²⁹ MUC2의 표현이 증가되어 있으며,³⁰ 면역 반응의 조절에 관여하는 MHC class I 항원의 표현이 낮거나 손실이 많이 관찰되는 반면,³¹ MHC class II 항원의 표현이 비점액암에 비해 높다고 하였고,³² 점액 분비 세포에서 흔히 발견되는 trefoil 단백질과 발암 관련 단백질인 E-cadherin과 β -catenin 연관성이 제시되기도 하였다.^{33,34} 점액암에서 보이는 이런 분자 생물학적 특성은 일반적으로 산발성 대장암에서 보이는 유전자 변이 및 단백질상의 양상과는 차이를 보이는 것으로 여겨진다. 점액암 중 일부에서는 유전적 소인이 발암에 크게 작용하였을 가능성을 고려할 수 있다. Bethesda 기준³⁵에는 가족력이 있고, 우측 대

장에 암이 위치하면서, 젊은 연령층에서 발생하는 경우 유전성비용종증대장암의 가능성이 많다고 제시하고 있고, 유전성비용종증대장암 가계에서 발생하는 대장암의 경우는 분화도가 좋지 않거나 점액암의 형태가 많다. 본 연구에서 점액암이 호발 연령층이 젊은 것과 유전성비용종증대장암뿐 아니라 대장암 관련 가족력을 가지는 특징을 고려하면 유전성 암으로서 점액암의 발현 가능성을 예측할 수 있다. 그러므로 특히 가족력이 있고 젊은 층에서 발생한 점액암 환자의 경우 유전자 감별 검사를 통한 분석과 동반 암의 가능성에 대한 선별 검사의 필요성을 신중히 고려해야 할 것이다.

점액암이 상대적으로 약한 악성의 경향을 보인다는 Parham¹의 관찰과는 달리 여러 연구에서 진단 당시 점액암이 비교적 진행된 병기로 나타나는데,^{4,7,9,12} 직장 및 에스결장에 국한하여 점액암이 더 진행된 병기를 보이는 경우도 있다.⁹ 본 연구에서도 III기 이상의 점액암이 61.4%로 비점액암에 비하여 높은 결과를 보였다. 이와 같은 소견은 비점액암에 비하여 점액암이 더 빠르게 파급 및 침습할 가능성을 시사하며, 결국 점액암은 근치적 절제술이 더욱 어려워지고 재발률의 빈도도 높아지며, 생존율을 낮게 한다.^{4,12} 재발 형태에도 특징적 양상을 보여 일반적으로 간이 대장암의 가장 흔한 전이 장소로 알려져 있는 반면, 점액암은 상대적으로 국소 재발이 많고 복막 전이율이 더 높으며 간에서의 재발은 비점액암에 비해 오히려 낮은데,^{7,16,36} 국내의 보고에서도 점액암이 간에서의 재발은 낮은 반면 국소 재발과 복막전이의 양상으로 재발하는 경우가 많아 수술 및 추적 조사 시 이에 대한 주의 깊은 배려가 필요함을 강조하였다.^{19,20} 본 연구에서는 재발률이 점액암과 비점액암에서 각각 45.2%와 25.7%로 점액암에서 더 높은 비율을 보였고, 재발의 양상에서도 간 전이는 점액암에서 9.2%, 비점액암에서 10.7%였고, 복막전이의 형태로 나타나는 경우가 점액암이 14.3%, 비점액암에서 1.6%로 재발의 빈도 및 양상 모두에서 점액암은 복막 전이가 높은 경향으로 나타나 술 후 추적 검사 시 이에 대한 세심한 주의가 요구된다.

병기별 비교를 하였을 때 점액암과 비점액암은 거의 비슷한 예후를 보인다는 보고가 있고,¹⁴ 점액암이 비점액암에 비하여 재발이 많고 예후가 좋지 않다는 이들도 있으며,^{34,37} 점액암이 예후와는 관계가 없고 독립적 예후인자도 될 수 없다는 주장도 있다.^{9,16,38} 국내 보고의 경우 점액암과 비점액암의 생존율 비교에서 통계적으로 의미 있는 차이는 없었다.^{19,20} 본 연구에서

는 5년 생존율은 점액암과 비점액암에서 각각 57.7%와 85.2%로 점액암의 5년 생존율이 낮았고, 병기별 생존율 분석에서도 I, IV기의 경우에는 차이가 없었으나, II기의 경우 각각 70%와 92%, III기의 경우 각각 48.7%와 50.2%로 점액암이 비점액암보다 더 낮은 5년 생존율을 보였다. 직장에 발생한 점액암의 경우 수술적 한계와 이로 인한 높은 재발률로 인해 생존율의 저하를 초래하는 것으로 보고, 예후의 차이를 발생 부위의 차이로 설명하는 경우도 있는데,^{3,39} 본 연구에서 직장과 그 외에서 기원한 점액암의 5년 생존율은 각각 57.2%와 60.2%였지만 통계적인 의미는 없었다. 이러한 나쁜 예후의 원인에 대하여 잘 알려져 있지 않지만, 종양의 점액 성분이 수분을 흡수하여 부풀게 된 후 조직 면을 따라 스며들어 종양 세포들을 유포시키게 된다는 설과,¹⁰ 점액다당류(mucopolysaccharide)가 종양 세포에 코팅됨으로써 면역 반응의 인식이 방해 받는다는 가설이 제시되고 있고,³ 또한 점액암의 침습성과 전이와 관련된 단백질 혹은 유전자의 변이로 설명하기도 한다.³⁰

결론적으로 점액암은 특징적인 유전학적 양상 및 생물학적 본질을 가지며 비점액암과는 발암기전의 차이를 보일 것으로 추정된다. 임상 경로도 비점액암에 비하여 보다 빠른 유포와 침윤의 성질을 가지고 있어, 근치적 절제술의 비율이 상대적으로 낮고 술 후에도 높은 재발률을 보여 불량한 예후를 나타낸다고 할 수 있겠다. 그러므로 병변 주위 조직과 광범위 림프절 절제술을 포함하는 보다 적극적인 수술적 치료와 전신적 항암화학요법의 필요성이 더욱 고려되어야 하고, 추적 관찰 시 재발의 특성을 염두하고 이에 대한 적절한 검사가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

대장의 점액성 선암은 비점액성 선암과 구분되는 임상적 특징을 가지며, 불량한 예후를 보인다. 이러한 양상은 점액성 선암이 고유한 발암 기전과 진행 양상을 가질 가능성을 제시한다. 또한 점액성 선암의 경우 보다 적극적인 수술적 치료와 주의 깊은 추적 관찰이 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Parham D. Colloid carcinoma. *Ann Surg* 1923;77:90-105.
 2. Sasaki O, Atkin WS, Jass JR. Mucinous carcinoma of

the rectum. *Histopathology* 1987;11:259-72.
 3. Symonds DA, Vickery AL. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976;37:1891-900.
 4. Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RC. Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1985;72:715-8.
 5. Umpleby HL, Williamson RC. Carcinoma of the large bowel in the first four decades. *Br J Surg* 1984;71:272-7.
 6. de Mascarel A, Coindre JM, de Mascarel I, Trojani M, Marée D, Hoerni B, et al. The prognostic significance of specific histologic features of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1981;153:511-4.
 7. Wolfman EF Jr, Astler VB, Collier FA. Mucoid adenocarcinoma of the colon and rectum. *Surgery* 1957;42:846-52.
 8. Spratt JS Jr, Spjut HJ. Prevalence and prognosis of individual clinical and pathologic variables associated with colorectal carcinoma. *Cancer* 1967;20:1976-85.
 9. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, Hicks TC, Gathright JB, Ray JE. Mucinous carcinoma-just another colon cancer? *Dis Colon Rectum* 1993;36:49-54.
 10. Jass Jr, Sobin LH. International histological classification of tumours: Histologic typing of intestinal tumours. Geneva: World Health Organization; 1989. p. 32-3.
 11. Pihl E, Naim RC, Hughes ES, Cuthbertson AM, Rollo AJ. Mucinous colorectal carcinoma. Immunopathology and prognosis. *Pathology* 1980;12:439-47.
 12. Sundblad AS, Paz RA. Mucinous carcinomas of the colon and rectum and their relation to polyps. *Cancer* 1982;50:2504-9.
 13. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: A prospective case-control study. *J Surg Oncol* 2000;73:70-4.
 14. Berg JW, Godwin JD 2nd. The epidemiologic pathology of carcinomas of the large bowel. *J Surg Oncol* 1974;6:381-400.
 15. Recalde M, Holyoke ED, Elias EG. Carcinoma of the colon, rectum and anal canal in young patients. *Surg Gynecol Obstet* 1974;139:909-14.
 16. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Colloid carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987;60:3103-12.
 17. Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, Tanaka K, Muraoka M, Onda A, Okumura Y, et al. Molecular nature of colon tumors in hereditary non-polyposis colon cancer, familial polyposis, and sporadic colon cancer. *Gastroenterology* 1996;111:307-17.
 18. Yamaguchi A, Kurosaka Y, Fushida S, Kanno M, Yone-mura Y, Miwa K, et al. Expression of p53 protein in colorectal cancer and its relationship to short-term prognosis. *Cancer* 1992;70:2778-84.

19. 이강영, 허정욱, 김남규, 이창목, 손승국, 민진식. 대장 직장에서 점액성 선암의 임상적 특징. *대한외과학회지* 2003; 64:140-3.
20. 안창혁, 강원경, 박승철, 홍민광, 이도상, 오승택, 등. 결장 및 직장 점액암의 임상 양상. *대한대장항문학회지* 2001; 17:97-102.
21. Lanza G Jr, Maestri I, Dubini A, Gafa R, Santini A, Ferretti S, et al. p53 expression in colorectal cancer: relation to tumor type, DNA ploidy pattern and short-term survival. *Am J Clin Pathol* 1996;105:604-12.
22. Hanski C, Tiecke F, Hummel M, Hanski ML, Ogorek D, Rolfs A, et al. Low frequency of p53 gene mutation and protein expression in mucinous colorectal carcinomas. *Cancer Lett* 1996;103:163-70.
23. Hamelin R, Laurent-Puig P, Olschwang S, Jego N, Asselain B, Remvikos T, et al. Association of p53 mutations with short survival in colorectal cancer. *Gastroenterology* 1994;106:42-8.
24. Kanagawa T, Okajima K, Mizutani H, Toyoda M, Marukaqwa O, Nishino H, et al. Clinicopathological studies of mucinous carcinoma of large bowel. *J Jpn Soc Colo-Proct* 1992;45:837-42.
25. Lanza G Jr, Maestri I, Ballota MR, Dubini A, Cavazzini L. Relationship of nuclear DNA Content to clinicopathologic features in colorectal cancer. *Mod Pathol* 1994;7: 161-5.
26. Lowy DR, Willumsen BM. Function and regulation of ras. *Annu Rev Biochem* 1993;62:851-91.
27. Laurent-Puig P, Olschwang S, Delattre O, Validire P, Melot T, Mosseri V, et al. Association of Ki-ras mutation with differentiation and tumor formation pathways in colorectal carcinoma. *Int J Cancer* 1991;49:220-3.
28. Messerini L, Vitelli F, De Vitis LR, Mori S, Calzolari A, Palmirotta R, et al. Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinicopathological variables. *J Pathol* 1997;182:380-4.
29. Backert S, Gelos M, Kobalz U, Hanski ML, Bohm C, Mann B, et al. Differential gene expression in colon carcinoma cells and tissues detected with a cDNA array. *Int J Cancer* 1999;82:868-74.
30. HO SB, Niehans GA, Lyftogt C, Yan PS, Cherwitz DL, Gum ET, et al. Heterogeneity of mucin gene expression in normal and neoplastic tissues. *Cancer Res* 1993;53: 641-51.
31. van den Ingh HF, Ruiter DJ, Griffioen G, van Muijen ENP, Ferrone S. HLA antigens in colorectal tumours, low expression of HLA class I antigens in mucinous colorectal carcinomas. *Br J Cancer* 1987;55:125-30.
32. Garrido F, Cabrera T, Concha A, Glew S, Ruiz-Cabello F, Stern PL. Natural history of HLA expression during tumor development. *Immunol Today* 1993;14:491-9.
33. Wright NA, Poulsom R, Stamp G, van Noorden S, Sarraf C, Elia G, et al. Trefoil peptide gene expression in gastrointestinal epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1993;104:12-20.
34. Efstathiou JA, Noda M, Rowan A, Dixon C, Chinery R, Jawhari A, et al. Intestinal trefoil factor controls the expression of adenomatous polyposis coli-catenin and the E-cadherin-catenin complexes in human colon carcinoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:3122-7.
35. Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. A National Cancer Institute Workshop on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1758-62.
36. Nozoe T, Anai H, Nasu S, Sugimachi K. Clinicopathological characteristics of mucinous carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol* 2000;75:103-7.
37. Secco GB, Fardelli R, Campora E, Lapertosa G, Gentile R, Zoli S, et al. Primary mucinous adenocarcinomas and signet-ring cell carcinomas of colon and rectum. *Oncology* 1994;51:30-4.
38. Connelly JH, Robey-Cafferty SS, Cleary KR. Mucinous carcinomas of the colon and rectum. An analysis of 62 stage B and C lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115: 1022-5.
39. Trimpi HD, Bacon HE. Mucoïd carcinoma of the rectum. *Cancer* 1951;4:597-609.