

결장암에서 5-Fluorouracil-based 보조항암화학요법의 치료반응 예측인자로서 점액성 선암의 의의

강정현 · 민병소 · 박윤아 · 김남규 · 손승국 · 조장환 · 이강영
연세대학교 의과대학 외과학교실

Mucinous Histology as a Predictive Marker of 5-Fluorouracil-based Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer

Jeonghyun Kang, M.D., Byung Soh Min, M.D., Yoon Ah Park, M.D., Nam Kyu Kim, M.D., Seung Kook Sohn, M.D., Chang Hwan Cho, M.D., Kang Young Lee, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University Health System, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The aim of this study was to evaluate the value of mucinous histology as a predictive marker of 5-Fluorouracil (FU)-based adjuvant chemotherapy in stage II, III colon cancer.

Methods: Between January 1995 and December 2004, 987 patients who underwent curative resections for stage II, III sporadic colon cancer were classified into two groups, a mucinous carcinoma (MC) group and a non-mucinous carcinoma (NMC) group, based on the histology of the primary tumor. The differences in their clinicopathological characteristics and the prognostic impact of 5-FU-based adjuvant chemotherapy for various tumor histologies were analyzed.

Results: Of the 987 patients, MCs accounted for 6.8% (68 patients). MCs were more frequently located in the Rt. Colon ($P < 0.001$) and were more frequently seen in young patients (less than 40 yr old) ($P = 0.028$). The 5-yr survival rates between MC and NMC did not show any statistically significant difference. Patients, including both MC and NMC patients, who received 5-FU-based chemotherapy, revealed a better overall survival rate than patients with no adjuvant chemotherapy. In the multivariate analysis for the prognosis in NMC patients, 5-FU-based adjuvant chemotherapy, initial negative nodal status, and preoperative CEA < 5 ng/mL were statistically significant prognostic factors (P values: < 0.001 , < 0.001 , and < 0.001 , respectively). In contrast, there was no statistically independent significance of 5-FU-based adjuvant chemotherapy in MC patients.

Conclusion: In stage II and stage III sporadic colon cancer patients, response to 5-FU-based adjuvant chemotherapy in MC patients might be poor than it is in NMC patients.

Keywords: Mucinous carcinoma; Adjuvant chemotherapy; Colon cancer

중심단어: 점액성 선암, 보조항암화학요법, 결장암

서론

진행성 결장암에서 근치적 절제술 시행 후 5-Fluorouracil

(5-FU)에 기초한 보조항암화학요법을 추가로 시행하였을 경우, 수술만을 시행한 경우에 비해 사망률을 33% 정도 줄일 수 있다는 보고 이후,^{1,2} 5-FU 보조항암화학요법은 결장암 환자에서 표준 치료로 인정되고 있다. 하지만 이와 같은 다병합 치료에 의한 생존율의 의미 있는 향상에도 불구하고 Stage III 결장암의 경우 약 30%의 환자에서는 결국 재발이 발생하고 치료 실패를 경험하게 된다.³⁻⁵ 이처럼 같은 병기의 결장암 내에서도 다른 결과를 나타내기 때문에 항암치료의 반응을 예측할 수 있는 인자를 찾기 위한 많은 연구가 시행되고 있다.⁶⁻⁹

Received : May 15, 2009 Accepted : June 23, 2009

Correspondence to : Kang Young Lee, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine,
134 Sinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel : +82.2-2228-2131, Fax : +82.2-313-8289
E-mail : kylee117@yuhs.ac

*본 연구는 연세대학교 의과대학 2003년도 교수연구비에 의하여 이루어졌음(6-2003-1030).

©2009 The Korean Society of Coloproctology

점액성 선암(mucinous carcinoma)은 World Health Organization (WHO) 정의에 따라 종양의 50% 이상이 세포외 점액으로 구성되어 있을 때 진단되며,¹⁰ 임상병리학적, 분자생물학적으로 비점액성 선암과 다른 특징을 보인다. 점액성 선암은 비교적 젊은 층에 더 많고 대장 근위부에 호발하며 비점액성 선암과는 달리 복막재발의 비율이 높은 것으로 보고된다.¹¹⁻¹⁵ 또한 분자 생물학적인 특성으로 점액성 선암에서 현미부수체 불안정성(microsatellite instability, MSI)의 빈도가 더 높게 보고된다.^{16,17} 그러나 비점액성 선암과 예후에 차이가 있는지에 대해서는 상반된 결과들이 혼재되어 있다.^{12-14,18-20} 이러한 원인에 대하여 수술 후 보조항암화학요법에 대한 치료 반응이 점액성 선암과 비점액성 선암에서 다르며 이러한 차이가 생존율에 차이를 가져올 수 있다고 하였다.⁹ 특히 현미부수체 불안정성이 있는 결장암에서 5-FU 보조항암화학요법에 치료 반응이 좋지 않다는 보고들이 있고,^{8,21} 점액성 선암과 현미부수체 불안정성과의 연관성에 기초하여 5-FU 치료 반응 예측 인자로서 점액성 선암의 활용 가능성이 제기되고 있다. 하지만 점액성 선암의 빈도가 높지 않고 점액성 선암에서 항암제 치료 유무에 따른 비교연구가 쉽지 않아서 이에 대한 연구가 많지 않다.

이에 저자들은 근치적 절제술을 시행 받은 II기, III기 결장암 환자에서 점액성 선암과 비점액성 선암에서 조직학적 특성에 따른 보조항암화학요법에 대한 감수성의 차이를 알아보고자 하였다.

방 법

1995년 1월부터 2004년 12월까지 연세대학교 의과대학 외과학교실에서 결장암으로 진단받고 근치적 절제술을 시행받은 환자를 대상으로 하였다. 대상 기간 중에 근치적 절제 후 조직병리학적 검사 결과 II기 또는 III기에 해당하는 환자를 대상으로 하였으며, 직장암 환자는 연구 대상에서 제외되었다. II, III기 결장암 환자들 중에 수술 전 항암치료를 시행 받은 환자, 결장암으로 치료받은 과거력이 있는 환자(이시성대장암 환자, 재발암인 환자 포함), 5-FU를 근간으로 하는 보조항암요법 이외에 다른 약제로 보조항암요법을 시행 받은 환자 등은 연구 대상에서 제외하였다. 본원 대장암클리닉의 데이터 베이스를 이용하여 위의 조건을 만족하는 환자의 자료를 추출하였으며 총 987명의 임상 병리학적인 특성, 생존유무에 대한 추적관찰 결과를 점액성 선암과 비점액성 선암으로 구분하여 후향적으로 분석하였다.

점액성 선암은 WHO 규정에 따라 세포 외 점액성분이 50% 이상인 경우의 암으로 정의하였으며,¹⁰ 조직학적 병기는 AJCC 6th edition의 가이드라인에 의거해 결정하였다.²²

항암제 치료는 수술 후 II, III기로 진단된 환자에서 권고되었으며 치료를 거부한 경우, 환자의 연령 및 전신상태가 좋지 않은 경우에는 보조항암화학요법이 시행되지 못하였다. 수술 후 4주 이내에 5-FU 450 mg/m²와 leucovorin 20 mg/m²를 정맥주사로 연속 5일간 정주하여 한달 간격으로 반복하였으며 6-12회의 기간을 원칙으로 하였다.

환자는 수술 및 수술 후 보조요법 종결 후 3년 동안 2-3개월 간격으로 추적 관찰을 하였고 4년째 이후에는 매 6개월마다 추적 관찰을 하였다. 추적 관찰 시 문진과 이학적 검사가 이루어 졌으며 암종배아항원(CEA), 복부초음파, 흉부엑스선 검사, 전신골주사, 복부 전산화단층촬영, 대장내시경 검사를 계획에 따라 시행하였다. 전체 환자의 평균 추적기간은 75개월(1-167개월)이었다.

전체생존기간은 수술일부터 환자의 사망까지의 시점 혹은 수술일부터 마지막 추적관찰일까지의 기간으로 정의하였다. 통계학적 분석은 SPSS 12.0 (SPSS Inc, Chicago, USA)을 이용하였다. 각 변수 간의 비교에서는 chi-square test, Fisher's exact test를 이용하였다. 생존분석 방법으로는 단변량 분석으로 Kaplan-Meier 방법을 사용하였고 그룹 간의 차이는 log-rank 분석을 실시하였으며, 다변량 분석으로 Cox-proportional hazards model을 이용하였다. P값이 0.05보다 작을 때 통계적으로 의미 있는 것으로 해석하였다.

결 과

점액성 선암의 임상병리학적 특징

점액성 선암으로 진단받은 환자는 68명으로 전체 대상군 중 6.8%를 차지하였다. 비점액성 선암과 비교한 점액성 선암에서의 임상병리학적 특성은 Table 1에 기술하였다. 두 군 간의 성비, 종양벽 침윤정도(depth of invasion), 림프절 전이 비율에 차이는 없었으며 5-FU 보조항암화학요법을 시행 받은 비율은 점액성 선암에서 82.4%였고 비점액성 선암에서 78.7%로 두 군 간의 차이는 없었다(P=0.473). 점액성 선암은 40세 미만의 젊은 연령에서 발생하는 비율이 비점액성 선암에 비해 높았으며(P=0.028) 발견 당시 종양의 위치가 근위부 결장인 경우가 더 많았다(P<0.001) (Table 1).

Table 1. Clinicopathologic characteristics according to histological difference

	Mucinous carcinoma (n=68)	Non-mucinous carcinoma (n=919)	P value
Gender			
Male	46 (67.6)	544 (59.2)	0.170
Female	22 (32.4)	375 (40.8)	
Age (yr)			
<40	8 (11.8)	49 (5.3)	0.028
≥40	60 (88.2)	870 (94.7)	
Location			
Rt. colon	51 (75.0)	446 (48.5)	<0.001
Lt. colon	17 (25.0)	473 (51.5)	
Preoperative CEA (ng/mL)			
<5	43 (63.2)	589 (64.1)	0.887
≥5	25 (36.8)	330 (35.9)	
Depth of invasion			
T1 and T2	1 (1.5)	29 (3.2)	0.716*
T3 and T4	67 (98.5)	890 (96.8)	
Initial nodal status			
Negative	36 (52.9)	542 (59.0)	0.330
Positive	32 (47.1)	377 (41.0)	
Adjuvant therapy			
None	12 (17.6)	196 (21.3)	0.473
5-Fluorouracil-based chemotherapy	56 (82.4)	723 (78.7)	

*Fisher's exact test.
 Values in parenthesis are percentage.
 Rt. colon=cecum-transverse colon; Lt. colon=descending colon-sigmoid colon.

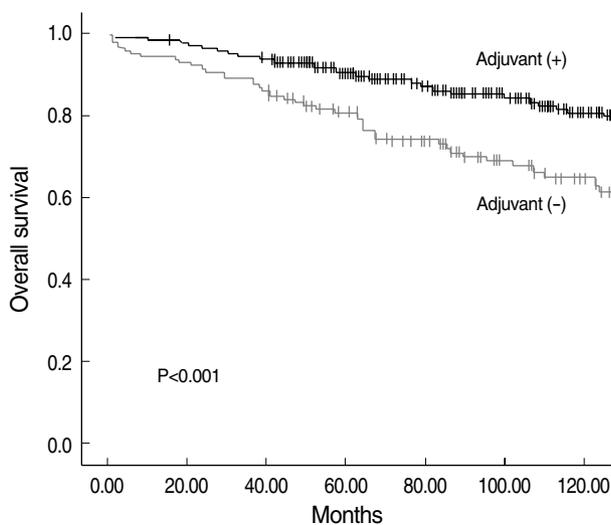


Fig. 1. Comparison of survival rates according to adjuvant chemotherapy in stage II (adjuvant [+]=5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy; adjuvant [-]=no adjuvant chemotherapy). Five-year overall survival rate is 90.2% in adjuvant (+) and 81.1% in adjuvant (-).

5-FU 보조항암화학요법 시행여부 및 조직형에 따른 생존율 분석

전체 대상 환자에서 5-FU 보조항암화학요법 시행 여부에 따라 5년 생존율을 비교하였을 때 5-FU 보조항암화학요법을 시행한 경우 통계적으로 유의하게 5년 생존율이 향상되었다 (73.7% vs. 81.7%; $P<0.001$). 대상 환자를 II기, III기로 구분하여 비교하였을 때에도 각각 5-FU 보조항암화학요법을 시행한 군에서 통계적으로 유의하게 높은 생존율을 보였다(Fig. 1, 2). 조직학적 유형에 따른 생존율 분석에서는 5년 전체 생존율이 점액성 선암에서 82.4%, 비점액성 선암에서 79.8%로 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다($P=0.634$). 각 병기와 5-FU 보조항암화학요법 시행여부에 따라 분류하여 분석하였을 때 점액성 선암과 비점액성 선암에서 생존율의 유의한 차이는 없었다(Table 2).

Table 2. Overall survival according to histological difference divided by stage and 5-FU-based adjuvant chemotherapy status

Stage	5-FU-based adjuvant chemotherapy	Mucinous carcinoma 5-yr overall survival (%)	Non-mucinous carcinoma 5-yr overall survival (%)	P value
Stage II	(-)	75.0	81.5	0.658
	(+)	96.4	89.7	0.442
	All	91.7	87.7	0.548
Stage III	(-)	75.0	55.5	0.398
	(+)	71.4	71.0	0.898
	All	71.9	68.6	0.783
Overall		82.4	79.8	0.634

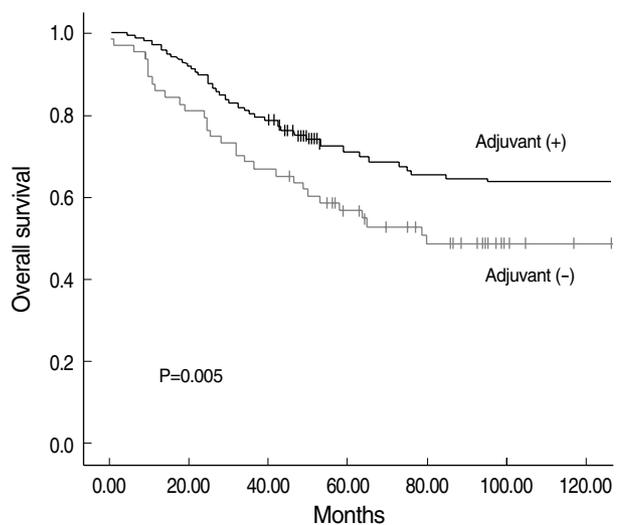


Fig. 2. Comparison of survival rates according to adjuvant chemotherapy in stage III (adjuvant [+]=5-fluorouracil-based adjuvant chemotherapy; adjuvant [-]=no adjuvant chemotherapy). Five-year overall survival rate is 71.1% in adjuvant (+) and 56.8% in adjuvant (-).

5년 생존율에 대한 단변량 및 다변량 분석

단변량분석 시 점액성 선암에서 생존율에 통계적으로 유의한 차이를 보이는 인자는 없었으며 비점액성 선암에서는 5-FU 보조항암화학요법을 시행받은 군, 수술 후 림프절전이 없는 군, 수술 전 CEA가 5 ng/mL 미만인 군에서 의미 있게

생존율이 높았다(Table 3). 다변량 분석 시 비점액성 선암에서 5-FU 보조항암화학요법 시행여부, 수술 후 림프절전이여부, 수술 전 CEA가 예후에 영향을 주는 독립적인 인자로 나타났다. 점액성 선암의 경우 5-FU 보조항암화학요법의 시행여부는 통계적으로 예후에 의미 있는 영향을 미치지 않았다

Table 3. Univariate analysis of prognostic factors according to histological type

Factors	Mucinous carcinoma		P value	Non-mucinous carcinoma		P value
	Numbers	5-yr OS		Numbers	5-yr OS	
Gender						
Male	46	84.8%	0.768	544	79.8%	0.609
Female	22	77.3%		375	80.0%	
Age (yr)						
<40	8	87.5%	0.581	49	79.4%	0.259
≥40	60	81.7%		870	79.8%	
Tumor location						
Rt. colon	51	82.4%	0.342	446	78.8%	0.959
Lt. colon	17	82.4%		473	80.8%	
Preoperative CEA (ng/mL)						
<5	43	83.7	0.450	589	84.3	<0.001
≥5	25	80.0		330	71.9	
Depth of invasion						
T1 and T2	1	100%	0.514	29	72.5%	0.942
T3 and T4	70	82.1%		890	80.0%	
Initial nodal status						
Negative	36	91.7%	0.086	542	87.7%	<0.001
Positive	32	71.9%		377	68.6%	
5-Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy						
None	12	75.0%	0.197	196	73.7%	<0.001
Adjuvant chemotherapy	56	83.9%		723	81.5%	

OS=overall survival; Rt. colon=cecum-transverse colon; Lt. colon=descending colon-sigmoid colon.

Table 4. Multivariate analysis of prognostic factors according to histological difference

Factors	Mucinous carcinoma		P value	Non-mucinous carcinoma		P value
	HR	95% CI		HR	95% CI	
Tumor location						
Rt. colon	1	0.68-4.64	0.317	1	0.71-1.18	0.529
Lt. colon	1.68			0.92		
Preoperative CEA (ng/mL)						
<5	1	0.29-2.41	0.751	1	1.32-2.19	<0.001
≥5	0.843			1.70		
Depth of invasion						
T1 and T2			N/A	1	0.62-2.85	0.461
T3 and T4				1.33		
Initial nodal status						
Negative	1	0.86-6.00	0.097	1	1.75-2.96	<0.001
Positive	2.27			2.27		
5-Fluorouracil-based adjuvant chemotherapy						
None	1	0.15-1.28	0.133	1	0.40-0.69	<0.001
Adjuvant chemotherapy	0.43			0.52		

HR=hazard ratio; CI=confidence interval; N/A=not available; Rt. colon=cecum-transverse colon; Lt. colon=descending colon-sigmoid colon.

(Table 4).

고 찰

결장암에서 수술 후 보조항암화학요법을 시행한 환자에서 수술만을 시행한 환자에 비해 생존율의 향상이 보고된 이후, 수술 후 보조항암화학요법은 치료의 한 부분을 담당하고 있다.^{1,2} 그러나 이러한 항암요법의 도입 이후에도 III기 결장암 환자에서는 근치적 절제술 시행 후 재발하는 경우가 많고 이러한 재발은 사망의 주요한 원인으로 작용한다. 이와 같은 이유로 환자에게 맞춤형 보조항암화학요법을 시행하기 위하여 항암제 감수성을 예측하기 위한 많은 연구가 진행되었다.⁶⁻⁹

저자들은 II기와 III기 결장암환자를 대상으로 점액성 선암과 비점액성 선암에서 근치적 절제술 후 시행되는 보조항암화학요법의 결과가 조직학적 특성에 따른 차이를 보이는지를 알아보고자 하였다. 비점액성 선암에서는 5-FU 보조항암화학요법의 시행이 생존율을 향상시키는 독립적인 인자로서 통계적인 의의가 확실하였던 반면에, 점액성 선암에서는 5-FU 보조항암화학요법 시행한 군에서 더 높은 생존율을 보였지만 통계적인 유의성은 없었다.

진행성 결장 직장암환자를 대상으로 점액성 선암과 비점액성 선암에서의 5-FU 보조항암화학요법의 효과를 분석한 다른 연구에서 점액성 선암은 비점액성 선암에 비해 5-FU 보조항암화학요법에 대한 반응성이 낮았으며 예후도 좋지 않았고, 조직학적 특성의 차이가 예후에 관여하는 독립적인 인자임이 보고되었다.⁹ 이 연구의 대상이 진행성 결장 직장암환자로 평균 생존기간이 점액성 선암에서 11.8개월, 비점액성 선암에서 17.9개월로 나타나, 저자들이 시행한 이번 연구의 대상군과는 차이를 보이지만 점액성 선암에서 5-FU 보조항암화학요법 시행 시 비점액성 선암에 비해 반응성이 떨어진다고 한 점은 저자들의 결과와 비슷한 경향을 보여준다.

점액성 선암에서 5-FU 보조항암화학요법에 대한 반응이 비점액성 선암과 차이가 나는 원인은 아직까지 정확히 밝혀져 있지 않다. 그러나 보조항암화학요법의 예측인자로서의 MSI의 역할에 대한 연구들을 통해 점액성 선암에서 나타나는 MSI와의 관련성이 5-FU 보조항암화학요법의 반응성에 관여하는 하나의 요인일 가능성이 제기되었다. 조직학적 특성에 따른 MSI의 분포를 비교해본 연구 결과 산발성 대장암에서 MSI-H종양의 빈도가 비점액성 선암과 비교하여 점액성 선암에서 더 높은 것으로 보고되고 있다.^{16,17,21} MSI-H를 나타내는 종양이 in-vitro에서 microsatellite stable (MSS) 세포주에 비

해 5-FU에 반응성이 떨어진다는 실험결과가 있으며,²³ II기와 III기 결장암 환자를 대상으로 MSI 상태에 따른 5-FU항암제에 대한 반응도를 조사한 연구에서 MSI-H를 나타내는 종양은 MSS나 MSI-L을 나타내는 종양에 비해 5-FU 보조항암화학요법을 통한 생존율 향상의 효과가 상대적으로 낮다고 알려져 있다.⁸ 또한 최근에 mismatch repair (MMR) 상태에 따른 5-FU 보조항암화학요법에 대한 반응 정도를 추적 관찰한 연구결과, II기와 III기 결장암환자에서 5-FU 치료가 생존율을 향상시키며 MMR-competent한 종양에서는 이러한 항암치료의 역할이 뚜렷하게 나타나지만 MMR-deficient를 나타내는 환자에서는 생존율 향상에 효과가 없다고 보고하며 II기와 III기 결장암 환자에서 MMR 상태가 항암요법의 감수성을 예측하는 분자생물학적 표지인자로 사용될 수 있음이 제시되었다.²⁴

저자들은 기존의 보고에서 직장 결장암 환자에서 조직학적인 차이에 의한 생존율의 차이가 없었고 이러한 현상은 점액성 선암에서 복막전이의 비율은 비점액성 선암에 비해 높았으나 간전이의 비율이 상대적으로 낮아 전체적인 재발률 및 생존율의 차이를 보이지 않을 가능성이 있음을 제시하였다.¹⁹ 이번 연구에서 결장암 환자만을 대상으로 분석 시 기존의 직장암 환자를 포함하여 분석했을 때와 마찬가지로 점액성 선암과 비점액성 선암 사이에 생존율에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이러한 결과를 보이는 이유의 하나는 5-FU 보조항암화학요법의 효과가 두 군 간에 통계적 유의성에는 차이를 보였지만 점액성 선암과 비점액성 선암 환자에서 모두 5-FU를 시행 받은 군이 그렇지 않은 군보다 생존율이 더 높아 전체적으로 5-FU 치료가 생존율을 향상시키는 방향으로 역할을 하였기 때문으로 생각된다. 하지만 다변량 분석 결과를 볼 때 점액성 선암에서는 5-FU 보조항암요법의 효과가 다양한 형태로 나타나서 이는 점액성 선암 조직형의 종양이 약물 반응 등의 생물학적 특성이 단순하지 않을 수 있음을 시사한다고 보이고 이는 본 연구에서는 포함되지 못했던 현미부수체 안정성을 포함한 분자생물학적인 연구가 함께 추가되면 더 나은 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

저자들은 보조항암화학요법의 반응성을 분석하기 위해, 방사선 치료가 수술 후 치료의 중요한 부분을 차지하는 직장암을 제외하고 결장암 환자들을 대상으로 분석을 시행하였다. 그 중에서도 5-FU 보조항암화학요법의 반응성을 확인하기 위해 다른 약제에 의해 보조항암화학요법을 시행한 환자는 분석에서 제외하였다. 이러한 결과, 점액성 선암을 나타내는 환자의 수가 적었고 특히 보조항암화학요법을 시행 받지 않은

환자의 수가 비점액성 선암 환자에 비해 상대적으로 적었다. 그러나 전체 대장암환자에서 5-10%를 차지하는 것으로 알려진 점액성 선암의 낮은 비율로 인하여 충분한 환자를 대상으로 연구를 진행하는데 현실적인 어려움이 존재한다. 더구나 근치적 절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 생존율을 향상시킨다고 이미 잘 알려진 보조항암화학요법 시행여부를 임의로 지정할 때 생기는 윤리적인 문제로 전향적 연구가 쉽지 않아 조직학적 유형에 따른 항암요법의 반응성에 관한 연구가 많지 않은 상황이다. 본 후향적 연구에서 5-FU 보조항암요법을 통한 생존율 향상에 대한 통계학적인 의의는 비점액성 선암에서만 관찰되었다.

이러한 결과가 적은 환자수를 분석함으로써 발생하는 통계적인 문제인지 실제로 감수성의 차이를 보이는 것인지에 대해서는 현재 정확한 결론을 도출하기가 어렵지만, 본 연구를 통해 저자들은 조직학적 유형에 따라 5-FU 보조항암화학요법의 반응성에 차이가 있을 가능성은 확인할 수 있었다.

결론

근치적 절제술을 시행 받은 결장암 II기와 III기의 환자들을 대상으로 분석해본 결과 비점액성 선암에서는 5-FU 보조항암화학요법이 생존율을 높이는 독립적인 예후인자로 작용했지만 점액성 선암에서는 통계적인 의의가 없었다. 본 연구의 결과로 점액성 선암 조직형이 5-FU 보조항암요법의 감수성에 차이가 있는지에 대한 명확한 결론을 내기는 어렵지만 이를 예측하는 보조 수단으로써 활용 가능성을 보여준다고 하겠다.

REFERENCES

1. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990;322:352-8.
2. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM, et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Intern Med* 1995;122:321-6.
3. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJ Jr, Pemberton JH, et al. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992;174:27-32.
4. O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1420-5.
5. Desch CE, Benson AB 3rd, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999;17:1312.
6. Watanabe T, Wu TT, Catalano PJ, Ueki T, Satriano R, Haller DG, et al. Molecular predictors of survival after adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2001;344:1196-206.
7. Uen YH, Lin SR, Wu DC, Su YC, Wu JY, Cheng TL, et al. Prognostic significance of multiple molecular markers for patients with stage II colorectal cancer undergoing curative resection. *Ann Surg* 2007;246:1040-6.
8. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-57.
9. Negri FV, Wotherspoon A, Cunningham D, Norman AR, Chong G, Ross PJ. Mucinous histology predicts for reduced fluorouracil responsiveness and survival in advanced colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16:1305-10.
10. Jass J, Sobin L, Watanabe H. The World Health Organization's histologic classification of gastrointestinal tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1990;66:2162-7.
11. Sundblad AS, Paz RA. Mucinous carcinomas of the colon and rectum and their relation to polyps. *Cancer* 1982;50:2504-9.
12. Green JB, Timmcke AE, Mitchell WT, Hicks TC, Gathright JB Jr, Ray JE. Mucinous carcinoma--just another colon cancer? *Dis Colon Rectum* 1993;36:49-54.
13. 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.
14. Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Shimizu Y, et al. Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum* 2003;46:160-7.
15. King-Yin Lam A, Ong K, Ho YH. Colorectal mucinous adenocarcinoma: the clinicopathologic features and significance of p16 and p53 expression. *Dis Colon Rectum* 2006;49:1275-83.
16. Messerini L, Vitelli F, De Vitis LR, Mori S, Calzolari A, Palmirotta R, et al. Microsatellite instability in sporadic mucinous colorectal carcinomas: relationship to clinico-pathological variables. *J Pathol* 1997;182:380-4.

17. Kazama Y, Watanabe T, Kanazawa T, Tada T, Tanaka J, Nagawa H. Mucinous carcinomas of the colon and rectum show higher rates of microsatellite instability and lower rates of chromosomal instability: a study matched for T classification and tumor location. *Cancer* 2005; 103:2023-9.
18. Kang H, O'Connell JB, Maggard MA, Sack J, Ko CY. A 10-year outcomes evaluation of mucinous and signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 2005;48:1161-8.
19. Lee KY, Huh JO, Kim NK, Lee CM, Sohn SK, Min JS. Clinicopathologic characteristics of colorectal mucinous carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2003;64:140-3.
20. Yu YS, Kim HC, Park SJ, Yu JH, Kim JS, Lee GH, et al. Characteristic clinical behaviors of and prognosis for mucinous adenocarcinomas in the colon and rectum. *J Korean Soc Coloproctol* 2003;19:379-85.
21. Benatti P, Gafa R, Barana D, Marino M, Scarselli A, Pedroni M, et al. Microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *Clin Cancer Res* 2005;11:8332-40.
22. Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz A, Balch CM, Haller DG, et al. American Joint Committee on Cancer: *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th ed. New York: Springer; 2002.
23. Carethers JM, Chauhan DP, Fink D, Nebel S, Bresalier RS, Howell SB, et al. Mismatch repair proficiency and in vitro response to 5-fluorouracil. *Gastroenterology* 1999;117:123-31.
24. Jover R, Zapater P, Castells A, Llor X, Andreu M, Cubiella J, et al. The efficacy of adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil in colorectal cancer depends on the mismatch repair status. *Eur J Cancer* 2009;45: 365-73.