대한내과학회지 : 제 60 권 제 6 호 2001

유전 의심성 비용종증 대장암의 빈도와 임상적 특성

울산의대 서울중앙병원 소화기내과, 일반외과*

심기남 · 양석균 · 명승재 · 최재원 · 김해경 · 박무인 · 이미헌 · 김동일
박의련 · 정훈용 · 홍원선 · 김진호 · 민영일 · 김희철* · 유창식* · 김진천*

=Abstract=

Frequency and clinical characteristics of suspected hereditary non-polyposis colorectal cancer

Ki Nam Shim, M.D., Suk-Kyun Yang, M.D., Seung-Jae Myung, M.D., Jae Won Choe, M.D., Hae Kyung Kim, M.D., Mi Hun Lee, M.D., Dong Il Kim, M.D., Eui-Ryun Park, M.D., Hwoon-Yong Jung, M.D., Weon-Seon Hong, M.D., Jin-Ho Kim, M.D., Young Il Min, M.D., Hee Cheol Kim, M.D.*, Chang Sik Yu, M.D.* and Jin Cheon Kim, M.D.*

Departments of Internal Medicine and General Surgery, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea*

Background : The current diagnosis of hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) is dependent on a detailed family history based on the Amsterdam criteria proposed by the International Collaborative Group on HNPCC (ICG-HNPCC) in 1990. On recognizing the shortcomings of the ICG-HNPCC criteria, the Korean Hereditary Colorectal Cancer Registry (a subdivision of the Korean Hereditary Tumor Registry) designated the term 'suspected HNPCC' for families who do not fullfill the criteria of the ICG-HNPCC but in whom a genetic basis for colon cancer is strongly suggested. The present study was designed to determine the frequency and define the clinical characteristics of suspected HNPCC.

Methods : We analysed the clinical characteristics of 42 suspected HNPCC patients and their family members and compared these characteristics with that of 1,692 non-hereditary colorectal cancer patients.

Results : The frequency of suspected HNPCC was 2.4% in our study. The mean age of suspected HNPCC patients at the time of diagnosis was 45.1±9.6 years and that of non-hereditary colorectal cancer patients was 57.4±11.9 years. The incidence of synchronous colorectal cancers in HNPCC was 7.1% and that of non-hereditary colorectal cancers was 0.9%. In suspected HNPCC families, 18 patients had extracolonic malignancies and the stomach cancer was the most common (55.5%).

Conclusion : The frequency of suspected HNPCC among total colorectal cancer cases was 2.4% in our study. Tumors in suspected HNPCC differed from non-hereditary colorectal cancers in an early age of onset.(Korean J Med 60:507-513, 2001)

Key Words : Colorectal neoplasms; Hereditary nonpolyposis

• 접 수 : 2000년 11월 8일
• 통 과 : 2001년 2월 21일
• 교신저자 : 양석균, 서울특별시 송파구 풍납동 388-1, 서울중앙병원 소화기내과 (138-736)
E-mail : sky@www.amc.seoul.kr

서 론

대장암의 원인으로는 환경적인 요인[1] 특히 식이 요인이 가장 중요한 것으로 알려져 왔으며[2], 최근의 연구 결과에 의하면 대장암의 가족력이 중요한 위험요소로 알려져 있고[3, 4], 전체 대장암의 5-15%에서 유전적 요인이 대장암 발생의 원인이라고 한다.

유전성 대장암의 주요한 형태로는 가족성 선종성 용종증 (familial adenomatous polyposis, FAP)과 유전성 비용종증 대장암 (hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)이 있다[5]. 가족성 선종성 용종증은 십대에 수백 혹은 수천개의 용종이 대장에 생김으로써 진단될 수 있으나, 유전성 비용종증 대장암은 뚜렷한 임상적 특징이 없어 최근까지도 주로 가족력에 의해 진단이 이루어졌다. 이 질환의 정확한 발생 빈도는 알려져 있지 않지만 전체 대장암의 약 0.5-13%를 차지하는 것으로 추정되며[3, 6], 일반적인 비유전성 대장암에 비해 암의 발생 연령이 낮고 우측 대장에 호발하며 이시성 및 동시성 대장암의 발생 빈도가 높은 것으로 알려져 있다[7, 8].

유전성 비용종증 대장암의 진단 기준은 1990년 유전성 비용종증 대장암 협력기구에서 채택한 기준 (Amsterdam criteria for HNPCC)이 이용되고 있으며[9, 10], 그 이전에는 이러한 기준의 부재로 인해 문헌상의 기술이 매우 다양하였고 따라서 유전성 비용종증 대장암에 대한 서로 다른 연구간의 결과 비교가 불가능하였다. 그러나 이 기준이 유전성 비용종증 대장암의 한 임상 양상인 대장 이외 장기의 암을 고려하지 않았으며, 임상적 진단에 적용될 때 이 기준을 만족하지 않는 가족들이 유전적 상담이나 추적감시를 받지 못하게 되는 점이 비판되어 왔다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 각 나라별로 추가적인 다양한 기준들이 제시되었다. 1991년 이후 일본에서는 새로운 임상적 기준을 정해놓고 유전성 비용종증 대장암을 진단하고 있는데 즉 1대 가족관계 (부모, 형제, 자식) 내에 세 개 이상의 대장암 예가 있거나 대장암 발생 연령이 50세 이하, 우측 대장에 발생, 동시성, 이시성의 다발성 대장암, 대장 이외 장기의 암 발생과 관련된 1대 가족관계 내에 둘 이상의 대장암 예가 있는 경우를 기준으로 하였다[11]. 1993년 이탈리아에서는 대장암의 수직 이환, 가족적 집중, 발생 연령이 어리거나 우측 대장에 발생, 다발성 암 발생 및 점액성 암의 발생 등 6가지 임상적 기준을 정해 북부 이탈리아에서의 유전성 비용종증 대장암의 빈도를 보고한 바 있다[12]. 우리나라에서도 유전성 종양 등록소 내의 유전성 대장암 등록소에서 유전성 비용종증 대장암의 진단 기준을 만족시키지 않지만 유전성 대장암이 의심되는 가계들에 대한 진단 기준을 만들고, 이 진단 기준을 만족하는 가계를 '유전 의심성 비용종증 대장암'으로 정의하였다[13]. 유전 의심성 비용종증 대장암은 1) 대장암이 수직 이환 되거나 (부모-자식간에 이환 된 경우) 혹은 형제간에 2명 이상의 대장암 환자가 있으면서 2) 선종을 포함한 다발성의 대장 종양이 발생한 경우 또는 최소한 1명 이상에서 대장암이 50세 이전에 발생했거나 가족 구성원중 대장 이외의 암 (자궁내막암, 요로계의 암, 소장암, 위암, 담도계의 암 및 난소암)이 발생한 경우로 정의하였다.

본 연구의 목적은 유전 의심성 비용종증 대장암의 진단적 기준을 만족하는 대장암 환자들의 빈도를 알아보고 임상적 및 병리조직학적 특성을 비유전성 대장암과 비교하고자 하는 것이다.

대상 및 방법

대상은 1989년 6월부터 1998년 5월까지 서울중앙병원에서 대장암으로 진단 받은 환자들 중 유전 의심성 비용종증 대장암의 진단 기준을 만족하는 42명과 그들의 가계이며, 대조 환자군은 같은 기간에 서울중앙병원에서 대장암으로 진단 받은 비유전성 대장암 환자 1,692명을 이용하여 각각의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 가계도 조사, 가계에서 발생한 질환의 확인 방법 및 추적검사, 생사여부 확인 등은 의무기록을 기본으로 하여 환자 본인이나 가족들과 수차례씩의 전화 면담을 통해 이루어 졌다.

통계처리는 Student t-test, Chi-square test를 이용하였으며, $p<0.05$인 경우에 통계적 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

1989년 6월부터 1998년 5월까지 서울중앙병원에서 대장암으로 진단 받은 1,734명의 환자 중 42명이 유전 의심성 비용종증 대장암 환자였으며, 유전 의심성 비용종증 대장암 환자의 전체 대장암에 대한 빈도는 2.4%로 나타났다. 또한 유전 의심성 비용종증 대장암 42가계에서 총 83명의 대장암 환자가 발생하여 가계 당 평균 2.02명의 환자가 있었다. 환자들의 임상적 특성은 Table 1과

Table 1. Comparison of characteristics in suspected HNPCC and non-herediatry colorectal cancer

Characteristics	Group		*p*-value
	Suspected HNPCC (n=42)	Non-hereditary CRC (n=1,692)	
Age (mean)	45.1±9.6	57.4±11.9	<0.01
Sex ratio (m:f)	1.39:1	1.47:1	0.858
Cancer location			0.339
Rt. colon*	12(32.4%)	353(23.5%)	
Lt. colon†	10(27.0%)	370(24.7%)	
Rectum	15(40.6%)	776(51.8%)	
Synchronous cancers	3(7.1%)	15(0.9%)	<0.01
Metachronous cancers	2(4.8%)	41(2.4%)	0.212
Associated polyps	11(26.2%)	278(16.4%)	0.094
Cell differentiation			0.516
Well	12(31.6%)	425(29.9%)	
Moderate	17(44.7%)	799(56.1%)	
Poor & mucinous	9(23.7%)	181(12.7%)	
Dukes A,B	19(54.3%)	643(44.8%)	0.266

HNPCC; Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, CRC; colorectal cancer, *; proximal to splenic flexure, †; splenic flexure to sigmoid colon

Table 2. Revised ICG-HNPCC criteria (Amsterdam criteria II)

There should be at least 3 relatives with an HNPCC-associated cancer (CRC, cancer of endometrium, small bowel, ureter, or renal pelvis)
One should be a first-degree relative of the other 2
At least 2 successive generations should be affected
At least 1 should be diagnosed before age 50
Familial adenomatous polyposis should be excluded in the CRC case(s) if any
Tumors should be verified by pathological examination

ICG-HNPCC; International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer
(From Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT, ICG-HNPCC. *New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology 116:1453-1456, 1999)*

같았다. 유전 의심성 비용종증 대장암 환자들의 진단 시 평균 연령은 45.1±9.6세로 대조 환자군의 57.4±11.9세에 비해 유의하게 낮았으며 (p<0.01), 남녀비는 1.4:1로 대조 환자군의 1.5:1과 유의한 차이가 없었다. 유전 의심성 비용종증 대장암 환자군 중에서 유전 의심성 대장암의 진단기준에 의한 연령의 영향을 배제하기 위해 50세 이하의 나이 진단기준에만 의존하여 유전 의심성 비용종증 대장암으로 진단된 경우를 제외한 나머지 21예의 평균 연령은 50.8±7.8세로 역시 대조군의 평균 연령과 비교 시 유의하게 낮았다 (p<0.01). 대장암의 위치에 따라서는 유전 의심성 비용종증 대장암의 경우 비장곡보다 근위부에 발생한 대장암 (우측 대장암)이 12예 (32.4%), 비장곡 보다 원위부에 발생한 대장암 (좌측 대장암)이 10예 (27.0%), 직장암이 15예 (40.6%)로, 우측 대장에서의 암 발생율이 비유전성 대장암의 23.5%에 비해 높고 직장에서의 암 발생율이 비유전성 대장암의 51.8%에 비해 낮은 경향을 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

유전 의심성 비용종증 대장암 환자 42명 중 3예 (7.1%)에서 동시성 대장암이 발생하였고 대조 환자군의 경우 0.9%에서 발생하였으며, 유전 의심성 비용종증 대장암 진단 기준에 의한 영향을 배제하기 위하여 동시성 다발

성 암의 기준에만 의하여 진단된 유전 의심성 비용종증 대장암 1예를 제외한 2예를 대조 환자군과 비교시 동시성 대장암의 빈도에 있어서 의미 있는 차이를 보이지는 않았다. 대장 용종이 동반된 경우는 11예 (26.2%)로 대조 환자군의 16.4%에 비해 높은 경향이었으나 유의한 차이는 없었으며, 이시성 대장암도 2예 (4.8%)에서 발생하여 대조 환자군의 2.4%와 비교 시 의미 있는 차이는 없었다.

병리조직학적 소견의 분석이 가능했던 유전 의심성 비용종증 대장암 38예에서 조직 분화도는 고분화암 12예 (31.6%), 중등도 분화암 17예 (44.7%), 저분화암 및 점액성암 9예 (23.7%)로 대조 환자군과 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 병기별로 분류해보면, 비교적 조기에 진단된 것으로 볼 수 있는 Dukes 병기 A, B의 대장암이 유전 의심성 비용종증 대장암 환자의 경우 19예 (54.3%)를 차지하여 대조 환자군의 44.8%와 비교 시 유의한 차이는 없었다.

유전 의심성 비용종증 대장암 42가계의 가족 구성원에서 대장암 이외의 암은 18예에서 발생하였으며, 그 중 위암이 10예 (55.5%)로 가장 많았고 그 외에 자궁암 3예 (16.6%), 간암 2예 (11.1%), 후두암, 폐암, 담낭암이 각각 1예 (5.6%)씩 있었다.

수술 기록의 확인이 가능했던 유전 의심성 비용종증 대장암 환자 38명중에서 아전대장절제술 이상의 수술은 12예 (31.6%)에서 시행되었다.

고 찰

유전성 비용종증 대장암은 상염색체 우성 유전을 하는 질환으로 대장암을 비롯한 각종 암에 걸릴 위험이 매우 높은 질환 (표현률 80-85%)이며[14, 15], 현재까지 알려진 여러 유전성 종양 중 발생 빈도가 가장 높은 암으로 그 빈도는 전체 대장암의 0.5-13%까지 다양하게 보고되고 있다[12, 16].

최근까지 유일하게 알려진 원인은 mismatch repair (MMR) 유전자들-MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 및 PMS6-의 유전된 돌연변이로[17-19], 이러한 유전자가 돌연변이를 일으키면 DNA 복제 시에 발생하는 돌연변이가 교정되지 않아 암이 발생하게 된다는 것이다[20, 21]. 1996년 Liu 등[22]은 MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 및 PMS6 등의 다섯 가지 유전자를 이용하여 유전성 비용종증 대장암 48가계를 조사하였으며 이들 가계의 70%에서 첫 네가지 유전자에서의 돌연변이를 확인하였다. 또한 MSH2와 MLH1 유전자를 합쳐서 볼 때 유전성 비용종증 대장암 가계의 약 70%에서 발견되고[23], PMS1과 PMS2 유전자가 약 5%를 차지한다고 한다[22]. 정의된 진단 기준에 맞지 않더라도 유전성이 강력히 의심되는 환자에서 유전자 검사를 통하여 유전자의 돌연변이를 확인할 수 있고, 반면 유전성 비용종증 대장암이 아니면서 가족 중에 대장암이 우연히 몰려서 발생하는 경우를 밝혀낼 수도 있다. 그러나 현재까지 밝혀진 유전자 이외에 다른 유전자가 관여할 가능성 등으로 인하여 검사의 예민도가 아직까지는 충분하지 못하여 더욱 연구되어야 할 분야이다.

1990년 유전성 비용종증 대장암의 임상적 진단을 위해 암스테르담 진단 기준이 제정되었고 많은 연구들이 이 기준을 이용하고 있으나[10], 이 증후군의 한 부분인 대장암 이외의 암들을 고려하지 않아 제외되는 가계들에 대한 문제와 이 진단 기준을 만족하지 않아 유전적 상담이나 추적감시로부터 제외되는 가계들에 대한 문제를 해결하기 위해 새로운 기준들이 제시되었다[24-27]. 최근들어 유전성 비용종증 대장암에 포함되는 종양들 중 자궁내막암, 요로암, 소장암 등이 높은 상대위험도를 보이며 따라서 유전성 비용종증 대장암에 가장 특이적인 것으로 알려지면서[28-31], 1998년 자궁내막암, 요로암, 소장암이 유전성 비용종증 대장암의 진단기준 (revised ICG- HNPCC criteria, Amsterdam criteria II)에 포함되었다 (Table 2). 위암에 대해서는 논쟁이 있는데[32], 서구에서 보고된 유전성 비용종증 대장암 가계에서는 위암이 드물며 주로 노인 환자들에서 발견되는 반면 아시아에서는 흔히 보고된다. 그러나 MMR 유전자 보유자에서의 위암 발생의 상대위험도에 대한 연구가 없고, 어떤 아시아 국가에서는 일반 인구에서의 위암 발생빈도가 매우 높아서 대장암과 위암의 가족적 집중 소견으로 나타날 수 있으므로 진단 기준에 위암을 포함시키는 것은 유전성 비용종증 대장암 진단의 확실성을 떨어뜨릴 수 있다. 또 다른 문제는 가족 내에 적어도 한 명의 대장암 환자를 포함해야한다는 점으로, 이미 대장암은 없고 자궁내막암을 가진 돌연변이 MMR 유전자를 가지는 가족들에 대해 알려져 있으므로 적어도 한 예의 대장암을 포함해야 한다는 것은 제외되었다[32].

우리나라에서는 한국 유전성 종양 등록소를 중심으로 원래의 암스테르담 기준은 국제공동연구 등을 위해 그대로 사용하되, 암스테르담 기준을 만족시키지 못하지만

유전성 대장암이 의심되는 가계들에 대해서 진단 기준을 따로 만들고 이 진단 기준을 만족하는 가계를 '유전의심성 비용종증 대장암'으로 정의하였다[12]. Han 등[26]과 Yuan 등[33]의 연구에서 우리나라 유전 의심성 비용종증 대장암 31예를 대상으로 유전성 비용종증 대장암의 원인 유전자 검사를 시행한 결과 hMLH1에 대해 16%, hMSH2에 대해 7%로 총 23%에서 돌연변이가 발견되었고, 국제공동연구를 수행한 결과 원인 유전자의 돌연변이 발견율이 28%인 것을 발견하였다[34]. 이는 우리나라에서의 전형적인 유전성 비용종증 대장암 가계에서 얻은 돌연변이 발견율 32%와 비교해 볼 때 유전 의심성 비용종증 대장암의 진단 기준이 유전성 비용종증 대장암의 최소 진단 기준을 만족시키지 못하여 유전성 경향을 가지고 있음에도 불구하고 진단에서 제외된 환자들을 찾아내는데 도움이 된다는 것을 알 수 있었다[33].

또한 이[13] 등의 연구에서 언급된 대로 유전성 비용종증 대장암 환자군과 유전 의심성 비용종증 대장암 환자군 간의 임상적 특성의 유사성 그리고 본 연구에서의 유전 의심성 비용종증 대장암 환자군의 임상적 특징들을 종합해 볼 때, 유전의심성 비용종증 대장암 가계를 임상적 근거에서 유전성 비용종증 대장암 가계로 간주하고 유전성 비용종증 대장암 환자의 지침을 따르게 하는 것이 안전할 것으로 생각된다.

요 약

목적 : 한국 유전성 대장암 등록소에서는 유전성 비용종증 대장암의 진단 기준을 만족시키지 않지만 유전성 대장암이 의심되는 가계들에 대한 진단 기준을 만들고, 이 진단 기준을 만족하는 가계를 '유전 의심성 비용종증 대장암'으로 정의하였다. 본 연구는 유전 의심성 비용종증 대장암 환자들의 빈도를 알아보고 비유전성 대장암 환자들과 비교하여 임상적 특성을 알아보고자 하였다.

방법 : 유전 의심성 비용종증 대장암 환자 42명과 그들 가계의 임상적 특성을 비유전성 대장암 환자 1,692명의 특성과 비교 분석하였다.

결과 : 본 연구에서 유전 의심성 비용종증 대장암의 전체 대장암에 대한 빈도는 2.4%였으며, 유전 의심성 비용종증 대장암 환자들의 진단 시 평균 연령은 45.1±9.6세로 비유전성 대장암 환자군의 57.4±11.9세에 비해 현저히 낮았고 (p<0.01), 유전 의심성 비용종증 대장암 환자군 중에서 유전의심성 대장암의 진단기준에 의한 연령의 영향을 배제하기 위해 50세 이하의 나이 진단기준에만 의존하여 유전 의심성 비용종증 대장암으로 진단된 경우를 제외한 나머지 21예의 평균 연령은 50.8±7.8세로 역시 대조군의 평균 연령과 비교 시 유의하게 낮았다(p<0.01). 남녀비는 1.4:1로 비유전성 대장암 환자군의 1.5:1과 유의한 차이가 없었다. 우측 대장에서의 암 발생율은 32.4%로 비유전성 대장암의 23.5%에 비해 높은 경향이었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 유전 의심성 비용종증 대장암 환자 중 7.1%에서 동시성 대장암이 발생하였으며, 이시성 대장암은 4.8%에서 발생하였다. 유전 의심성 비용종증 대장암 환자군에서 대장암 이외의 암은 18예에서 발생하였고, 그 중 위암이 10예(55.5%)로 가장 많았다.

결론 : 본 연구에서의 전체 대장암에 대한 유전 의심성 비용종증 대장암의 빈도는 2.4%였고, 임상적 특징으로는 비유전성 대장암과 비교 시 유의하게 발생 연령이 낮았다.

REFERENCES

1) Haenszel W, Kurihara M. *Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the united states. J Natl Cancer Inst 40:43-68, 1968*
2) Bruce WR. *Recent hypotheses for the origin of colon cancer. Cancer Res 47:4237-4242, 1987*
3) Houlston RS, Collins A, Slack J, Morton NE. *Dominant genes for colorectal cancer are not rare. Ann Hum Genet 56:99-103, 1992*
4) Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. *A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 331:1669-1674, 1994*
5) Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, Cavalieri RJ, Boland CR. *Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. Gastroenterology 104:1535-1549, 1993*
6) Aaltonen LA, Sankila R, Mecklin JP, Jarvinen H, Pukkala E, Peltomaki P, de la Chapelle A. *A novel approach to estimate the proportion of hereditary nonpolyposis colorectal cancer of total colorectal cancer burden. Cancer Detect Prev 18:57-63, 1994*
7) Vasen HF. *What is hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). Anticancer Res 14:1613-1615, 1994*
8) Lynch HT, Smyrk TC. *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome): an updated*

review. Cancer 78:1149-1167, 1996

9) Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. *Hereditary non-polyposis colorectal cancer. Lancet 338:877, 1991*

10) Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. *The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 34:424-425, 1991*

11) **田村 和朗, 楢林 尙, 西上 隆之, 山村 武平, 宇都宮譲二, 指尾 宏子, 山本 義弘, 古山 順一, 福井 信, 山村 誠, 田村 和民, 里見 匡迪, 下山 孝. *多發大腸癌の實態と臨床診斷. 胃と腸* *35:995-1004, 2000***

12) Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. *Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population based registry. Cancer 71:3493-3501, 1993*

13) **이은정, 박영진, 박규주, 박재갑. 유전의심성 비용종증 대장암의 임상적 특성. 대한대장항문학회지** *14:331-339, 1998*

14) Marra G, Boland CR. *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: the syndrome, the genes and historical perspectives. J Natl Cancer Inst 87:1114-1125, 1995*

15) Lynch HT, Smyrk T, Lynch J. *An update of HNPCC (Lynch syndrome). Cancer Genet Cytogenet 93:84-99, 1997*

16) Ponz de Leon M. *Descriptive epidemiology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. Tumori 82:102-106, 1996*

17) Peltomaki P, Vasen HF. *Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer. Gastroenterology 113:1146-1158, 1997*

18) Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M, Igari T, Koike M, Chiba M, Mori T. *Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Nat Genet 17:271-272, 1997*

19) Akiyama Y, Sato H, Yamada T, Nagasaki H, Tsuchiya A, Abe R, Yuasa Y. *Germ-line mutation of the hMSH6/GTBP gene in an atypical hereditary nonpolyposis colorectal cancer kindred. Cancer Res 57:3920-3923, 1997*

20) Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Jen J, Parsons R, Peltomaki P, Sistonen P, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Guan XY, Zhang J, Meltzer PS, Yu JW, Kao FT, Chen DJ, Cerosaletti KM, Fournier REK, Todd S, Lewis T, Leach RJ, Naylor SL, Weissenbach J, Mecklin JP, Jarvinen H, Petersen GM, Hamilton SR, Green J, Jass J, Watson P, Lynch HT, Trent JM, de la Chapelle A, Kinzler KW, Vogelstein B. *Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Cell 75:1215-1225, 1993*

21) Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK, Kane M, Earabino C, Lipford J, Lindblom A, Tannergard P, Bollag RJ, Godwin AR, Ward DC, Nordenskjold M, Fishel R, Kolodner R, Liskay RM. *Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non-polyposis colon cancer. Nature 368:258-261, 1994*

22) Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, Nicolaides NC, Lynch HT, Watson P, Jass JR, Dunlop M, Wyllie A, Peltomaki P, de la Chapelle A, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW. *Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. Nat Med 2:169-174, 1996*

23) Nystrom-Lahti M, Parsons R, Sistonen P, Pylkkanen L, Aaltonen LA, Leach FS, Hamilton SR, Watson P, Bronson E, Fusaro R, Cavalieri J, Lynch J, Lanspa S, Smyrk T, Lynch P, Drouhard T, Kinzler KW, Vogelstein B, Lynch HT, de la Chapelle A, Peltomaki P. *Mismatch repair genes on chromosomes 2p and 3p account for a major share of hereditary nonpolyposis colorectal cancer families evaluable by linkage. Am J Hum Genet 55:659-665, 1994*

24) Kunitomo K, Terashima Y, Sasaki K, Komi N, Yoshikawa R, Utsunomiya J, Yasutomi M. *HNPCC in Japan. Anticancer Res 12:1856-1857, 1992*

25) Madlenski L, Berk TC, Bapat BV, McLeod RS, Couture J, Baron D, Hiruki T, Redston M, Cohen Z, Gallinger S. *A preventive registry for hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Can J Oncol 5:355-360, 1995*

26) Han HJ, Yuan Y, Ku JL, Oh JH, Won YJ, Kang KJ, Kim KY, Kim S, Kim CY, Kim JP, Oh NG, Lee KH, Choe KJ, Nakamura Y, Park JG. *Germline mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in Korean hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 88:1317-1319, 1996*

27) Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, Lynch H, Perucho M, Smyrk T, Sobin L, Srivastava S. *A national cancer institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. J Natl Cancer Inst 89:1758-1762, 1997*

28) Watson P, Lynch HT. *Extracolonic cancer in hereditary*

nonpolyposis colorectal cancer. Cancer Res Cancer 71:677-685, 1993

29) Vasen HF, Wijnen JT, Menko FH, Kleibeuker JH, Taal BG, Griffioen G, Nagengast FM, Meijers-Heijboer EH, Bertario L, Varesco L, Bisgaard ML, Mohr J, Fodde R, Khan PM. *Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. Gastroenterology 110:1020-1027, 1996*

30) Sijmons RH, Kiemeney LA, Witjes JA, Vasen HF. *Urinary tract cancer and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: risks and screening options. J Urol 160:466-470, 1998*

31) Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. *Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. Int J Cancer 64:430-433, 1995*

32) Vasen HF, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT, ICG-HNPCC. *New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by the International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology 116:1453-1456, 1999*

33) Yuan Y, Han HJ, Zheng S, Park JG. *Germline mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in patients with suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer and sporadic early-onset colorectal cancer. Dis Colon Rectum 41:434-440, 1998*

34) Park JG, Vasen HF, Park KJ, Peltomaki P, Ponz de Leon M, Rodriguez-Bigas MA, Lubinski J, Beck NE, Bisgaard ML, Miyaki M, Wijnen JT, Baba S, Lynch HT. *Suspected hereditary nonpolyposis colorectal cancer: International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC) criteria and results of genetic diagnosis. Dis Colon Rectum 42:710-715, 1999*