

時差性 多發病變을 보인 유전성 비용종성 대장암 1예

부산성분도병원 외과 및 해부 병리과*

양 동 휘 · 강 구 정 · 민 중 기
김 병 구 · 박 용 기 · 최 창 록 · 지 정 희*

= Abstract =

A Case of Hereditary Non-Polyposis Colon Cancer (Lynch Syndrome)

Dong-Wheuy Yang, M.D., Koo-Jeung Kang, M.D., Jung-Ki Min, M.D.,
Byung-Koo Kim, M.D., Yong-Ki Park, M.D. and Chang-Rok Choi, M.D.

Department of Surgery, St. Benedict Hospital, Pusan

Chung-Hee Chi, M.D.

Department of Pathology, St. Benedict Hospital, Pusan

We experienced a case of hereditary nonpolyposis colon cancer of the site-specific type (Lynch Syndrome I) with a metachronous lesion, in a 34-year-old man. But preoperatively, we could not have recognized the definite heredity of the disease in his family, for he had intended not to expose his family history of the malignant disease.

HNPCC seems to be not so well known, even though it has rather larger proportion(5~10%) in the entire colon cancer cases than the relatively well known familial polyposis colon cancer which has its proportion of less than 1% in the colon cancers.

Up to now, there is neither a biomarker nor other means to recognize the HNPCC, except the full pedigree of the family. So, the physicians treating a colon cancer should pay attention to the family history, and should be especially alert when the patient has members with the colon cancer in the first degree relatives. Followings are the cardinal features of HNPCC.

- 1) Autosomal dominant inheritance pattern.
- 2) Early age of colon cancer onset; mean age of 46 years.
- 3) Proximal colon cancer involvement; 69% located proximal to the splenic flexure.
- 4) Increased incidence of synchronous(18%) and metachronous(40% by 10 years) colon cancer.
- 5) The presence of specific extracolonic cancers in some families(Lynch Syndrome II).

Key Word: Hereditary non-polyposis colon cancer (lynch syndrome)

서 론

전체 대장암 중에서 선천성 대장 용종증에 의한 것

이 구미의 통계에 의하면 약 1%미만에 불과하나, 여기 보고하는 선천성 비용종성 대장암은 약 5~10%에 달한다고 한다. 그렇지만, 선천성 비용종성 대장암은 선천성 용종성 대장암에 비하여 오히려 잘 알려져 있

지 않은 것으로 보인다. 실제로 선천성 비용종성 대장암의 증례들을 역행 검색하여보면, 수술전에 선천성 비용종성 대장암으로 인식되어 취급된 경우가 5%미만이었다고 한다^{4,5)}.

증례

환자: 남자, 34세

주소: 약 3개월간의 우상복부 불편감, 소화불량 및 체중감소(약 3개월동안 58 kg에서 53 kg로 감소)

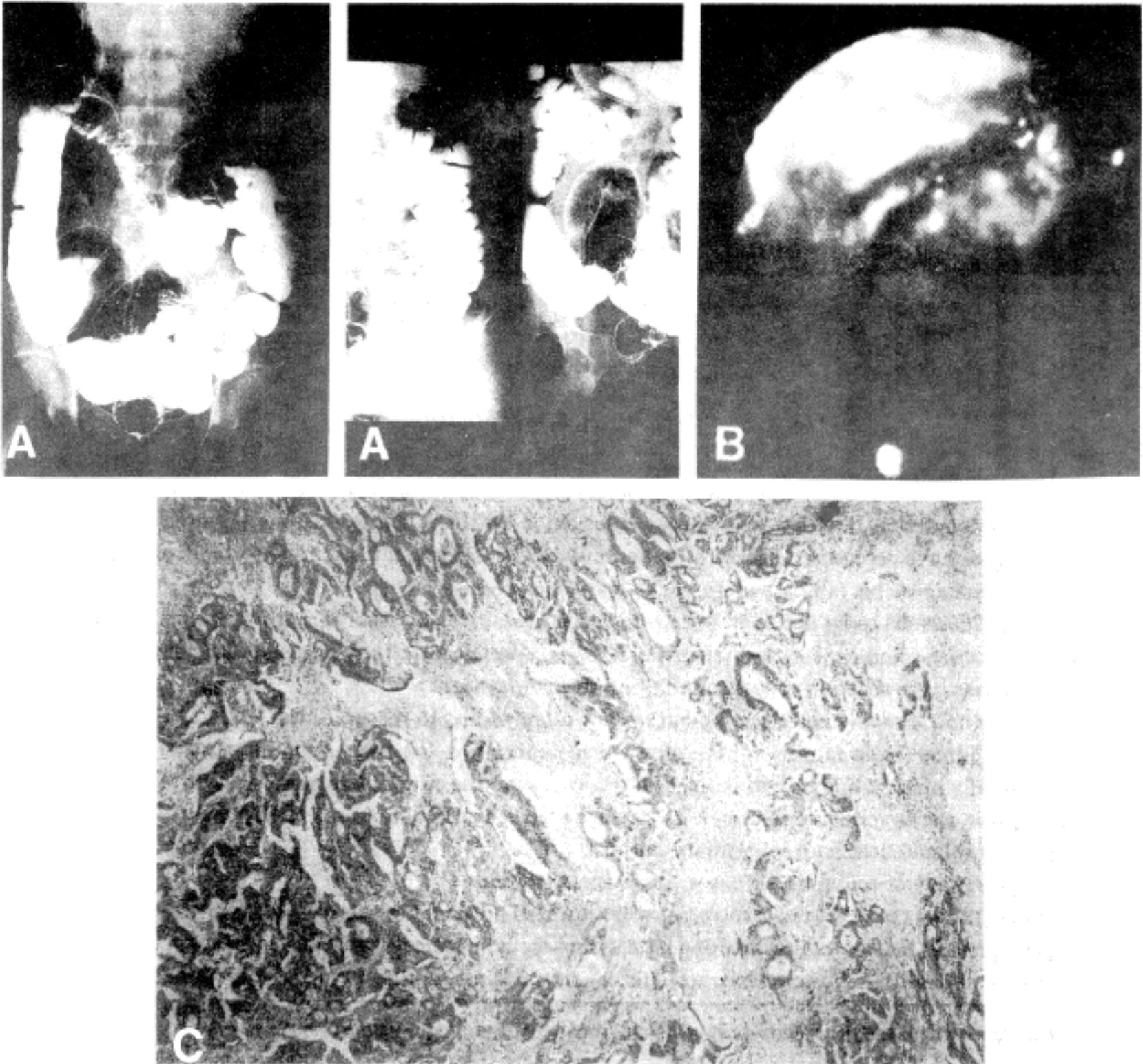


Fig. 1. The initial cancer in the upper rectum of the 30-year-old man, who had admitted due to the bloody sand loose stool: A, The barium enema showed no definite tumorous lesion in the colorectal system. B, The colonoscopy showed protruding irregular mass in the mucosa of the upper rectum, which was confirmed as the adenocarcinoma with the punch biopsy. C, The photo illustrates submucosal invasion of the adenocarcinoma moderately differentiated and marked stromal lymphocytic infiltration, with the papillary pattern partially(left lower). (H, E; 100 \times)

등을 주소로, 1992년 5월 본원 외과로 내원하였다.

병 력: 고위 직장암으로 1987년 10월 저위 전방 절제술을 받았음(Fig. 1).

신체검사 소견: 내원당시(1991년 5월)의 혈압, 맥박, 호흡수 및 체온 등은 정상범위였으며, 환자의 전반적인 모습이 여윈 편이었으나 시진상 다른 특이 소견은 없었고, 흉부 청진상에도 특이 소견이 없었다. 복부는 전번 수술의 하부 정중선 절개 반흔이 있었고 상복부의 가벼운 압통이 인지되었으나 반발통은 없었다.

복부 팽만이나 종괴 촉진 등의 소견도 없었으며, 청진상 장운동은 정상범위였다.

검사 소견: 말초 혈액에서 백혈구 $6500/\text{mm}^3$, 혈색소 12.8g/dl , 혈소판 $209,000/\text{mm}^3$ 이었으며 소변 및 신장기능검사, 간기능 검사 등은 정상 범위였다. 그 밖에 α -Fetoprotein 1.30 ng/ml , CEA 0.2 ng/ml 등의 소견을 보였다.

방사선 소견: 복부 단순 촬영상, 우측 횡행결장에 연부조직 종괴 음영이 보이고 이보다 근위부에 공기

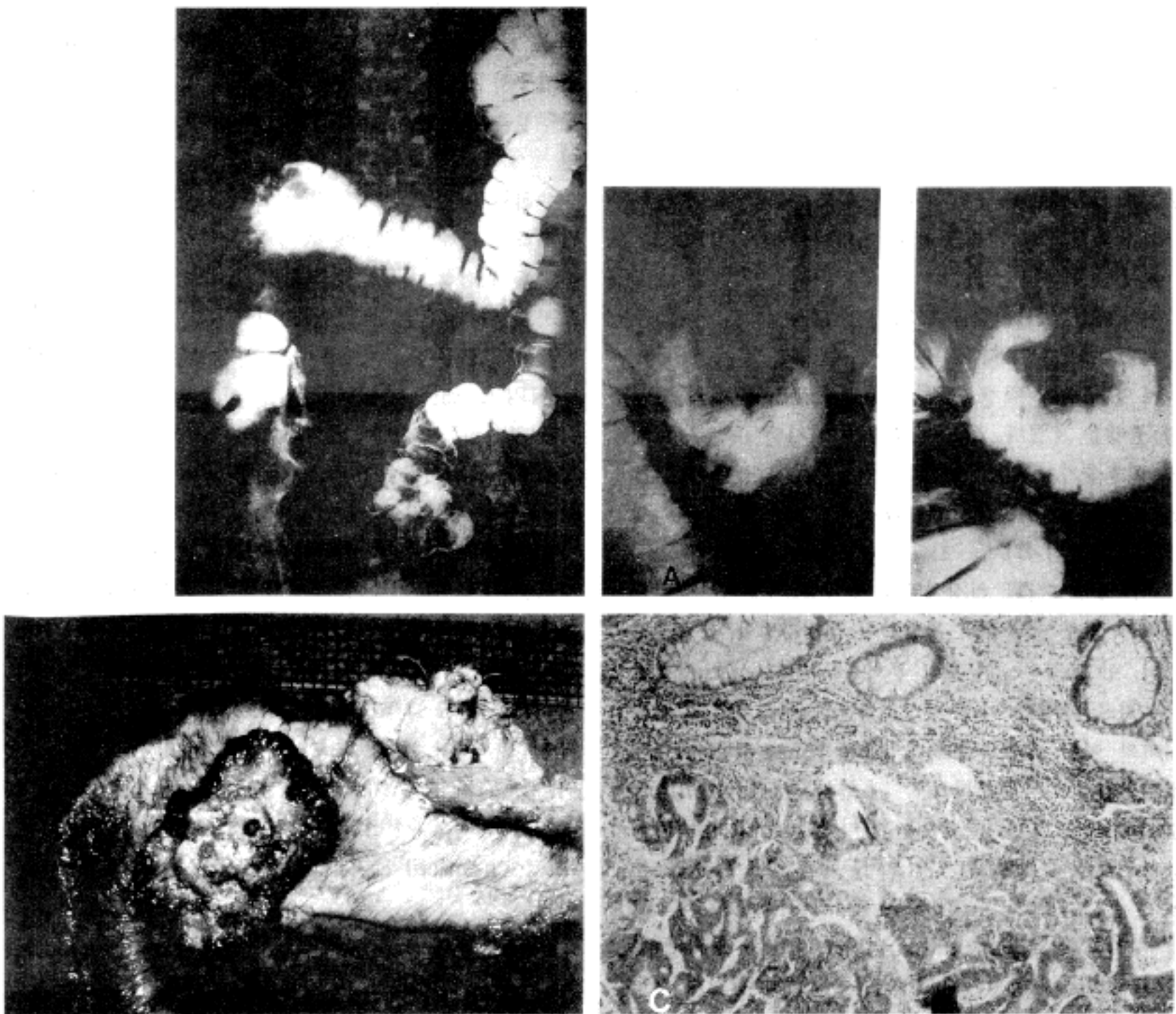


Fig. 2. The metachronous colon cancer in the hepatic flexure, about 3 years and 7 months after the initial rectal cancer: A, The barium enema showed irregular filling defect in the hepatic flexure of the colon. B, The tumorous lesion, nearly obstructing the lumen. C, The photo illustrates the intramucosal extensive invasion of the adenocarcinoma, with areas of the glandular and papillary pattern in the fibrous stroma.(H, E: $100\times$)

및 분변에 의한 장관 팽대가 보였다. 대장 조영 촬영상에는 근위부 횡행결장에 불규칙한 충만 결손상이 있었다. 복부 컴퓨터 단층 촬영상 횡행결장 종괴가 보였으나, 그 밖에 간 전이나 주변장기로의 전이등의 소견은 없었다(Fig. 2-A).

대장경 검사: 횡행결장의 간구부에 양배추 모양의 종괴가 대장 내강을 거의 전주에 걸쳐서 윤상으로 침범한 모양을 보였으나 병변부위 이외의 근위부 및 원위부의 대장은 특별 소견이 없었다.

대장경하 조직생검: 중등도의 분화정도를 보이는 침윤성 선암으로서 괴사성 궤양을 동반하고 있었다.

수술 소견: 횡행결장의 간구부에 8×10×8 cm의 종괴가 있으면서 대장 내강이 직경 약 2 cm로 협착되어 있었다. 육안적으로 장막의 침윤은 없는 것으로 보였으며, 간 전이나 기타 장기로의 침범 또는 전이의 소견도 없었다. 수술은 주변의 임파절 박출을 포함한 근치적 우반대장 적출을 시행 하였다(Fig. 2-B).

병리 조직학적 소견:

가) 1차(initial) 병변(1987년 10월, 고위 직장암)

육안적 소견; 외과적 수술절제로 얻은 길이 15 cm, 둘레 10 cm의 직장분절편으로 7×5 cm 크기의 괴양성 종양을 보였다. 종양은 중심부 괴사와 주변부 점막의 비후용기가 있었으며, 그 인접부위에 짧은 莖狀部(stalk)를 가진 0.5 cm의 용종성 점막돌출이 한 개 있었다(Fig. 1-B).

현미경적 소견; 직장점막의 종양성 괴양 및 점막하 조직과 일부 근육층에 광범위한 선암침범을 볼 수 있었다. 암 조직은 중등도의 분화를 가지고 상호 인접된 풍부하고 다양한 이상 선상조직으로 구성되었고 원주상피의 여러 중층나열은 'Picket fence'같은 배열을 형성하였으며, 부분적으로 유두상 돌출(papillary pattern)을 보였다. 고배율 한시야당 3~5개의 이상 유사분열을 관찰할 수 있었으며, 핵은 공포성 혹은 울메미 눈 모양으로 한 개 또는 두 개의 뚜렷한 핵소체를 가지고 있었다. 종양간질 내에는 소량의 임파구 침윤이 있었으나 출혈이나 괴사는 존재하지 않았다. 8개의 임파선은 반응성의 여포 중심 확장 및 혈관내 초자양 혈전을 보였다. 주변의 洞(sinus)내에서 부분적으로 망상 조직구의 증식을 볼 수 있었으나 종양의 전이는 없었다. 종양의 인접부위에 있었던 한 개의 용종은, 다양하고 비정형적인 국소적 선증식으로 구성되었고

경미 내지 중등도의 상피세포 이형성을 보였다(Fig. 1-C).

나) 2차(metachronous)병변(1991년 5월, 횡행결장암)

육안적 소견; 외과적으로 절제된 길이 43 cm의 대장분절로서, 긴 횡장경을 가진 10×6 cm의 괴양성 종양이 있었다(Fig. 2-B).

현미경적 소견; 종양으로 인한 출혈과 괴사를 동반하고 전체 근육층을 침범한 선암을 볼 수 있었다. 부분적으로 다양한 분화양상이 있어 뚜렷한 선강을 가진 곳과 유두양(papillary)으로 복합된 상피 종양세포배열을 가지고 있었다. 종양간질에 섬유성 증식변화 및 임파구와 호산구의 침윤이 중등도로 있었으며, 장막내 종양침윤은 없었고 인접 임파선에 경미한 반응성 변화만 있었다(Fig. 2-C).

수술후 가계도 조사: 환자가 암의 가족력의 노출을 기피하는 관계로 술전에 제대로 파악하지 못하였으나, 수술후 유전성 대장암의 의심이 있어서 가족력을 다시 조사한 결과, Fig. 3과 같은 가계도가 작성 되었으며, 이것이 선천성 비용종성 대장암의 대장국한형(HNPCC, site-specific type: Lynch Syndrome I)에 부합하는 것으로 확인되었으므로 한국 유전성 대장암 등록소(서울대학교 병원 일반외과 박재갑 교수실)에 등록하였다.

향후 관리 방침: 술후 현재까지 별 문제없이 지내는 것으로 보이나, 가족의 경제사정이 극히 불량하고 암 가족으로 취급되거나 알려지는 것을 두려워하여 가족들이 각기 다른 병원을 찾는 등, 추적검사에 잘 응하지 않고 있다. 그렇지만 연락이 가능한 상태이므로 설득을 계속하여, 환자 및 가족의 추적검사(대변 잠혈검사, CEA치 측정, 대장경 검사 등)를 하고, 협조가 가능하면 조직생화학적 검사 및 종양유전자 검사 등도(histochemical & oncogene study) 병행할 예정이다.

고 찰

Lynch 등에 의하면, 대장암 중에서 가족력상 유전적 성향이 있는 경우가 모두 약 20~30%에 이른다고 한다. 한편, 직계가족중에서 3명 이상의 대장암 환자가 있는 사람은 전체인구의 약 7%에 이른다고 추산되

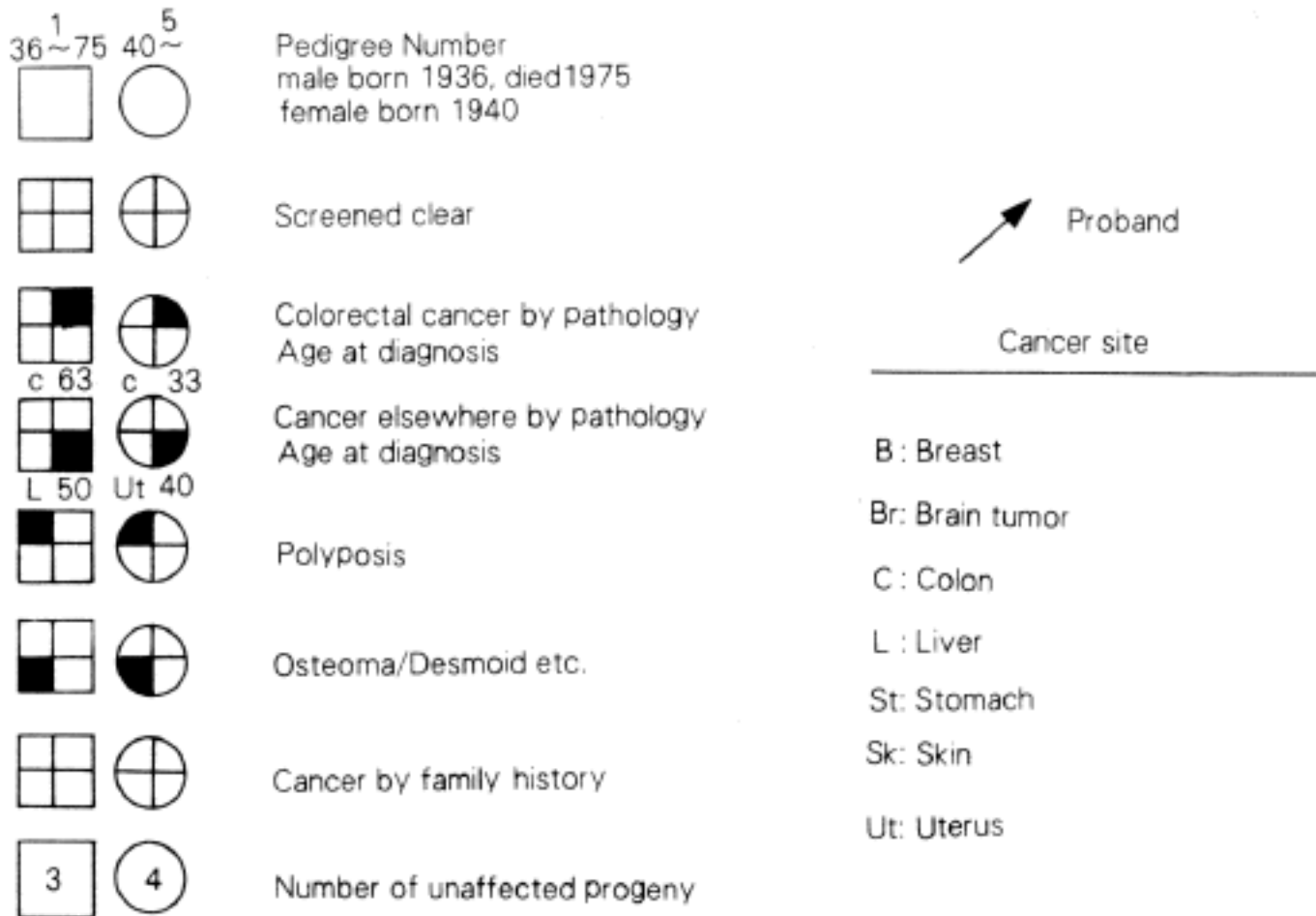
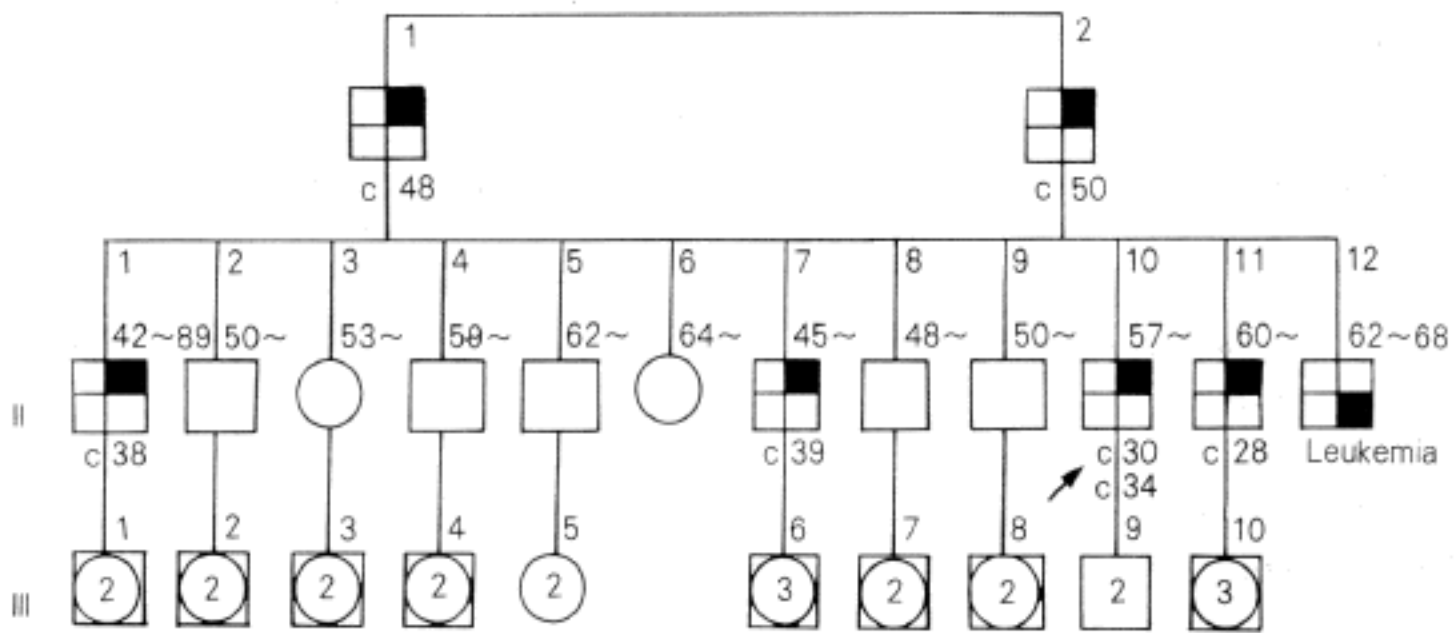


Fig. 3. The pedigree, consistent with the Lynch Syndrome I; 6 colorectal cancer patients in the 2 consecutive generations. Most of the patients are first degree relatives to the others, and at least 4 of them had the cancer before the age of 50.

며 바로 이들이 유전적 성향이 있는 대장암에 관한 위험성을 가진 집단이라고 볼 수 있다⁶⁾. 이러한 유전적 성향이 있는 대장암은 다음과 같이 분류할 수 있다⁶⁾.

<Inherited colon cancer>

I. Polypoid type

A. Familial polyposis

- B. Gardner's syndrome
- C. Turcot's syndrome
- D. Peutz-Jeghers syndrome
- E. Juvenile polyposis

II. Nonpolypoid type

- A. Cancer family syndrome
(or adenocarcinomatosis)
- B. Site-specific colon cancer
(or colonic cancer syndrome)
- C. Gastrocolic cancer
- D. Torres' syndrome;
(or Muir's syndrome)
multiple sebaceous cyst, keratoacanthoma 등을 동반한다.
- E. Sporadic colonic cancer with "suggestive" family history

상기 분류 중에서 용종성 대장암이 아닌 경우(II)에 해당된다고 여겨지는 가계들을 Wartin(1913, 1925), Savage(1956), Kluge(1964), Dunston(1972) 등이 보고하였으나^{6, 13, 14}, 주로 Lynch(1967)²¹ 등의 체계적인 연구를 근간으로 하여 비용종성 대장암이 다음과 같이 정의되고 있다^{5, 11, 17}.

<HNPCC(Hereditary Nonpolypoid Colon Cancer)>

1. Lynch syndrome I

(Hereditary site-specific nonpolypoid colon cancer)

- a. 가족 구성원 중에서 3명 이상의 대장암 환자가 있고 이중에 한명이 다른 2명과 직계 가족 이어야 한다.
- b. 둘 이상의 연속 세대가 포함 되어야 한다.
- c. 한 명 이상의 환자가 50세 이전에 발병한 경우 이어야 한다.

2. Lynch syndrome II(Cancer family syndrome)

Lynch syndrome I의 정의에 부합되면서 대장 이외의 장기에 암이 동반되는 경우이며, 동반암으로는 자궁내막암, 난소암, 그 밖에 위, 뇌, 담도, 비뇨기계, 유방의 암 등이 있으나 특히, 자궁내막암이 많다¹¹.

이상과 같이 정의된 HNPCC가 전체 대장암에서 차지하는 비율을 다른 경우와 비교해보면 다음과 같다¹¹.

- (1) 散發性(sporadic: 유전성향이 없이 산발적으로 발생하는 일반 대장암)이 약 70~80%
- (2) 가족성(직계가족에 2명 이상의 대장암 환자가 있으나 뚜렷하게 유전자에 의한 유전이라고 볼 수 없는 경우)이 약 10~20%
- (3) HNPCC가 약 5~6%
- (4) FPC(Hereditary colon cancer of polyposis variety)가 1% 미만.

이렇게 보면, 비교적 잘 알려진 FPC보다 HNPCC가 전체 대장암에서 차지하는 비율이 오히려 더 높은 것으로 나타난다. 한편, 국내에서도 본 증에 대하여 1991년 서 정민 등의 보고가 있었으며¹¹, 최근 이들은 (한국 유전성 대장암 등록소: 서울대학교 일반외과 박재갑 교수실), 서울 대학병원의 대장암 수술례들을 재조사하여 1991년과 1992년, 2년간의 수술례에서만도 5가족이나 발견 할 수 있어서, 이들을 체계적으로 정리하여 추적관리하고 있다고 한다¹¹. 그 밖에도 본증으로 보이는 몇몇 예들의 보고예정이 알려지고 있는 실정이다.(1992년 추계 외과학회 초록집 참고)

HNPCC의 가계도 분석에 의하면 체염색체에 의한 우성유전의 양상에 가장 잘 부합되고 있다^{11, 14}. 그런데, HNPCC로 인정되는 가계의 구성원 중에서 실제로 유전자를 가진 사람을 증상발현 이전에 발견할 수 있어서 이들을 집중적으로 감시해 나가는 것이 이상적이며 이러한 유전자 감별 수단이 긴급 하겠으나, 현재까지는 유용한 감별 수단으로 인정할 만한 것이 없다. 여기에 대하여 연구되고 있는 것들을 열거해 보면 다음과 같다.

Lynch등에 의하면 JK(Kidd blood group marker)의 유전자결합을 조사한 결과, HNPCC의 유전자가 JK의 결합 위치인 chromosome 18에 있는 것으로 추정된다고 한다^{5, 12}. 한편 Law등은 chromosome 5 혹은 chromosome 18의 상동염색체 소실을 보고하고 있다^{7, 8} 그 밖에 조직배양에서 피부섬유아구의 methionine dependency, 피부섬유아구의 배양에서 4배체 세포의 증가 등이 보고 되고 있다. 또한, glutathione-S-transferase-pi(GST-pi) messenger RNA의 증가여부 등이 연구되고 있다^{7, 8, 13}.

Table 1. Immunologic findings in members of nonpolyposis colon cancer-prone kindreds(Cancer 56: 950, 1985)

Authors	Immunologic findings
Creagan and Fraumeni	1. Lymphocytopenia 2. Decreased IgA and IgG 3. Decreased lymphoproliferative responses 4. Antiparietal antibodies 5. Elevated EBV antibody titers
Law et al	1. Depressed mitogen and mixed lymphocyte culture responses in about one half of the family members 2. Low percentage of T-lymphocytes 3. Depressed delayed type hypersensitivity to skin tests
Berlinger and Good	Identified monocytes suppressing mixed lymphocytes culture responses in some CSF family members
Katano et al	1. Depressed mitogen responses 2. Probable association with HLA A9-Bw35 haplotype
Lynch et al	Possible association with HLA A2-B12 haplotype
Sivak et al	Suggest linkage with histocompatibility antigens
Lynch et al	Elevated CEA levels segregated in high risk family members and spouses of high risk CFS kindred members
Arthur et al	Immune parameters normal: suggest use of CEA levels in subject surveillance

EBA: Epstein-Barr virus; CFS: cancer family syndrome;
CEA: carcinoembryonic antigen.

HLA Typing에 있어서는 Lynch등이 A₂-B₁₂ Haplotype과의 연관 가능성을 제시하였고, Katano 등은 HLA A₉-B_{w35} Haplotype과의 연관 가능성이 높은것으로 보고하였다¹¹⁾. 한편 Lynch등이 CEA치의 상승 경향을 보고하였는데, 흥미 있는 것은 가족 구성원의 배우자들에서도 상승경향이 있었고, 가족 구성원 중에서도 흡연자들에서 더 높은 경향이 있다고 하며, oncovirus등과 같은 전파요소 및 흡연과 같은 물리적 요소등이 악성화(선암)과정에서 유전자와 함께 상호작용을 하는 것으로 추정하였다(Targer cell model of genotype/environmental interaction)¹²⁾. 이상과 같은 Biomarker에 대한 연구를 요약하면 Table 1과 같다.

대장암의 발생부위를 살펴보면, 일반 대장암의 경우도 근자에 이르러 근위부암이 증가하는 추세이고, 나

이가 많은 여자 환자에서 근위부 암이 더 많다고 한다. 여기서 최근의 근위부암이 가장 많은 집단의 발생율을 택하여도 일반 암의 경우 맹장의 대장암이 20%였으나, HNPCC의 경우 맹장의 암이 과거와 별변동이 없이 33%에 이른다고 한다¹³⁾. 또한 일반 대장암의 경우 65~85%가 좌측 대장 혹은 직장에 발생하는 반면, HNPCC의 경우 69.1%가 비장구부보다 근위부에 최초의 대장암이 발생한다고 하므로 HNPCC에서는 근위부암의 경향이 뚜렷하게 드러나고 있다¹⁴⁾.

HNPCC에서는 가계들을 조사해 보면, 첫 번째 대장암이후 일년 이내에(synchronous) 다시 대장암이 발생하는 경우가 18%, 1년 이후에(metachronous) 새로운 대장암이 발생하는 경우가 24%이며, 술 후 10년까지 새로운 대장이 발생할 가능성을 추산 해보면 40%에 이른다고 한다. 한편, 12년 이후로는 생존자들

Table 2. Summary of the treatment and surveillance recommendations for an individual known to be a member of an HNPCC(Ann Surg 206: 293, 1987)

-
- I. A patient with a newly diagnosed colon cancer.
- (1) Luynch I and II patients:
- A. Subtotal Colectomy with ileorectal anastomosis.
 - B. Biannual endoscopic evaluation of the remaining rectum.
- (2) Lynch II Patients only:
- A. Female genital tract cancers: consider prophylactic TAHBSO at the time of the colectomy. Otherwise, biannual pelvic examination and yearly endometrial aspiration biopsy? Ovarian ultrasound.
 - B. Individualized surveillance program as determined by the pedigree if the extracolonic cancer is also extragenital
- II. A Patient as yet unaffected by cancer.
- (1) Lynch I and II patients:
- A. Biannual occult fecal blood testing beginning at age 20.
 - B. Yearly colonoscopy beginning 5 years earlier than the age of onset of the earliest colon cancer in the family.
 - C. Prophylactic subtotal colectomy with ileorectal anastomosis for obligate gene carriers. *Biannual endoscopic evaluation of the remaining rectum.
- (2) Lynch II patients only:
- A. Female genital tract cancers: biannual pelvic examination and yearly endometrial aspiration biopsy? Ovarian Ultrasound.
 - B. Individualized surveillance program as determined by the pedigree if the extracolonic cancer is also extragenital.
- III. A patient treated by partial colectomy before being recognized as an HNPCC family member.
- (1) Lynch I and II patients:
- A. Biannual occult fecal blood testing.
 - B. Yearly colonoscopy.
 - C. A completion subtotal colectomy if not totally compliant.*
- (2) Lynch II patients only:
- A. Female genital tract cancers: biannual pelvic examination and yearly endometrial aspiration biopsy? Ovarian Ultrasound.
 - B. Individualized surveillance program as determined by the pedigree if the extracolonic cancer is also extragenital.
-

*An opinion from a clinical geneticist is urged before proceeding with therapy.

이 적어서 발생율이 아주 적지만, 길게는 20년 이후까지 새로운 암이 발생한 예가 보고되었다^{4,10)}.

한편, HNPCC의 발생 연령은 평균 46세이고, 36.5%가 40세 이전에 발생하고 있으나, 일반대장암의 경우 2/3가 50세 이후이며 40세 이전에는 6%에 불과한 것으로 나타나, HNPCC가 일반대장암에 비하여 조기 발병하는 경향을 보이고 있다.

예후에 있어서는 HNPCC의 경우 5년 생존율이 52%인데 반하여 일반대장암의 경우 33%정도여서 HN

PCC의 경우가 비교적 좋은 예후를 보이고 있다^{13,15)}.

HNPCC의 수술에 있어서는, 술전에 HNPCC로 인지되었을 경우 대장아전절제술과 함께 회장-직장 문합술을 시행하고 잔류 직장에 대하여 1년에 2회의 직장경 검사를 권하고 있다. 이때 Lynch syndrome II로 인정되는 경우, 대장수술과 함께 예방적으로 자궁적출, 양측난소 난관 적출등을 병행해주는 것이 좋으며, 출산을 원하여 보존하는 경우 년 2회의 골반강 검사 및 년 1회의 자궁내막 흡인 소파 생검을 권하고

그 밖의 다른 장기에도 암 발생 여부를 추적 감시 하여야한다^{9, 11, 16)}.

한편, 대장암으로 대장 부분절제 수술 후에야 HNPCC로 확인되는 경우에는 아주 적극적인 추적검사를 시행하되, 추적에 조금이라도 철저히 응하지 못하는 경우나, HNPCC 중에서도 새로운 대장암의 발생이 평균치 보다 높다고 인정되는 가족의 구성원이라면, 예방적 대장 아전절제술로의 전환이 필요하다고 여겨진다^{4, 8)}.

끝으로, 아직 증상이 발현되지 않은 HNPCC의 가족 구성원들도 대장암의 위험도가 50%에 이르므로 각별한 추적 대상으로 삼아, 년 2회의 대변 잠혈 검사와 년 1회의 대장경 검사를 시행하여야 할 것으로 여겨지며, 추적 시작은 그 가족의 대장암 병력상 최연소의 나이보다 약 5년이전, 대체로 25~30세에 시작하는 것이 좋겠다. 한편, 특기 할만한 경우는 현재 증상이 없다고 할지라도 HNPCC가족의 구성원으로서 자신의 부모와 자신의 자녀들에서 대장암이 발현한 경우, 이 사람은 "middle person"으로서 필연적인 유전인자 보유자(obligatory gene carrier)이므로 암 발생율은 거의 100%에 이르기 때문에, 예방적 대장 아전절제술의 대상이 될것이다^{4, 8)}. 이상의 수술 및 추적 방침을 정리해 보면 Table 2와 같다.

요 약

환자가 암의 가족력이 노출되는 것을 기피하여 수술 후에야 알 수 있었던 HNPCC 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 현재로서는 HNPCC의 확인 방법이 가계도 조사 밖에는 없으므로, 대장암을 취급할 때는 가족력에 유의하고, 특히 직계가족에 대장암의 병력이 있는 경우 각별한 주의가 필요하다고 여겨진다. HNPCC의 중요 특징을 요약하면 다음과 같다.

- 1) 체염색체 우성 유전의 경향
- 2) 대장암의 조기 발생: 평균 46세
- 3) 대장의 근위부 침범경향: 비장 만곡부 보다 근위부에 69%
- 4) 다발성 대장암의 경향: 수술후 1년 이내(synchronous)에 18%, 1년 이후(metachronous) 10년 까지의 발생추산 40%
- 5) 대장이외에 특정 장기암의 병발(Lynch synd-

rome II의 경우)

(※)

REFERENCES

- 1) 서정민, 박재갑, 김진복: 유전성 비용종성 대장암 1예. 대장항문병학회지 7: 155, 1991
- 2) 서정민, 박재갑, 최국진, 김진복: 유전성 비용종성 대장암의 임상적 고찰. 대장항문병학회지 8: 111, 1992
- 3) Dunstone GH, Knaggs TWL: Familial cancer of colon and rectum. *Journal of Medical Genetics* 9: 451, 1972
- 4) Fitzgibbons GT, et al: Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Ann Surg* 206: 289, 1987
- 5) Trond Kluge: Familial cancer of the colon. *Acta Chir Scand* 127: 392, 1964
- 6) Kussin SZ, et al: Inherited colon cancer: clinical implications. *Am J Gastroentrol* 72: 448, 1979
- 7) Law DJ, et al: Concerted nonsystemic allelic loss in human colorectal carcinoma. *Science* 241: 961, 1988
- 8) Lynch HT, Fitzgibbons RJ: "Hereditary non-polyposis colon cancer" cited from *Current therapy in colon and rectal surgery*, Fazio VW, B.C Decker Inc, Philadelphia, 1990, p288
- 9) Lynch HT, et al: Tumor variation in three extended Lynch Syndrome II kindreds. *Am J Gastroentrol* 83: 741, 1988
- 10) Lynch HT, et al: natural history of nonpolyposid colorectal cancer. *Dis Colon & Rectum* 31: 439, 1988
- 11) Lynch HT, et al: Hereditary nonpolyposid colorectal cancer, I. Clinical description of resource. *Cancer* 56: 934, 1985
- 12) Lynch HT, et al: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer, II. Biomarker studies *Cancer* 56: 939, 1985
- 13) Lynch HT, et al: The cancer syndrome. *Dis Colon & Rectum* 24: 311, 1980
- 14) Lynch HT, et al: Hereditary adenocarcinoma of the colon. *Gastroenterology* 53: 517, 1967
- 15) Lynch PM, et al: Hereditary proximal colonic cancer. *Dis Colon & rectum* 20: 661, 1977
- 16) Mecklin JP, et al: Screening for colorectal carcinoma in cancer family syndrome kindreds. *Scand J Gastroentrol* 22: 449, 1987
- 17) Vasen HFA, et al: International collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Dis Colon & Rectum* 34: 424, 1991