

유전성 비용종증 대장암 1예

한림대학교 의과대학 외과학교실

정창화 · 이영철 · 김동건 · 김 성 · 최원진

= Abstract =

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

— Report of one case —

Chang Hwa Jung, M.D., Young Cheol Lee, M.D. Dong Kun Kim, M.D.

Sung Kim, M.D. and Won Jin Choi, M.D.

Department of Surgery, College of Medicine, Hallym University

Hereditary nonpolyposis colorectal cancer(HNPCC) is the most common identifiable risk factor of colorectal adenocarcinoma in patients under age 50.(approximately 5 to 10% of total colorectal cancer burden). HNPCC syndrome may be divided into two subcategories:(a) Lynch syndrome I-hereditary site specific colon cancer, and(b) Lynch syndrome II-colon cancer associated with other forms of cancer, particularly endometrial and ovarian carcinoma. Because HNPCC is diagnosed only by family history, minimum criteria of HNPCC was suggested by International Collaborative Group on HNPCC. Minimum criteria is that(1) at least three relatives should have histologically verified colorectal cancer: one of them should be a first degree relative to the other two, familial adenomatous polyposis should be excluded, (2) at least two successive generations should be affected, (3) in one of the relatives colorectal cancer should be diagnosed under 50 years of age. HNPCC syndromes have several cardinal features, (1) proximal colonic involvement (2) increased incidence of synchronous or metachronous lesions, (3) early age of onset, (4) autosomal dominant genetic transmission and (5) a better prognosis when compared with the sporadic counterpart. Decision of surgical management is based on these features. In HNPCC syndrome, a subtotal colectomy is recommended as opposed to conventional right, left, or sigmoid resection. In Lynch syndrome II, prophylactic treatment must be considered for extracolonic organs, especially the female genital tract. We report one case of hereditary nonpolyposis colorectal cancer with references.

Key Word: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

머 리 말

유전성 대장암은 가족성 용종증에서 이행한 대장암과 유전성 비용종증 대장암으로 크게 분류하며¹⁾ 가족

성용종증에서 이행한 대장암은 전체대장암의 1%를 차지하고, 유전성 비용종증 대장암은 5~6% 차지한다고 보고되고 있다⁶⁾. 대장암 환자에서 대장암발생 원인이 유전적인 것이 주된 위험인자로 대두됨에 따라 유전성을 가진 대장암 연구가 1960년대부터 활발히 진행되

고 있다. 비용종증 대장암이라 용어는 린치(H.T. Lynch)가 1977년 대장암을 주종으로 하는 10개의 암 가족 증후군을 보고하면서 처음 사용하였으며¹⁰⁾, 1985년에는 유전성 비용종 대장암 11가계를 보고하면서 유전성 비용종증 대장암을 린치증후군(Lynch syndrome) I과 린치증후군 II로 분류하였다¹³⁾. 린치증후군 I은 유전부위가 특징적으로 대장암에 국한되어 발현되는것으로 정의하고, 린치증후군 II는 린치증후군 I의 특징을 가지면서 다른장기의 암 특히 여성 생식기암을 가족 구성원이 동반할 경우라고 정의하였다⁶⁾.

유전성 비용종증의 주된 특징으로는 상염색체 우성 유전 형태를 취하면 비 유전성 대장암과 비교하여 우측결장발생율이 높고, 조기에 발병하고, 동시 발생율과 재발생율이 높고 경향을 보이고, 비유전성 대장암과 비교하여 임상적 예후는 좋은 것으로 보고되고 있다⁶⁾. 1990년도에는 유전적 소인이 대장암 발생에 가장 중요한 위험인자로 대두됨에 따라서 유전성 비용종증 대장암에 대한 국제협력기구를 만들어 유전성 비용종증 대장암에 대한 최소 판단기준을 채택하였다. 첫째, 가족구성원중 병리조직학적으로 증명된 대장암 환자가 최소한 3명 이상이어야 하며 이 3명은 특정 1인에 대하여 나머지 2명이 1대(first degree, 부모, 형제 자식)의 관계로 연결되어야 하고, 둘째 최소한 연속된 2세대(generation)에 걸쳐 분포하여야 하며 셋째, 대장암 환자중 최소한 1명에서 대장암 진단시 나이가 50세 이하여야 한다고 정의하였다²⁷⁾.

선진각국에서는 유전성 대장암 등록소를 개설하여 유전성 비용종증 대장암 가족과 환자의 정기검진과 교육을 통하여 2차적 예방적 효과를 거두고 있으며 치료적 측면에서도 동시성과 재발성이 높은 점을 고려하여 아전결장절제술을 실시하고 여성생식기에 대한 예방적 수술을 시행하고 있다.

우리나라에서도 서울대학교 의과대학 외과학교실에서 한국 유전성 대장암 등록소를 개설하여 1990년 최소진단기준에 합당한 가족을 등록중에 있으며 한림대학교 한강성심병원 일반외과에서도 유전적요인이 대장암 발생에 중요한 인자가 됨으로써 의무기록을 재조사 하였으나 유전적요인에 대한 무관심으로 전혀 기록되어 있지 않았으며 본 병원 외래에서 대장암 수술후 정기적검진을 받고있는 환자를 대상으로 가족문진을 해본 결과 유전성 비용종 가족을 1예 발견하여 유전성 비용

종증 대장암의 문헌고찰과 함께 저자들이 발견한 1예를 보고하는 바이다.

증 례

환 자: ○○○, 42세, 남자

주 소: 3개월전부터 하복부 동증

기왕력: 특이사항 없음

가족력: 3대에 걸친 가계도는 Fig. 1과 같다.

- ① 가계 4; 아버지는 40세때 직장암이 발생하여 수술을 시행하고 42세때 사망,
- ② 가계 6; 사촌형 39세 결장암으로 사망
- ③ 가계 7; 사촌형 40세 결장암 발생하여 수술 시행 받은후 45세때 사망
- ④ 가계 8; 사촌 누이 50세때와 54세때 결장암으로 두차례 수술을 시행하고 현재 생존
- ⑤ 가계 10; 42세 남자 환자로 우측결장암으로 우반결장절제술 시행하였고 암시기는 애슬러와 컬러 분류 C2였으며 현재까지 생존하여 본원 외래에서 정기검진중. 가계 2도 병리조직학적으로 증명되지 않았으나 가족과는 문진상 결장암으로 사망하였을 것으로 추정된다.

이학적 소견: 전신상태는 양호한 편이며 우측하복부에 동통 압통은 있었으나 반사 압통은 없었으며, 5×4 cm 크기의 종괴가 촉진되었다. 장운동은 정상이었으며 항문수지검사는 특이사항 없었다.

검사 소견: 입원당시 혈액검사상 Hb 12.2 gm/dl WBC 8700/mm³, 혈중 전해질이나 간기능 검사는 모두 정상 범위였다. 수술전 암태아성 항원은 4.28 ng/ml 수술후는 1.20 ng/ml였다.

방사선 소견: 흉부 X선, 단순복부 X선 촬영에서는 특이 소견 없었다. 대장 조영술상 회맹부에 약 5 cm 길이의 병변이 보였고, 정맥 신우 조영술은 특이소견 없었다.

수술 소견: 맹장내에 직경이 5×6 cm크기의 궤양 침윤성 종괴가 있었으며 종괴는 단단하였으며 장막의 침윤이 있었고 주위 임파선은 커져 있었다. 우반 결장절제술을 시행하였다.

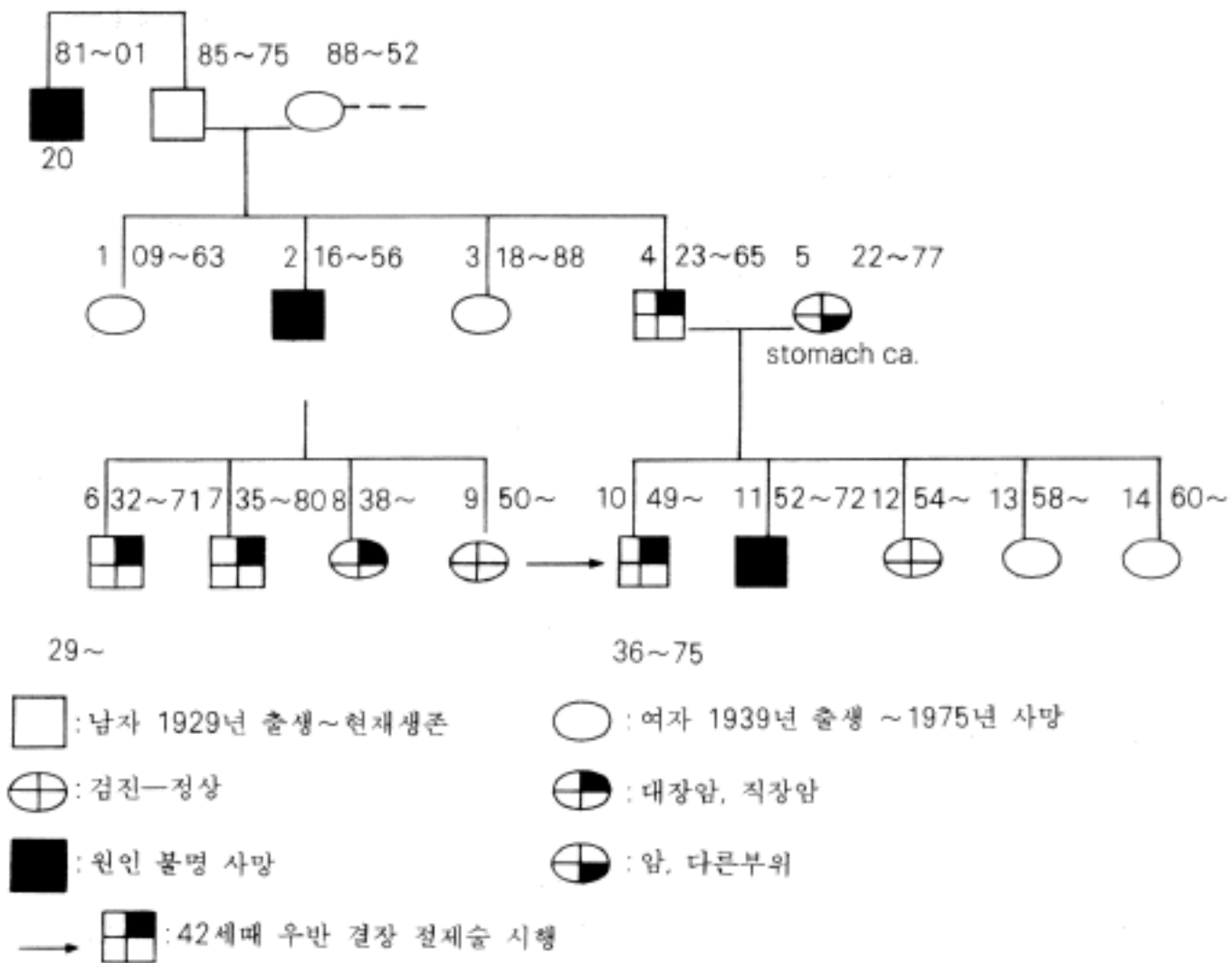


Fig. 1. Pedigree of family.

Table 1. Tumor registry family

Pedigree No.	Sex	Age at diagnosis	Basis of diagnosis	Diagnosis /cancer
4	M	40	FR	Rectal Ca
6	M	39	FR	Colon Ca
7	M	40	FR	Colon Ca
8	F	50,54	PR	Rt Colon, sigmoid Ca
10	M	42	PR	Rt Colon Ca

FR, family report PR, pathologic report

병리 소견: 병리조직 검사상 회맹부에 5×6.5 cm 크기의 궤양 침윤성 종괴가 있었으며 현미경학적 검사상 점액성 선암으로 결장 주위 지방조직 침윤이 있었으며 림파절은 46개중 1개의 전이를 보였으며 암시기는 애슬러와 킬러 분류 C2였다.

수술후의 경과: 부작용 없이 수술후 14일경 퇴원하였으며 현재 본병원 외래에서 정기적 검진을 받고 있다.

고 찰

유전성 암 연구는 1966년 린치가 암가족 증후군 (Cancer family syndrome)을 발표한 이래 유전성 암에 대한 연구, 특히 위장관 암 영역의 연구가 빠른 속도로 발전되고 있다. 유전성 대장암은 가족성용종증에서 이행하는 대장암과 유전성 비용종증 대장암으로 크게 분류 하며 유전성 비용종증 대장암의 용어는 린치가 1977년 대장암을 주종으로 하는 10개 암가족 증후군들을 보고하면서 처음 사용하였으며¹⁰⁾ 1985년에는 유전성 비용종증 대장암 40예를 보고하면서 유전성 비용종증 대장암을 린치증후군 I과 린치증후군 II로 분류 하였다³⁾. 린치증후군 I은 대장암에만 국한되어 유전성을 보이는 것으로 정의하고 린치증후군 II는 대장암을 포함하여 다른 장기의 악성종양 즉 자궁 내막암, 난소암, 특정가계에서 위암, 담도계암, 비뇨기계암, 유방암, 췌장암, 인후암, 뇌실질내 악성종양 등이 동반되어 유전성을 보이는 것으로 정의되지만 여성생식기암이 월

등히 높음을 보였다^{5, 12, 16, 17}. 대장암 발생의 원인중 유전적 소인이 매우 중요한 주된 위험인자로 대두됨에 따라서 치료의 방향과 정기검진 방법을 제시하고 1990년에는 유전성 비용종증 대장암 국제협력기구(The International Collaboration Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer, ICG-HNPCC)를 만들어 유전성 비용종증을 진단하기 위한 진단 최소 기준을 채택하였다²¹.

유전성 비용종증 대장암의 발생빈도는 6~7%로 보고 되고 있으며¹³, 1987년 핀란드의 Mecklin은 한 지방을 집중조사하여 유전성 비용종증 대장암이 전체 대장암의 약 5.5%를 차지한다고 보고하였고²¹, 1991년 캐나다에서는 3.1%를 보고하고²⁸ 있다. 일본에서도 5.3%라 보고하였으나⁷, 일본전체의 대장암 환자 32,470명 조사에서는 1990년 최소진단에 합당하는 예는 69명으로 0.2% 정도 밖에 되지 않으며 가계도내의 대장암 환자를 2명으로 기준을 완화하여 적용할 경우 2.2%를 보였다⁶. 핀란드의 J.P. Mecklin도 1985년 전국적인 조사에서 병원기록만을 조사하였을 경우 0.4%에 불과 하다고 보고하였으나²⁰ 린치는 상기 Mecklin의 보고에 대하여 병원기록에 있는 가족력만을 가지고 조사하는 것은 불충분하다고 경고하고 한 지방을 집중적으로 조사할 것을 권유하였다.

한국에서도 유전성 대장암 가족에 대한 등록사업이 요구되어 1991년 6월 한국 유전성 대장암 가족에 대한 등록소가 설립되었으며 1991년 12월 서 등이 유전성 비용종증 1예를 증례보고²³ 한 이래 1985년 부터 1990년 사이에 서울대학병원 일반외과에서 수술을 시행한 대장암 환자 901명을 대상으로 의무기록을 재조사 하였으나 지금까지 유전적 소인에 대하여 무관심하게 가족력에 대해 전혀 기록이 되어있지 않았다²⁴. 따라서 1990년과 1991년 2년간 서울대학병원 일반외과에서 수술을 시행한 대장암 환자중 직접면담 혹은 전화통화가 가능하였던 195명을 대상으로 가족력을 재조사한 결과 유전성 비용종증 대장암 5가족을 발견할 수 있었으며 195명 중 5명이 유전성 비용종증 대장암으로 판명되어 전체 대장암의 약 2.6%를 차지하였고 최소진단기준에는 합당하지 않으나 가족내 1대로 연결되는 2명의 대장암 환자가 있는 가족은 8가족으로 약 4.1%를 차지하였다²⁴.

상기와 같이 유전성 비용종증 대장암의 발생을 조사

와 등록소 개설시 문제점은 우리나라도 외국과 마찬가지로 대장암 발생원인으로 유전적인 요인을 중요하게 여기지 않아 의무기록상 가족력에 대한 자세한 기록이 되지 않아서 의무기록만을 가지고 유전적 비용종증 대장암 가계를 찾는다는 것은 불가능하다고 볼 수 있다. 또 한가지 우리나라의 특수한 사정상 의료체계의 미비로 과거 사망한 사람에 관한 의무기록과 사마원인 기록이 거의없는 상태로 진단이 가족력에만 의존하는 유전성 비용종증 대장암의 발견은 어려움이 있다. 향후 대장암 환자에 대하여 철저한 가족력 조사가 요구되며 수술을 시행한 환자에 대하여도 가족력에 대한 재조사가 필요하다.

가족력에 의존하지 않는 생체표식(biomark) 진단 방법이 연구되고 있으나 아직은 발견되지 않아 진단의 어려움이 있으며 유일한 방법으로 가계도에만 의존하고 있다. 현재까지 생체표식연구로 피부 섬유아세포단층 배양에서의 4배체수(in vitro tetraploidy of dermal fibroblast monolayer cultures) 정도, 결장점막의 3중 티미딘(tritiated thymidine HdThd) 흡수율, 유전자 연쇄현상분석 등이 연구되고 가능성을 시사하고 있으나 뚜렷한 표식으로 사용하기에는 부적합하다^{8, 14}.

유전성 비용종증 대장암은 비유전성 대장암과 다른 자연경과를 보인다. 린치는 유전성 대장암 10가계의 116명 환자를 대상으로 조사한 결과 유전성 비용종증 대장암은 진단시 나이, 대장암의 위치, 동시발생율과 재발생율에서 차이를 보인다고 보고하였다. ① 진단시 나이는 비유전성 대장암은 평균 73세인데 비하여 유전성 비용종증 환자는 평균 45.6세를 보였다. ② 대장암 위치도 비유전성 비장만곡부 결장 근위부에 28.6%, 원위부 63.3%의 발생율을 보이는데 반해 유전성 비용종증 대장암은 비장만곡부 결장 근위부에 69.1% 원위부 23.3%로 보여 대칭적인 분포양상을 보였다. ③ 동시 발생율과 재발생율도 비유전성암은 각각 4.8%, 7.7%인데 반해 유전성 비용종증 대장암에서는 각각 18.15, 24.2%였다^{5, 18}.

핀란드의 Mecklin도 유전성 비용종증 대장암은 진단시 평균나이가 44.4세이고 비장만곡부결장 근위부에 65.4%가 위치하여 재발생율이 23.1%였다고 보고하고 네덜란드의 Vasen도 진단시 평균나이 47세, 비장 만곡부 결장 근위부 발생이 60%라고 보고하였다²⁶.

유전성 대장암과 유전성 유방암의 비교에서 처음 진단시 나이가 유전성 비용종증 대장암은 46세, 유전성 유방암은 49세로 조기발현을 보이고, 비유전성 암군과 암시기는 둘다 차이가 없으나 5년 생존율 비교에서 각각 52%, 67%를 보여 비교군 보다 예후가 좋은 것으로 보고있다(P<0.05).

따라서 유전성 비용종증의 주된 특징은 조기발현한다는 점, 우측 결장발생 빈도가 높다는 점, 재발생율과 동시발생율이 높다는 점, 상염색체 우성 유전형태를 취한다는 점을 들 수 있다. 유전성 비용종증 대장암은 상염색체 우성 유전형태를 취한다는 점을 고려하여 1990년 유전성 비용종증 대장암 국제협력기구에서 진단을 위한 최소기능을 정하였다²⁷⁾. 유전성 비용종증 대장암 가족과 환자를 찾는 목적은 첫째, 암발생 위험도가 높은 가족력에 대한 교육과 정기 검진을 통한 암의 조기발견과 치료 그리고 선종에서 암으로 발전되기 전에 제거하는 예방적 목적이 있으며 둘째, 유전적으로 다른 세대에 전달되어 발현되는 유전자(gene)를 발견하여 암 발생원인을 규명하고 더 나아가 근본적인 치료방법을 알아낼 수 있는 연구의 근간을 제공하는데 있다. 따라서 암의 예방과 조기치료라는 입장에서 유전성 비용종증 대장암 환자 가족에 대한 등록소 설치와 정기검진 프로그램의 실시는 매우 중요하다.

1990년 Burt, Bishop, 린치 등은 WHO에 유전성 비용종증 가족의 정기검진 프로그램을 다음과 같이 제안하였다²⁸⁾. 유전성 비용종증 대장암 가족에 대해 25세부터 매년 대변잠혈검사(free occult test)를 실시하며 2년마다 대장 내시경을 실시한다. 만약 25세 이전에 발생한 대장암 환자가 있는 경우 그 환자의 대장암 진단 나이보다 5년 어린 나이 부터 가족들에 대한 정기검진을 실시한다. 그리고 35세 이후에는 대장암 발생 확률이 높아지므로 대장 내시경을 매년 실시할 것을 권유하고 있다. 정기검진의 타당성에 관하여 네덜란드의 Vasen의 등록소 등록전에 발견된 환자와 등록소 등록후 발견된 환자를 비교하여 유전성 비용종증 대장암 가족의 정기적 검진은 환자의 생존율 향상에 중요함을 강조 하였다²⁶⁾. 유전성 비용종증 대장암은 비유전성 대장암에 비해 재발생율과 동시 발생율이 3배 정도 높아 대장암의 수술시 아전결장절제술을 실시한후에 남아있는 직장에 대하여 2년에 한번씩 직장내시경 검사를 할 것을 권유하고 있다²¹⁾. 린치증후군 II

가계에서 대장암 환자가 발생되었을때 수술은 폐경기 여자에서는 대장암에 대한 수술을 아전결장절제술을 실시하고 예방적 차원에서 자궁절제술과 양측 난소절제술을 시행하는 것을 권유하며 가임기 여자에서는 전자궁적출술과 양측난소 절제술을 시행하지 아니 하였을 때는 1년에 2회 골반검사와 1년에 1번의 자궁내막 조직검사가 추천된다. 유전성 비용종증 대장암 가계로 판명되기 전에 대장암이 발현하여 비유전성 대장암에 준한 수술을 실시한 환자에서는 남아있는 대장 또는 여자 생식기에 대하여 대장 내시경 검사와 산부인과적인 정기검진이 필요하며, 가능하면 아전결장절제술로 전환하는 것이 추천된다¹⁹⁾.

저자들의 증례는 현재의 가계도상 린치증후군 I에 속한다고 볼 수 있으나 아전결장절제술을 시행하지 못하고 우반결장 절제술을 실시한 경우로서 장기간의 지속적인 관찰이 요구된다.

결 론

유전성 비용종증 대장암의 진단은 현재까지 유전성 암 표식이 발견되지 않은 이유로 가계도에만 의존하고 있다. 유전성 비용종증 대장암의 조기진단과 치료라는 입장에서 등록사업과 정기검진 절실히 요구되며 따라서 과거 대장암 수술을 받고 현재 생존해 있는 환자에 대하여 장기간의 관찰, 홍보, 정기검진을 통하여 본저자들은 유전성 대장암 환자의 조기발견과 치료로 암의 2차적 예방효과를 거두고 환자의 생존율과 이환율을 향상시켜 나아가야 할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Bamezai JW, Singh GI, Kharma NN, Sigh S: *Genetics of site specific colon cancer; A family study. Clin Genet 26:129, 1984*
- 2) But RW, Bishop DT, Lych HT, Rozen P, Winawer SJ: *Risk and surveillance of individuals with geritable factors for colorectal cancer. WHO Bulletin OMS 68: 655, 1990*
- 3) Cameron BH, Fitzgerald GV, Cox J: *Hereditary site specific colon cancer in a Canadian kindred. Can Med Assoc J 140: 41, 1989*
- 4) Danes BS: *Occurrence of in vitro tetraploidy in the heritable colon cancer syndromes. Cancer 48: 1596,*

1981

- 5) Fitzgibbons RT, Lynch HT, Stanislav GV, Watson PA, Lanspa SJ, Marcus JN, Smyrk T, Kriegler MD, Lynch JF: *Recognition and treatment of patients with hereditary nonpolyposis colon cancer(Lynch syndrome I and II)*. *Ann Surg* 206: 289, 1987
- 6) Kunitomo K, Terashima Y, Utsunomiya J, Kosaki G, et al: *Fifth International Symposium on Colorectal Cancer. Turin, Italy, 1991, p44*
- 7) Kyosuke Ushio: *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer and tumorigenesis in the human body, "Hereditary Colorectal Cancer" Proceedings of the Fourth International Symposium on Colorectal cancer. Kobe, Japan, p107*
- 8) Lipkin M, Blattner WE, Fraumeni JF, Lynch FT, Deschner E: *Tritiated thymidine labeling distribution as a marker for hereditary predisposition to colon cancer*. *Cancer Research* 43: 1899, 1983
- 9) Lynch HT, Shaw MW, Manson CW, Larsen AL, Krush AJ: *Hereditary factor in cancer Arch Intern Med* 117: 206, 1966
- 10) Lynch HT, Lynch PM, Harris R: *Hereditary proximal colonic cancer*. *Dis Colon Rectum* 20: 661, 1977
- 11) Lynch HT, Albano WA, Recabaren JA, Campbell As, Mailliard JA, Organ CH, Lynch JF, Kimberling WJ: *Natural history of hereditary cancer of the breast and colon cancer* 50: 360, 1982
- 12) Lynch HT, Voorhees GH, Lanspa SJ, McGreevy PS, Lynch JF: *Pancreatic carcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer*. *Br J Cancer* 52: 271, 1985
- 13) Lynch HT, Kimberling W, Albano WA, Lynch JF, Biscone K, Schuelke GS, Sandberg AA, Lipkin M, Deschner EE, Mikol YB, Elston RC, Bailey-Wilson JE, Danes BS: *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer clinical description of resource*. *Cancer* 56: 934, 1985
- 14) Lynch HT, Schuelke GS, Kimberling WJ, Albano WA, Lynch JF, Biscone KA, Lipkin ML, Deschner EE, Mikol YB, Sangerg AA, Elston RC, Bailey-Wilson JE, Danes BS: *Hereditary nonpolyposis colorectal cancer biomarker studies*. *Cancer* 56: 939, 1985
- 15) Lynch HT: *Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma(Lynch syndrome I and II)*. *Gastroenterology* 90: 486, 1986
- 16) Lynch HT, Kriegler NK, Christiansen TA, Smyrk T, Lynch JF, Watson P: *Laryngeal carcinoma in a Lynch syndrome II kindred*. *Cancer* 62: 1007, 1988
- 17) Lynch HT, Ens J, Lynch JF, Watson P: *Tumor variation in three extended Lynch syndrome II kindreds*. *Am J Gastroenterol* 83: 741, 1988
- 18) Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Fitzgibbons RJ, Kriegler M, Lynch JF: *Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer(Lynch syndrome I and II)*. *Dis Colon Rectum* 31: 439, 1988
- 19) Lynch HT, Watson P, Kriegler M, Lynch JF, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Fitzgibbons RJ, Cristofaro G: *(Lynch syndrome I and II)*. *Dis Colon Rectum* 31: 372, 1988
- 20) Mecklin JP, Jarvimen HT, Peltokallio P: *Cancer family syndrome*. *Gastroenterology* 90: 328, 1986
- 21) Mecklin JP: *Frequency of hereditary colorectal carcinoma*. *Gastroenterology* 93: 1021, 1987
- 22) Mecklin JP, Jarvimen HJ: *Tumor spectrum in cancer family syndrome(Hereditary nonpolyposis colorectal cancers)*. *Cancer* 68: 1109, 1991
- 23) 서정민, 박재갑, 김진복: 유전성 비용종증 대장암 1예. *대한대장항문병학회지* 7: 155, 1991
- 24) 서정민, 박재갑, 최국진, 김진복: 유전성 비용종증 대장암의 임상적 고찰. *대한대장항문병학회지* 8: 111, 1992
- 25) Svendsen LB, Bulow S, Mellempgaard A: *Metachronous colorectal cancer in young patients: Expression of the hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome?* *Dis Colon Rectum* 34: 790, 1991
- 26) Vasen HFA, den Hartog Jager FCA, Menko FH, Nagengast FM: *Screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer-a study of twenty two kindreds in the Netherlands*. *Am J Med* 86: 278, 1989
- 27) Vasen HFA, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT: *The International Collaborative Group on Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer(ICG-HNPCC)*. *Dis Colon Rectum* 34: 424, 1991
- 28) Westlake PJ, Bryant HE, Hunchroft SA, Sutherland LR: *Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Southern Alberta, Digestive Diseases and Sciences* 36: 1441, 1991