유전성 암과 유전상담

국립암센터 대장암센터

정 승 용

Hereditary cancer and genetic counseling

Seung-Yong Jeong

National Cancer Center, Korea

Hereditary syndromes cause approximately 5 to 10% of overall cancer cases. Cancer related with genetic syndromes are found elsewhere, including stomach, breast, colorectum, ovary, brain and so on. Because hereditary cancers are due to germline mutations, these patients have unique clinical features distinct from sporadic cancer. Generally these features include (i) early age-of onset of cancer, (ii) frequent association with synchronous or metachronous tumors, (iii) frequent bilateral involvement in paired organs (iv) frequent association with other site tumors or characteristic clinical manifestation specific to each genetic syndrome. Due to these differences, the management strategy for patients with hereditary cancer is quite different from that for sporadic cancer. Additionally, there are important screening and surveillance implications for family members. Genetic counselling is prerequisite to these families for risk assessment by pedigree analysis, and guidance to clinical or genetic testing. The genes responsible for these syndromes has recently identified, as a result, genetic testing has become important determining factor in clinical decisions.

Key Words: Hereditary tumor, Hereditary cancer, Genetic counselling

서 론

1989년부터 암은 우리나라 전체 사망 원인들 중 1위로 부상하면서 국민의 생명을 위협하는 가장 중요한 보건문제 중 하나로 대두되었다[1]. 이에 따라 의학적 차원 뿐 아니라 국가적인 차원에서의 암의 치료 및 정복을 위한 적극적인 노력이 필요한 시점이다. 의학의 역사를 돌이켜 보면 소아마비, 천연두, 페스트, 디프테리아 등 과거 인류를 괴롭히던 대표적인 질환들이 백신 접종 등을 통한 '예방'이라는 개념이 도입되면서 박멸되었다. 그러나 이와 같은 과정에는 그 질환의 정확한 원인 규명이 반드시 먼저 이루어져야 한다. 암에 대한 원인은 여러 역학 연구들을 통해 어느 정도 규명된 바 있다. 즉, 흡연, 음주, 전리 방사선, 화학적 발암물질, 바이러스 등이 암의 원인이 될 수 있음이 밝혀졌다[2]. 그러나 암 자체가 하나의 요인이 아닌 여러 가지 다양한 요인들의 상호작용에 의해 발생하는 질환이기 때문에 현재까지 밝혀진 암의 원인 인자들은 특정 위험인자에 노출된 경우라도 암에 이환될 상대적 위험도가 1.5-3배 정도로 암 발생과의 관련성이 미약하고, 또한 이질적이고 다양한 개인의 생활습관에서 암의 원인이 되는 요인들을 역학적 조사를 통해 규명해 내는 것도 쉽지 않은 일이다. 따라서 현재의 시점에서는 암의 원인을 찾아 암의 발생을 예방하는 방법(암의 1차 예방)보다는 조기검진을 통해 암을 완치시킬 수 있는 초기상태에서 암을 발견

책임저자 : 정승용, 경기도 고양시 일산동구 마두1동 809번지
국립암센터 대장암센터
Tel : 031)920-2480, Fax : 031)920-2002
E-mail : syjeong@ncc.re.kr

하여 치료하는 방법(암의 2차예방)이 가장 효율적인 암 관리 방법으로 권고되고 있다.

아직까지 인과관계가 확인되지 않은 대부분의 암들에 반하여 일부 암에 대해서는 그 발생원인이 확인되었고 이들 암에 대해서는 암 발생의 예측과 예방, 조기진단에 의한 완치가 가능하다. 이에 대표적인 암이 유전성 암이며 유전에 의하여 발생하는 암은 전체 암의 약 5-10% 내외로 알려져 있다.

역사적 배경

유전성 종양에 대한 연구는 1886년경 프랑스 의사였던 Paul Broca가 유방암에 이환된 가계에 대해서 기술하면서부터 시작된다. 이후 여러 의사들이 특정 암들이 가족 구성원들에게 집중적으로 발생하는 가계들을 찾아내면서 유전적 요인에 의한 암 발생의 가능성을 제시한 바 있다. 또한 유전성 종양이 의심되는 가계에서는 가계도를 작성하여 종양에 이환될 가능성이 높은 고위험군에 속하는 가족 구성원들에 대해 정기적인 검진을 시행함으로써 종양이 발생하더라도 조기에 발견하여 치료함으로써 완치시켜 줄 수 있다는 사실이 입증되었다. 아울러 최근 들어 각 유전성 종양의 원인이 되는 유전자들이 속속 규명됨에 따라 유전자 검사를 통한 암 발생 위험도를 측정할 수 있게 됨으로써 과거에는 불가능했던 암 발생 여부의 예측이 가능하게 되었다[3].

유전성 종양 연구의 의의

이러한 관점에서 볼 때 유전성 종양에서는 암에 이환될 수 있는 분명한 원인 인자가 존재하므로 일반적인 암과는 달리 '암의 예방 및 조기 발견에 따른 암의 완치'에 좀더 쉽게 접근할 수 있다. '암과의 전쟁'이 예방이나 조기발견 보다는 진행된 암의 치료에만 너무 치중하여 실패한 것을 고려해 보면 유전성 종양의 가계를 찾아서 적절한 선별검사를 시행하여 암을 예방하거나 조기에 발견하여 치료해 주는 것은 암의 치료율 향상에 크게 기여할 수 있다. 또한 유전성 종양은 이와 같은 임상적인 측면에서 뿐만 아니라 발암과정에 관여하는 기전의 연구에 있어서도 매우 중요한 단서들을 제공하고 있다. 실제로 여러 종류의 종양억제 유전자들이 유전성 종양 연구를 통해 발견되었다는 사실은 유전성 종양의 중요성을 입증하는 것이라 하겠다[4].

유전성 종양의 특징 및 종류

유전성 종양은 현재까지 알려진 바에 의하면 전체 종양의 약 5-10% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있다. 유전성 종양에 포함되는 것으로는 비교적 흔한 종양으로서는 대장암, 유방암, 난소암 등이 있으며 이들 종양의 5-10%가 유전적 소인에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 또 비교적 드문 종양으로는 가족성용종증, 다발성 내분비종양 증후군, 가족성 위암, 가족성이형성모반증후군, 신경섬유종증, 망막모세포종, 폰 히펠 린다우 증후군, 신모세포종 등이 유전성 종양에 포함되어 있으며 전립선암, 백혈병, 뇌종양, 다발성 골연골종 등에서도 유전적 소인이 관여하는 것으로 알려져 있다.

유전성 종양의 일반적인 임상적 특징으로는 다음과 같은 것이 있다.

첫째, 비유전성으로 발생하는 일반 종양에 비해 조기에 발병하고, 둘째, 비유전성으로 발생하는 일반 종양에 비해 동시성(synchronous) 및 이시성(metachronous) 종양이 흔히 발생하고, 쌍을 이루는 장기의 경우 양측성 종양이 흔히 발생하며, 셋째, 특정 유전성 종양 증후군에서 특정 원발성 종양들이 조합을 이루어 나타나며, 넷째, 일부 유전성 종양 증후군에서는 특징적인 임상 증상 및 검사소견(예를 들어 가족성용종증에서 다발성 용종이 발견된다거나 다발성 내분비종양 증후군에서 칼시토닌이 증가되어 있는 등)이 나타나며, 다섯째, 특정 유전성 종양 증후군에서 특징적인 멘델 유전 양상을 나타낸다는 점 등이다.

따라서 모든 암 환자의 진료시 가족력 조사는 필수적으로 시행되어야 하고, 가족력상 암에 이환된 환자의 수가 많으면서 위에서 언급한 특징적인 소견을 보이면 일단 유전성 종양을 의심하여야 한다. 위에서 언급한 임상적 특성들을 토대로 발견된 대표적인 유전성 종양에는 다음과 같은 것들이 있다[4].

1. 가족성용종증

주로 사춘기를 전후하여 대장 전반에 걸쳐 양성 종양인 선종이 100개 이상 발생하는 질환으로서 적절한 시기에 치료하지 않고 방치하면 100%에서 선종이 대장암으로 진행되는 질환이다.

2. 유전성 비용종증 대장암

① 가족 구성원 중 대장암 또는 유전성비용종증대장암관

련암(소장암, 자궁내막암, 신우암, 요관암) 환자가 최소한 3명 이상이며, ② 이 세 명은 특정 한 명에 대해 나머지 2명에 대해 부모, 형제, 또는 자식의 관계로 연결되며, ③ 최소한 연속되는 2세대에 걸쳐 대장암 환자가 있고, ④ 대장암 환자중 최소한 한 명에서 진단시의 연령이 50세 미만인 경우에 해당되는 질환이다.

3. 유전성 유방암

3명 이상의 유방암 환자가 2세대(외가쪽의 경우)나 3세대(친가쪽의 경우)에 걸쳐 있으면서 적어도 2명의 환자가 형제나 직계(부모나 자녀) 관계에 있는 경우, 친족 범위 내에 2명 이상의 유방암이 존재하는 경우에는 가족성 유방암으로 분류하지만, 이 경우에도 조기에 발병하거나 양측 유방에 모두 암이 발생한 경우에는 유전성 유방암을 의심하여야 한다. 유전성 유방암 가계에서는 난소암이 흔히 발생한다.

4. 유전성 난소암

가족 중 2명 이상의 난소암 환자가 있으면서 이들 환자가 직계(형제나 부모, 자녀)의 관계에 있는 경우, 가족 중에 유방암 환자와 난소암 환자가 2대 이상에 걸쳐 함께 있는 경우에도 유전성 암을 의심해야 한다.

5. 유전성 다발성 골연골종

뼈 바깥쪽으로 정상골과 똑같은 구조를 갖는 덩어리들이 다발성으로 발생하는 질환으로 양성 종양이지만 일부에서는 악성화하여 암으로 진행될 수 있다.

6. 신경섬유종증 제1형

다음의 항목 중 두 가지 이상의 조건을 충족하는 경우. ① 어린이의 경우 5 mm 이상, 성인인 경우 16 mm 이상의 갈색 반점을 6개 이상 갖고 있는 경우, ② 임상적, 조직학적으로 확진된 두 개 이상의 신경섬유종을 갖고 있는 경우, ③ 다수의 주근깨 증상이 겨드랑이나 사타구니에 있는 경우, ④ 가관절의 동반 또는 동반 없이 장골이 얇아지거나 척추 후만 등의 특징적 증상이 있을 때, ⑤ 안구의 종양, ⑥ 안검사시 두 개 이상의 홍채모반이 있을 경우, ⑦ 이상의 요건 상 부모, 형제, 자손 등 일차 근친 상에 환자가 있을 경우이다.

7. 유전성 뇌종양(신경섬유종증 제2형)

청각에 관여하는 신경인 청신경의 양쪽 모두에 종양이 발생하거나 부모, 형제, 자녀 중에 청신경에 종양이 발생한 환자가 있거나 신경섬유종, 뇌수막종, 신경교종, 신경초종과 같은 종양이 발생한 환자가 있는 경우이다.

8. 유전성 망막모세포종

어린이의 눈에서 발생하는 악성종양으로 시력의 상실 뿐만 아니라 생명까지 희생당하는 질환이다.

9. 폰히펠 린다우 증후군

중추신경계(소뇌 및 척수)의 혈관모세포종, 망막의 혈관종, 췌장 및 고환의 낭성 병변, 신세포암 및 췌장의 종양, 부신피질의 크롬친화세포종 등을 유발하는 질환이다.

10. 다발성 내분비 종양 증후군 제2형

갑상선의 실질암과 크롬친화세포종으로 구성되는 증후군을 의미하며 부갑상선 기능항진증과 동반된 경우를 다발성 내분비 종양 증후군 2A형, 신경종과 동반되는 경우를 다발성 내분비 종양 증후군 2B형이라고 한다.

11. 리-프로메니 증후군

① 45세 이전에 가족 중 한 명에서 연부조직 육종이 발생하며, ② 부모나 형제에서 역시 45세 이전에 암이 발생하고, ③ 다른 친척(조부모나 부모의 형제) 중에서 45세 이전에 암이 발생한 경우 의심해야 한다. 이 증후군에서는 연부조직 육종 이외에도 유방암, 뇌종양, 백혈병, 부신피질암 등 다양한 종류의 암이 발생할 수 있다.

12. 유전성 위암

① 가족 구성원 중 위암 환자가 최소한 3명 이상이며, ② 이 세명은 특정 한 명에 대해 나머지 2명이 부모, 형제, 또는 자식의 관계로 연결되며, ③ 최소한 연속되는 2 세대에 걸쳐 위암 환자가 있고, ④ 위암 환자 중 최소한 한 명에서 진단시의 연령이 45세 미만인 경우이다. 김 등의 보고5)에 의하면 이러한 기준으로 유전성 위암 가계를 조사한 결과 유전성 위암의 빈도가 후향적 조사에서는 0.3%, 전향적 조사에서는 3.1%로 보고한 바 있다.

13. 연소기 용종증

조직학적으로 증명된 과오종이 있어야 하고, 다음 세 요건 중 하나를 만족시켜야 한다. ① 용종의 개수가 5개 이상, ②

위장관 전체에 용종이 분포되어 있으며, ③ 가족력이 있는 경우. 최근 과오종의 악성화의 잠재성이 입증되었으며, 연소기 용종증의 원인 유전자가 밝혀져 더욱 관심을 끌고 있는 질환이며 적극적인 치료가 필요하다.

유전성 종양의 원인 유전자

특정 유전자의 이상 연구는 암 연구에 있어서 매우 중심적인 위치를 차지해 왔다. 즉 특정 유전자의 이상은 암의 진단 및 예후 판정 뿐 만 아니라 암의 치료에 있어서도 활용되어 왔다. 이와 아울러 최근 들어 유전성 종양의 원인 유전자들이 규명됨에 따라 특정 유전자의 이상 여부는 유전성 종양에 이환된 가계에서 종양에 이환될 가능성 여부를 판정하는데 활용되고 있다.

1971년 Alfred Knudson은 망막모세포종의 연구에서 얻어진 결과를 토대로 'two hit hypothesis (정상세포가 암세로로 변하기 위해서는 두 개의 대립 유전자 각각에 독립적인 돌연변이가 일어나야 한다는 가설)'를 제시하였는데 유전성 종양에서는 두개의 대립 유전자 중 하나에 배선 돌연변이를 가지고 있기 때문에 나머지 유전자에 한번의 돌연변이만 발생하면 암이 발생하므로 두 개의 독립적인 돌연변이가 일어나야 발생하는 일반인의 경우보다 암이 발생할 확률이 높은 것을 설명하였다. 또한 각 유전성 종양마다 독특한 임상적 특징을 가진다는 사실은 각 유전성 종양의 원인 유전자가 서로 다르다는 것을 시사하는 것이라는 이론이 제시되었다. 이러한 사실을 토대로 각 유전성 종양에 이환된 가족을 대상으로 염색체 전위 및 결손 부위 연구, 그리고 원인 유전자의 위치를 찾기 위한 연관 분석 등을 통해서 각 유전성 종양의 원인 유전자의 염색체상의 위치가 확인되었으며 최근의 생명과학분야의 발전에 힘입어 여러 유전자가 규명되었고(Table 1)[6-12] 우리나라 환자들에 대해서도 이러한 유전자들의 돌연변이가 확인되었다[13-28].

이와 같이 유전성 종양의 원인이 되는 유전자들이 밝혀짐에 따라 일부 유전성 종양 증후군에서는 가족 구성원의 유전자 분석을 통해 종양 관련 유전자의 이상 유무를 확인할 수 있고, 아직 발병 연령이 안 된 소아나 청소년에 대한 이환 여부를 증상발현 전에 판별할 수 있게 되어, 정기검진이나 예방적 수술은 유전자의 이상이 있는 가족 구성원에 대해서만 선택적으로 실시하고, 유전자의 이상이 없는 가족 구성원들은 불필요한 종양에 대한 공포로부터 해방될 수 있게 되었다.

Table 1. 유전성 종양과 해당 유전자

질환	유전자 명칭	염색체 위치
망막모세포종	Rb1	13q14
리 프로메니 증후군	p53	17p13
신모세포종	WT1	11p13
가족성 용종증	APC	5q21
신경섬유종증 제 1형	NF1	17q11
신경섬유종증 제 2형	NF2	22q12
폰 히펠 린다우 증후군	VHL	3p25
다발성 내분비종양 증후군 제2A, 2B형	RET	10q11
유전성 비용종증 대장암	hMLH1	3p21
	hMSH2	2p16
	hPMS1	2p31-33
	hPMS2	7p22
	hMSH6	2p16
유전성 유방암/난소암	BRCA1	17q21
	BRCA2	13q12-13
가족성 흑색종	p16	9p21
	CDK4	12p13
유전성 다발성 골 연골증	EXT1	8q24.1
연소기 용종증	DPC4	18q21.1
	BMRR1A	10q21-22
포이츠-예거스 증후군	STK11	19p13.3
유전성 위암	E-Cadherin	16q22.1

유전성종양 등록소

유전성 종양에 이환된 가족들에 대한 정기적인 검진의 1차적인 책임은 그 가족에게 최초로 종양에 이환된 환자를 발견한 담당의사에게 있다. 담당의사는 유전성종양에 이환된 가족들에게 특정 종양의 유전적 성향에 대해 설명하고 정기적인 검진의 필요성에 대해서 교육시킬 의무를 가진다. 그러나 이러한 유전성 종양에 대한 교육 및 가족 구성원들에 대한 정기적인 검진의 시행은 실제로 많은 시간과 노력을 필요로 하기 때문에 담당의사 혼자만으로 감당하기 어려운 경우가 많다. 더욱이 담당의사나 환자가 다른 지역으로 이주하는 경우에는 정기검진의 연속성이 끊어지게 되고 이로 인해 가족 구성원들은 조기발견 및 예방을 위한 혜택을 받지 못하게 되는 결과를 가져오게 된다. 이와 같은 이유 때문에 유전성 종양 환자 및 그 가족 구성원들을 지속적이고 효율적으로 관리하기 위해서는 중앙화된 유전성 종양 등록소의 존재가 필수적이다. 실제로 외국에서는 유전성 종양에 이환된 환자 및 그 가족들이 중앙화된 유전성종양등록소에 의해 효율적으로

관리될 수 있으며 이들에 대한 비밀도 절대적으로 보장될 수 있음이 여러 연구를 통해 밝혀져, 각 유전성 종양에 대한 등록소들이 활발하게 운영되고 있다. 유전성 종양 등록소를 설치하여 운영하는 목적은 다음과 같다.

1) 유전성 종양에 이환된 가족 구성원들에 대한 관리의 향상을 도모한다.

2) 정기적인 검진이 계속될 수 있도록 보장한다.

3) 일반의사들 및 담당의사들에게 유전성 종양에 관련된 진단, 치료 및 검진방법 등에 대한 지식 및 정보를 제공하고, 유전적 상담을 시행하며 필요한 경우 환자를 그 지역의 전문기관에서 치료받을 수 있도록 주선해 준다.

4) 의학적 연구를 위한 자료를 수집한다.

유전성종양등록소에서는 유전성 종양에 이환된 환자 및 그 가족 구성원의 인적사항을 수집하고 가계도를 작성하여 종양에 이환될 가능성이 높은 고위험군에 속하는 사람들을 선별하고, 이들의 검진결과, 진단명, 치료결과 등을 수집하여 보관한다. 이와 같은 자료는 유전성 종양에 이환된 가족들을 돌보는 각 담당의사들에게 제공되어 유전성 종양에 걸릴 위험성이 높은 고 위험군들에 대한 정기적인 검진이 이루어질 수 있도록 한다. 즉 유전성종양등록소의 주된 목적은 유전성종양에 이환되더라도 이를 조기에 발견하고 이에 따른 적절한 치료를 통해 완치될 수 있도록 하는 것이다. 이와 같은 사업을 추진함에 있어서 유전성종양등록소는 환자 및 그 가족과 직접 접촉하지 않고 담당의사를 통하는 것을 원칙으로 하며, 보관하고 있는 모든 자료는 절대적으로 비밀이 보장된다. 단, 담당의사의 요청이 있을 경우에만 직접 환자 및 그 가족 구성원들과 접촉하여 면담을 시행한다. 이 경우 유전성종양등록소의 담당자는 유전성종양에 이환된 가족에게 병에 대한 지식을 제공해 주고 거주지 근처의 특정 의료기관에서 검진을 받을 수 있도록 주선해 준다. 최근에는 유전성 종양의 원인이 되는 여러 유전자들이 발견됨에 따라 일부 유전성 종양에 대해서는 유전자 분석을 통해 이환 여부를 판정할 수 있게 되었다. 따라서 이와 같은 유전자 진단을 시행하는 것이 유전성종양등록소의 새로운 과제로 대두되고 있다.

유전상담

유전성종양에 이환된 환자나 그 가족의 진료를 맡은 임상의사는 반드시 가족력을 조사해야 하고, 이를 바탕으로 가계도(Fig. 1)를 작성한다. 가족력이 있거나 유전성 종양으로 판정되는 가계에 대해서는 가족 구성원들이 가지는 암 발생의 위험성에 대해서 상담하고, 예방 및 조기발견을 위한 지침을 제공해 주어야 한다. 또한 유전자 검사를 통한 증상 발현 전 진단이 도움을 줄 수 있는 가계를 선별하여 적절한 유전자

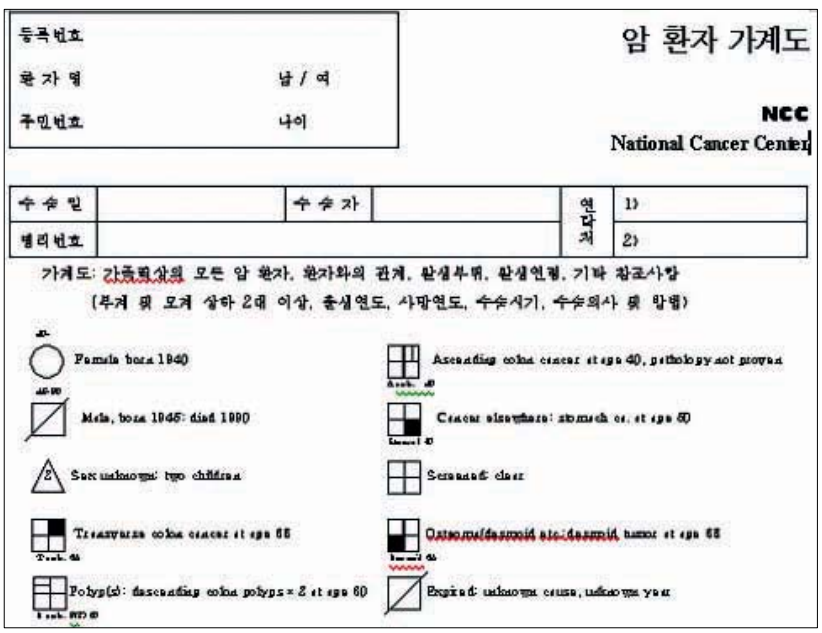

Fig. 1. 암환자 가계도.

검사를 받도록 해야 한다. 이러한 과정에는 반드시 환자 및 그 가족구성원들로부터 동의가 필요하다. 유전자 검사가 시행된 이후, 그 결과에 따른 유전상담 또한 임상의가 시행해야 하는 필수적인 사항이다.

참고문헌

1) 통계청. 사망원인통계연보, 1987-2002.
2) DeVita VT, Hellman S, Rosenber SA. Cancer-Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia:Lippincott Williamas & Wilkins. Co, 2005, 165-213.
3) 박재갑 엮음. 인간과 유전병. 초판, 서울, 동아출판사, 1995.
4) 박재갑, 박찬일, 김노경 편저. 종양학. 초판, 서울, 일조각, 2003.
5) 김수진, 조삼제, 허승철, 양한광, 김우호, 박재갑 등. 한국인에서 유전성 위암의 발생 빈도. 대한암학회지 2000;32:1-6.
6) Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, et al. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. Nature 1987;328:614-6.
7) Bronner CE, Baker SM, Morrison PT, Warren G, Smith LG, Lescoe MK et al. Mutation in the DNA repair gene homologue hMLH1 is associated wtih hereditary non-polyposis colon cancer. Nature 1994;368:258-61.
8) Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Rap MR, Copeland NG, Jenkins NA et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. Cell 1993;75:1027-38.
9) Nicolaides NC, Papadopoulus N, Liu B, Wei Yf, Carter KC, Ruben SM et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. Nature 1994;371:75-80.
10) Howe JR, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Jarvinen HJ, Sistonen P, et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 Gene in Juvenile polyposis. Science 1998;280:1086-8.
11) Howe JR, Bair JL, Sayed MG, Anderson ME, Mitros FA, Petersen GM, et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. Nat Genet 2001;28:184-7.
12) Jenne DE, Reimann H, Nezu J, Friedel W, Loff S, Jeschke R, et al. Peutz-Jeghers syndrome is caused by mutations in a novel serine threonine kinase. Nat Genet 1998;18:38-43.
13) Yu YS, Kim IJ, Ku JL, Park JG. Identification of four novel RB1 germline mutations in Korean retinoblastoma patients. Hum Mutat 2001;18:252.
14) Won YJ, Park KJ, Kwon HJ, Lee JH, Kim JH, Kim YJ, et al. Germline mutations of the APC gene in Korean familial adenomatous polyposis patients. J Hum Genet 1999;44:103-8.
15) Kim IJ, Kang HC, Park JK, Ku JL, Lee JS, Kwon HJ, et al. RET oligonucleotide microarray for the detection of RET mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. Clin Cancer Res 2002;8:457-63.
16) Han H-J, Maruyama M, Baba S, Park JG, Nakamura Y. Genomic structure of human mismatch repair gene hMLH1, and its mutation analysis in patients with hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). Hum Mol Genet 1995;4:237-42.
17) Han HJ, Yuan Y, Ku JL, Oh JW, Won YJ, Kang KJ et al. Germline mutations of hMLH1 and hMSH2 genes in Korean hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Natl Cancer Inst 1996;88:1317-9.
18) 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 1998;41:434-40.
19) Park JG, Vasen HF, Park KJ, et al. 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 1999;42:710-5.
20) Shin KH, Ku JL, Park JG. Germline mutations in a polycytosine repeat of the hMSH6 gene in Korean hereditary nonpolyposis colorectal cancer. J Hum Genet 1999;44:18-21.
21) Shin KH, Shin JH, Kim JH, Park JG. Mutational analysis of promoters of mismatch repair genes hMSH2 and hMLH1 in hereditary nonpolyposis colorectal cancer and early onset colorectal cancer patients: identification of three novel germ-line mutations in promoter of the hMSH2 gene. Cancer Res 2002;62:38-42.
22) Shin YK, Heo SC, Shin JH, Hong SH, Ku JL, Yoo BC, et al. Germline mutationss in MLH1, MSH2 and MSH6 in Korean hereditary non-polyposis colorectal cancer families. Hum Mutat 2004;24:351.
23) Won YJ, Oh JW, Huang XH, Nod DY, Choe KJ, Kang SB et al. Germline mutations of BRCA1 gene in Korean breast and /or ovarian cancer families. J Korean Cancer Asso 1997;29:713-24.
24) Kang HC., Kim IJ, Park JH, Kwon HJ, Won YJ, Heo SC, et al. Germline mutations of BRCA1 and BRCA2 in Korean breast and/or ovarian cancer families. Hum Mutat 2002;20:235.
25) Kim IJ, Ku JL, Yoon KA, Heo SC, Jeong SY, Choi HS et al. Germline mutation of the dpc4 gene in Korean juvenile polyposis. Int J Cancer 2000;86:529-32.
26) Kim IJ, Park JH, Kang HC, Kim KH, Kim JH, Ku JL et al. Identification of a novel BMPR1A germline mutation in a Korean juvenile polyposis patient without SMAD 4

mutation. Clin Genet 2003;63:126-30.
27) Yoon KA, Ku JL, Choi HS, Heo SC, Jeong SY, Park YJ, et al. Germline mutations of the STK11 gene in Korean Peutz-Jeghers syndrome patients. Br J Cancer 2000;82: 1403-6.
28) Yoon KA, Ku JL, Yang HK, Kim WH, Park SY, Park JG. Germline mutations of E-cadherin gene in Korean familial gastric cancer patients. J Hum Genet 1999;44: 177-80.