Medical
POSTGRADUATES
No. 2, Vol. 31, 2003

대장선종-대장암종 경과의 유전자적 해석

Genetic Interpretation of Colorectal Adenoma-Carcinoma Sequence

김 호 근*

대장선종 - 대장암종 경과의 개념

대장암은 인체에 발생한 암중 여러가지 면에서 생물학적으로 중요한 점들이 있는데 이 중에는 대장암이 ① 전세계적으로 호발하는 악성 종양인 점, ② 암발생이 식습관과 밀접한 연관이 있는 점, ③ 전암병변의 존재, ④ 대장암중 일부는 유전되는 점과 ⑤ 인체의 종양중 가장 많은 분자유전학적인 연구결과가 밝혀져 있고 이의 응용이 시도되는 점 등이다. 이상의 중요점들 중에서 대장암의 전암병변 존재는 대장암의 병인이나 이를 예방하고자 하는 이론적 근거는 대장암이 선종에서부터 발생할 것이라는 가정에서 출발한 개념이 대장선종-선암종 경과이다. 이에 대립되는 개념은 대장암은 임상적으로 식별할 수 없는 전암병변으로부터 생긴다는 소위 *de novo* cancer의 개념인데 이를 뒷받침하는 증거로서는 아주 작은 크기의 암에서 주변에 선종성 병변이 없는 경우가 있다는 점 등이다. 그러나 전세계적으로 특히 서구의 경우에서는 선종의 존재가 선암종과 밀접한 관련이 있다는 사실이 역학적, 병리학적으로 보고되고 있어 대장선종-선암종 경과는 대부분의 대장암에 해당되는 중요한 개념이라고 사료된다.

전체 대장암 중에서 선종 형성과 관련되어 발생한 대장암의 비율은 연구자마다 차이가 있으나 서구에서는 대부분이 선종과 관련되어 발생할 것이라고 주장한 반면, 일본의 경우는 정상 점막에서 발생하는 암이 대부분이라는 상반된 주장이다(Muto 등, 1975). 대장암의 발생이 육안적으로 정상으로 보이는 점막에서 유래할 수 있다고 하더라도 대장암이 발생한 사람이나 발생할 가능성이 높은 사람들은 정상으로 보이는 대장 점막도 높은 분열능과 비정상적인 분화를 보이는 특성이 있기 때문에(Risio등, 1991) 생물학적으로 다른 종류의 전암병변을 거쳐 발생한 것으로 여겨진다. 대장암이 선종을 거쳐 발생하는 사실은 대장암보다 선종의 발병연령이 10년 정도 낮은 점, 내시경적이나 병리학적으로 대장암 환자에서 동반된 단독 또는 다수의 선종이 약 1/3에서 발견되고, 절제된 대장암종의 주변에 선종이 자주 동반된다는 사실도 간접적인 증거이다. 이외에 선종과 대장암의 호발부위가 일치하는 점 및 간혹 선종의 중앙부에 침윤성 암이 존재하는 점 등이 간접적인 증거이다. 선종내부의 대장암 발생은 선종의 크기, 이형성의 정도 및 융모형성의 정도가 증가할수록 높아지는 것도 간접적인 증거이다(Muto등, 1975). 이상과 같은 대장선종은 이를 조기에 발견 치료함으로써 궁극적으로 대장암을 예방할 수 있는 중요성이 있으며 실제로 미국에서 대장선종-선암종 경과를 임상적으로 증명한 중요한 연구가 있는데, 미국의 대장용종 연구회의 결과에 따르면 1,418명의 환자를 내시경으로 선종을 제거하고 추적한 결과 대조군에 비하여 대장암의 발생이 76-90% 까지 낮아졌다는 결과가 있어(Winawer 등, 1993) 이러한 대장선종-선암종 경과를 직접적으로 증명한 것이라고 볼 수 있다.

대장선종 - 선암종의 병리

대장 선종은 육안적으로 용종성 선종과 편평선종으로 분류한다. 대부분의 대장선종은 용종성 선종이나 우리나라를 포함한 동양권에서는 편평선종도 비교적 흔하다. 편평선종은 1985년 Muto 등이 돌출성 또는 용종성 성장방식을 취하지 않으면서 장경이 1cm를 넘지 않는 "small flat adenoma"를 보고하였다. 이들은 특징적으로 주위 점막보다 약

* 연세대학교 의과대학 병리학교실

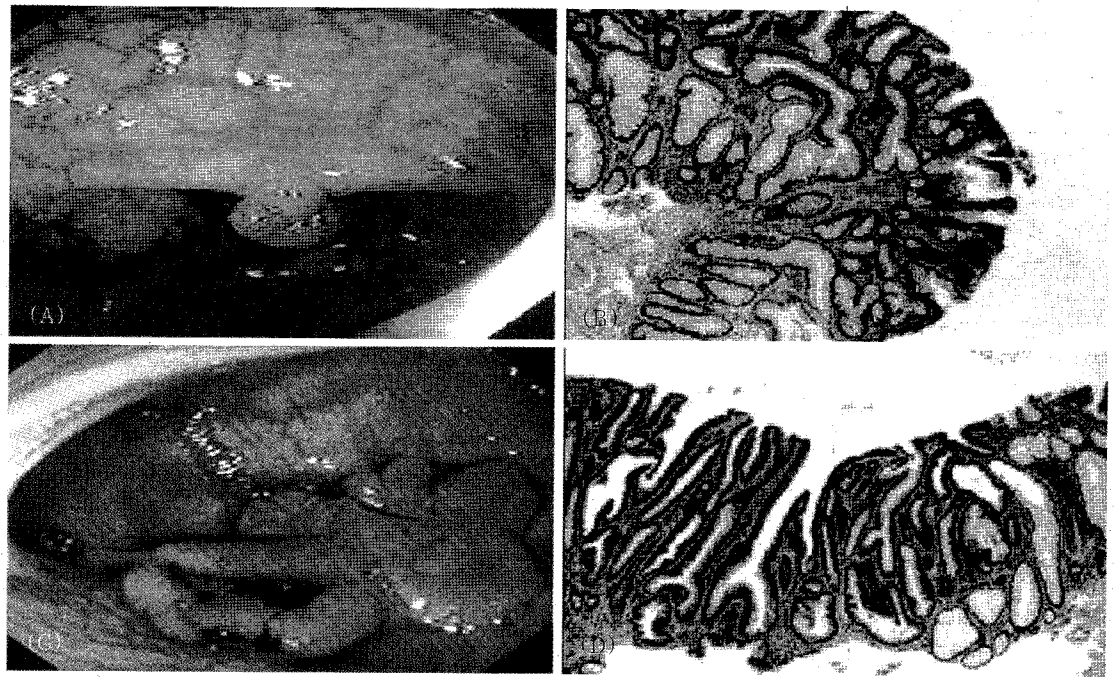

Fig. 1. 용종성 선종과 편평선종의 육안 및 현미경 소견. 내시경적으로 내강으로 돌출한 종괴가 보이며(A), 현미경적으로 내강 부에 존재하는 장선들이 종양성 증식을 하고 있다(B). 편평선종은 내시경적으로 기저부가 넓은데 반해 돌출 부위는 미미한 소견이며(C), 현미경적으로 점막 기저부에서 내강연까지 종양성 증식을 하는 장선들이 관찰된다(D).

간 융기되어 있고 울혈된 점막반을 가지며 중앙에 함몰된 부위도 존재한다. 편평선종의 조직학적 소견은 특징적으로 종양 중앙부위에서는 고유판의 전층에서 종양성 장샘이 관찰되고 정상 장샘은 거의 관찰되지 않는다. 종양의 높이는 고유판 두께의 거의 두배에 이르며 주변 점막보다 종양이 올라가 있다. 고유 근층은 얇고 편평한 소견이다(Fig. 1).

현미경적으로 대장선종은 상피세포로 구성된 종양성 병변으로서 구성 상피세포들이 증식성 병화와 함께 형태학적으로 비정형성 변화를 보이며, 이들은 선암종에서 보이는 형태학적 소견과 유사하거나 전암단계를 시사하는 소견들이다. 대장 선종은 거의 대부분이 육안적으로 구별이 잘 되는 병변이며 현미경적 성장양식에 따라 관상, 융모상, 관-융모상 선종으로 분류하기도 한다. 관상 선종은 구성하는 종양세포들이 고유판을 사이에 두고 균등한 관모양으로 증식하는 모습이며 융모상 선종은 종양세포들이 점막근층에서 내강까지 얇은 손가락 모양을 취하며 수직으로 돌출한 모습을 보이는 경우이다. 실제적으로는 모든 선종이 관상 선종과 융모상 선종이 혼합된 모습을 보이기 때문에 관상이나 융모상의 형태중 어떤 모습이 더 많은가에 따라 분류가 결정된다. WHO의 기준에 따르면 관상이나 융모상의 모습중 어느 한쪽의 비율이 80%를 넘을 때 관상 또는 융모상으로 분류하며 그 외에는 관-융모상 선종으로 분류하기를 권장하고 있다 (Fig. 2).

이외에 일부 병리학자들간에서는 구조적으로는 증식성 용종의 형태를 취하며 구성세포는 일반 선종과 동일한 선종을 톱니양(serrated) 선종이라는 특이한 형태학적 유형으로 분류하였는데(Fig. 3), 최근에는 이들이 독특한 유전적 특성을 보인다는 사실이 알려졌기 때문에 향후 대장선종의 기본적인 형태학적 분류에 포함시키는 것이 타당할 것으로 여겨진다. 대장 선종은 융모상 선종의 비율이 높을수록 세포학적 비정형성의(atypism) 빈도도 높고, 악성 선암종의 빈도가 증가하기 때문에 병리의사에 따라 세포학적 비정형성 등급의 정보를 함께 전달하고 있다.

대장 선암종의 임상 및 병리학적 검사는 종양의 진단, 예후측정 및 수술후 치료를 결정하는데 도움이 되는 자료이다. 대장암의 병리학적 진단은 육안

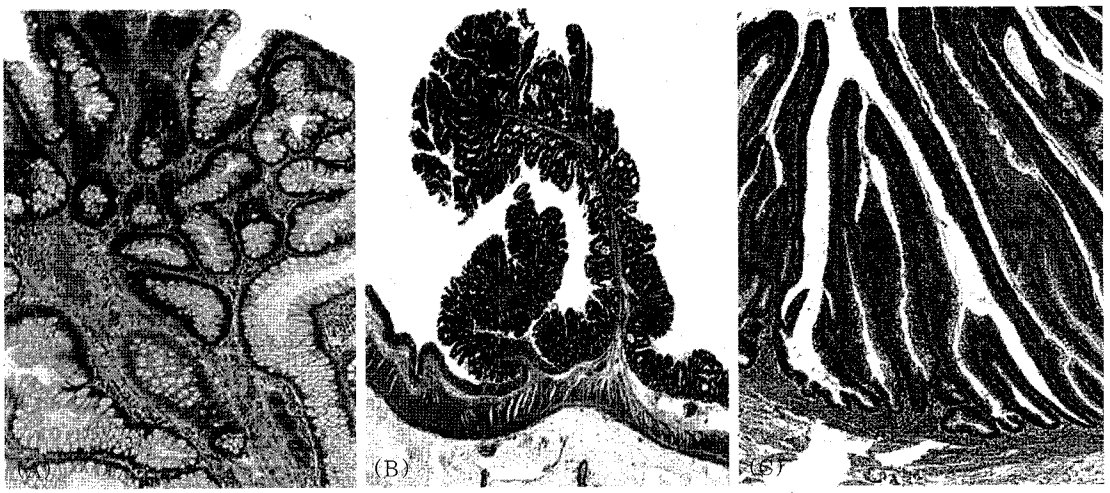

Fig. 2. 대장 선종의 현미경 소견. 관상 선종(A), 관-융모상 선종(B), 융모상 선종(C)

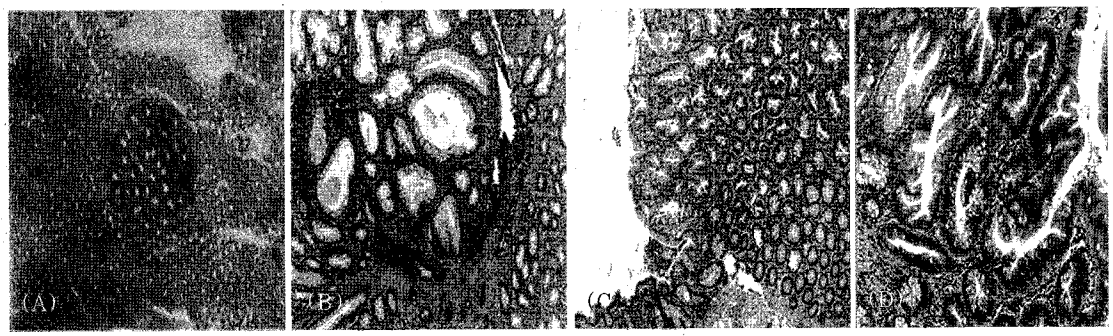

Fig. 3. 변형 장선의 육안 소견(A), 현미경 소견(B). 증식성 용종의 현미경 소견(C) 및 톱니양 선종의 현미경 소견(D)

적 소견과 현미경적 소견으로 구성되는데 대장암은 여러가지의 서로 다른 특성을 가진 병변들이 혼합된 것이고 이는 한사람에서 발생한 대장암에서도 존재하기 때문에 병리학적 특성의 분류에 어려움이 있다. 이러한 문제점에도 불구하고 대장암의 병리검사는 현존하는 검사법 중 가장 정확한 진단법인 동시에 효과적인 예후측정 및 수술후 치료법 결정방법이므로 이에 대한 올바른 이해가 필수적이다.

대장선종-선암종 경과의 유전학적 변화

암발생은 체세포의 유전학적 변화에 기인한다는 사실은 잘 알려져 있다(Fialkow, 1976). 대장암은 인체에서 발생한 종양중 가장 많은 분자 유전학적 연구결과가 밝혀진 종양인데 현재까지 밝혀진 대장암에 관한 분자유전학적 결과를 보면 대장 선종 및 선암종은 크게 3가지 정도의 서로 다르면서 부분적으로 연관있는 유전경과를 거친다는 점과, 대장선종 및 선암종이 어떤 유형의 유전 변화를 거친다 하여도 암발생 과정에 여러개의 유전적 변화가 복합 축적된 결과라는 것이 잘 알려져 있다. 현재까지 알려진 세가지의 유전형은 염색체 불안정형(chromosomal instability, CIN), 현미부수체 불안정형(high microsatellite instability, MSI-H) 및 CpG 섬 메틸화 유형(CpG island methylation phenotype, CIMP)이다.

1. 염색체 불안정형 유형

CIN 종양은 종양억제유전자인 APC/β-catenin의 불활성화로부터 암발생이 시작하여 수많은 종양유발유전자의 활성과 종양억제유전자의 불활성

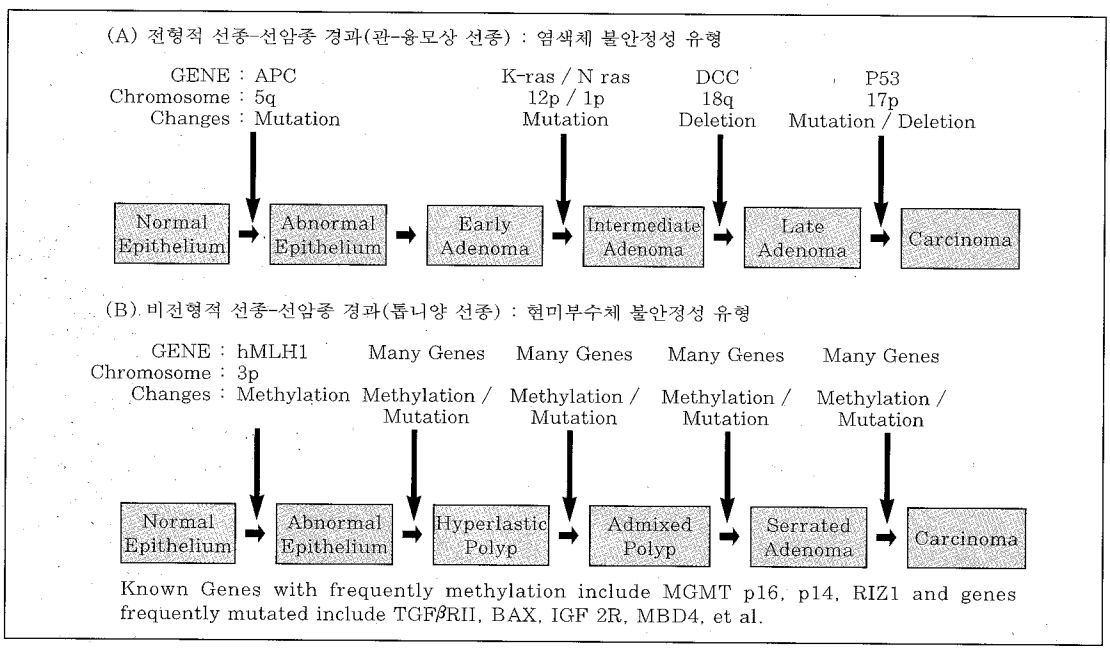

Fig. 4. 대장의 선종-선암종 진행에 따른 분자유전학적 변화를 표시한 모식도

화가 축적되어 대립유전자들의 소실 및 세포유전학적 이상이 증대되고 DNA 양이 비정상이 되는 유형으로서 대장암에서는 특히 염색체 12번에 위치한 K-ras 종양유발유전자의 활성과, 염색체 5번, 17번 및 18번에 위치한 종양억제유전자들의 비활성화가 중요한 유전적 변화로 밝혀졌다(Fearon 및 Vogelstein, 1990). 대장암에서의 5번 염색체 장지와 17번 염색체 단지 및 18번 염색체 장지의 빈번한 소실로부터 각각 p53과 DCC 종양억제 유전자를 발견하게 되었고(Fearon등, 1990; Baker등, 1989), 이들의 비활성화가 상피세포의 암성 변화 유발에 결정적 역할을 한다고는 믿어지나 아직까지 정확한 기전은 밝혀지지 않았다. 이러한 연구결과들을 토대로 인체에 발생한 여러 종류의 선종, 선암종 및 주변 정상 대장 점막을 대상으로 한 분자 유전학적인 분석으로 대장암 발생 과정에 따른 분자유전학적인 체계를 자세히 이해할 수 있게 되었다. 대장선종-선암종에 대한 단계별 유전학적 연구는 매우 드문데 최초의 체계적인 연구는 Law 등(1988)의 연구와 Vogelstein 등(1988)의 연구이다. Law 등은 35예의 선암과 42예의 선종을 사용하여 염색체 5번, 17번, 18번에서 대립유전자의 소실을 검색하였는데 5번 염색체 소실을 전 예중 19%에서, 17번 염색체 소실은 56%에서, 18번 염색체 소실은 52%에서 발견하였다. 이 당시 검사한 예들 중 몇 예는 5번 염색체의 소실이 17번 염색체나 18번 염색체의 소실과 동반되는 사실을 발견하여 17번 염색체의 소실과 18번 염색체의 소실이 대장암 발생의 후기에 일어나는 변화로 결론지었다. 같은 시기에 Vogelstein 등(1988)은 대장선종과 선암종에서의 ras 유전자 돌연변이와 5번, 17번, 18번 염색체의 소실을 단계별로 조사하였다. 이들은 92예의 대장 선암종 외에 80예의 선종을 조사하였으며 선종을 크기 및 선암종 동반여부에 따라 초기의 선종은 1군, 후기의 선종은 2군, 선암종을 동반한 선종은 3군으로 나누어 분석하였다. 이러한 분석으로부터 이들은 병변이 진행할수록 유전적 변화가 축적되어 나타나는 사실을 발견하였는데, 일례로 2개 이상의 유전적 변화가 있는 빈도는 제 1군 선종에서는 9%, 제 2군 선종에서는 24%, 제 3군 선종에서는 43%였으며 선암종에서는 90% 이었다. 따라서 대부분의 대장암은 CIN 유형을 따르며, 대장 선종에서 선암종으로 진행함에 따라 각 병변에 발생하는 유전적 변화가 병변의 진행에 따라 선택적으로 증가하는 시기가 있는 것을 발견하였고, 이로부터 대장암 발생과정에 따른 유전적 변화의 모식도를 고안하였다(Fig. 4).

2. 현미부수체 불안정형 유형

현미부수체 불안정형 유형(MSI-H)의 대장암은 부적합하게 결합된 DNA를 수선하는데 관여하는 유전자들이 하나 또는 여러개가 불활성화되어 부적합하게 결합된 DNA 보수(DNA mismatch repair, MMR)가 제대로 이루어지지 않아 수많은 돌연변이가 발생하는데 반해 염색체 소실이나 DNA 양의 이상은 상대적으로 드문 유형이다. 이러한 MSI-H 대장암은 선천성 비용종성 대장암(hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma, HNPCC) 환자에서 발생한 대부분의 종양에서 발견되었고(Aaltonen 등, 1993), 특발성 대장암 환자의 12-17%에서 발견된다고 보고되었다(Aaltonen 등, 1993; Thibodeau 등, 1993; Kim 등, 1994). 분자유전학적으로 MSI-H 종양은 HNPCC 환자의 경우 DNA MMR 유전자의 돌연변이에 의해서 초래되지만 특발성 암의 경우는 대부분 hMLH1 유전자의 promotor 부위에 있는 CpG 섬의 메틸화에 의한 hMLH1 유전자의 불활성이 원인이다(Kane 등, 1997). 인간에서 DNA MMR에 관여하는 유전자는 1993년에 hMSH2 (Fishel 등, 1993; Leach 등, 1993)와 1994년 hMLH1 (Padatopoulos 등, 1994), hPMS1 및 hPMS2(Nicholaides 등,1994) 등 현재 10여개의 유전자가 관여하는 것으로 알려져 있다. MMR 유전자의 불활성화는 유전체에 많은 돌연변이를 일으킬 뿐만 아니라 세포 고사(apoptosis)도 억제한다(Fishel, 2001). 따라서 MMR 유전자의 장애가 일어나면 세포고사 장애에 의한 암발생의 초기 단계부터 많은 유전자들의 돌연변이에 의한 암진행이 복합적으로 일어날 것으로 추정되고 있다. 그러나 대장선종에서 MSI-H 유형은 드물기 때문에 대장선종-선암종에서 MSI-H 유전경로는 CIN 유전경로에 비하여 매우 적을 것으로 판단된다. 그러나 최근에 MSI-H 가 관여하는 선종은 톱니양 선종(serrated adenoma, 구조적으로는 증식성 용종의 형태를 취하며 구성세포는 일반 선종과 동일한 선종)이라는 병리학적 및 분자생물학적 증거가 다수 제시되고 있다. 이러한 톱니양 선종은 정상으로 보이는 대장 점막에서 관찰되는 변형 장선(aberrant crypt foci, ACF)과 형태학적으로 밀접한 관련이 있고 또한 ACF에서 MSI와 DNA 메틸화가 자주 관찰되기 때문에 ACF에서 이형성이 발생하여 톱니양 선종을 거쳐 MSI-H 대장암으로 진행하는 암발생 기전이 있다고 추정된다. 이러한 가설을 뒷받침하는 증거로는 MSI-H 대장암 주위에는 전형적인 선종은 매우 드문 반면 톱니양 선종이 자주 존재하고 전술한 바와 같이 ACF나 톱니양 선종에서 MSI-H 나 MSI-L이 자주 관찰된다는 점이다(Jass 등, 2002).

3. CpG 섬 메틸화 유형

DNA 메틸화는 후생학적인 변화로서 DNA 구성 cytosine의 메틸화로 인해 5-methylcytosine이 생길 수 있다는 사실은 잘 알려져 있다. 진핵생물에서는 guanosine의 5' 단계 위치에 있는 cytosine이 메틸화되는데(CpG 메틸화), 이러한 CpG 메틸화는 진화에 따라 복잡하게 증가하였다. 메틸화가 일어난 CpG 들은 간혹 밀집되어 "CpG 섬"을 형성하기도 하는데, 이런 구조들이 많은 유전자들의 표현을 조절하는 부위에 형성되어 있기 때문에 유전자 활동의 조절과 CpG 메틸화가 연관이 있다고 밝혀져 있다. 유전체 전 부위에 걸친 비정상적인 메틸화가 대장암 발생에 중요한 역할을 하는 것으로 추정된다. 작은 크기의 선종에서는 전반적으로 메틸화가 적거나 많아지는 변화가 있고, 또한 어떤 특정 부위에는 과메틸화가 일어난 것도 동시에 발견된다(Silverman 등, 1989; Baylin 등, 1991). 대장암의 일부에서 주변 정상 점막보다 CpG 섬에 메틸화가 심하게 일어나는 유형이 있는데 이를 CpG 섬 메틸화 유형(CIMP)으로 분류하고 있다(Toyota 등, 1999). CIMP 대장암은 어떤 유전자가 메틸화가 되어 있는가에 따라 불활성화된 유전자군 들이 달라지게 되며, 이로부터 유전적 특성이나 생물학적 특성이 결정된다고 여겨진다. 일 예로 CIMP 대장암중 hMLH1 유전자의 CpG 섬이 메틸화되면 MSI-H 유형이 되거나 같은 특성을 보이며 반대로 hMLH1 유전자의 CpG 섬은 메틸화가 되어있지 않고 다른 부위만 메틸화가 되었다면 CIN 유형의 대장암이거나 이와 유사한 특성을 보이게 된다. DNA 메틸화의 변화는 작은 크기의 대장 선종에서 뿐 아니라 선암종이 발생한 환자의 정상 대장점막에서도 발견되는 변화이기 때문에 현재까지 밝혀진 대장암 발생과정의 분자유전학적 변화중 가장 초기의 변화로 여겨진다. 대장선종의 일부도 CIMP 인 것으로 보고되었으며 대장암과의 차이는 메틸화된 CpG 섬이 적거나 p16 유전자의 CpG 섬은 대장암에서만 주로 관찰되고 선종에서는 드물다는 점이다. 따라서 CpG 섬의 메틸화의 종류와 진행이 대장선종-선암종의 유전적 진행에 관여하며 진행과정중 특이유전자의 메틸화에 의한 불활성화가 악성 암으로 전환하는

데에 관여할 것으로 여겨진다.

결론 및 향후전망

최근에 발달된 분자생물학적 지식으로 인하여 대장선종-선암종 순서에 관여하는 유전적 변화들이 많이 알려져 있다. 대부분의 선종-선암종은 APC/β-catenin 의 불활성화로부터 선종발생이 시작하여, 수많은 종양유발유전자의 활성과 종양억제유전자의 불활성이 동반되어 악성 암으로 진행하는 전형적인 경과를 취한다. 그러나 소수의 대장선종-선암종에서는 MMR 유전자의 불활성화로 부적합 결합 DNA의 교정장애와 세포고사의 장애가 일어나 선종 발생이 시작되고 이후 수많은 유전자의 메틸화 및 돌연변이에 의한 유전자 불활성이 동반되어 악성 암으로 진행하는 비전형적인 경과를 취하는데, 이때 동반되는 선종은 톱니양 선종이 많으며 최종 발생하는 악성암도 MSI가 동반되는 등 전형적인 대장선종-선암종의 경과와는 차이가 있다. 이러한 결과는 대장암 발생에 관한 기전을 밝혀줌으로써 대장암의 생물학적 특성을 정확히 이해할 수 있게 할뿐 아니라 조기진단 및 예후 판정인자로서의 유용가능성이 있다. 앞으로도 대장암의 유전적 변화에 관한 분야는 빠른 속도로 발전할 것으로 기대되며 이러한 지식을 기존의 대장암에 관한 임상적 병리학적 지식과 종합하여 사용하면 만족할만한 대장암의 해결법이 확립될 것으로 기대된다.

REFERENCES

1. Aaltonen LA, Peltomaki P, Leach FS, Sistonen P, Pylkkanen L, Meckin JP, Jarvinen H, Powell SM, Jen J, Hamilton SR, Petersen GM, Kinzier KW, Vogelstein B, and de la Chapelle A (1993) : Clues to the pathogenesis of familial colorectal cancer. *Science*, **260** : 812-816
2. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Jessup JM, Van Tuimen P, Ledbetter DH, Baker DF, Nakamura Y, White R, Vogelstein B (1989) : Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinoma. *Science*, **244** : 217-221
3. Baylin SB, Makos M, Wu JJ, Yen RWC, Debustros A, Vertino P, Nelin BD (1991) : Abnormal patterns of DNA methylation in human neoplasia - potential consequences for tumor progression. *Cancer Cells*, **3** : 383
4. Fearon ER, Vogelstein B (1990) : A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. *Cell*, **61** : 709-767
5. Fialkow PJ (1976) : Clonal origin of human tumors. *Biochem Biophysics Acta*, **458** : 283-321
6. Finkelstein SD, Sayegh R, Bakker A, Swalsky P (1993) : Determination of tumor aggressiveness in colorectal cancer by K-ras-2 analysis. *Arch Surg*, **128** : 526-532
7. Fishel R (2001) : The selection for mismatch repair defects in hereditary nonpolyposis colorectal cancer : revising the mutation hypothesis. *Cancer Res*, **61** : 7369-7374
8. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS et al. (1993) : The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell*, **75** : 1027-1038
9. Jass JR, Whitehall VLJ, Young J, Leggett BA (2002) : Emerging concepts in colorectal neoplasia. *Gastroenterology*, **123** : 862-876
10. Kane MF, Loda M, Gaida GM, Liprodn J, Mishra R, Goldman H, Jessup JM, Kolodner R (1997) : Methylation of the hM491 promote correlates with lack of expression of hM491 in sporadic colon tumors and mismatch repair - defective human tumor cell lines. *Cancer Res*, **51** : 808-811
11. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR (1994) : Clinical and pathological characteristics of sporadic carcinoma with DNA replication errors in microsatellite sequences. *Am J Pathol*, **145** : 148-156
12. Law DJ, S Olschwang, JP Monpezat, D Lefrancois, D Jagelman, NJ Petrelli, G Thomas, AP Feinberg (1988) : Concerted nonsyntenic allelic loss in human colorectal carcinoma. *Science*, **241** : 961-965
13. Leach FS, Nicolaides NC, Papadopoulos N et al. (1993) : Mutations of a MutS homolog in hereditary non-polyposis colon cancer. *Cell*, **75** : 1215-1235
14. Muto T, Bussey HJR, Morson BC (1975) : The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer*, **36** : 2251-2270
15. Nicholaides NC, Papadopoulos N, Liu B et al. (1994) : Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature*, 371 : 75-80
16. Papadopoulos N, Nicolaides N, Wei YF et al. (1994) :

Mutation of a MutL homolog in hereditary colon cancer. *Science*, **263** : 1625-1629

17. Risio M, Lipkin M, Candelaresi GL, Bertone A, Goverlizza S, Rossini FP (1991) : Correlations between rectal mucosa cell proliferation and the clinical and pathological features of nonfamilial neoplasia of the large intestine. *Cancer Res*, **51** : 1917-1921
18. Silverman AL, Park J-G, Hamilton SR, Gazdar AF, Luk GD, Baylin SB (1989) : Abnormal methylation of the calcitonin gene in human colonic neoplasms. *Cancer Res*, **49** : 3468-3473
19. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D (1993) : Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science*, **260** : 816-819
20. Toyota M, Ahuja N, Ohe-Toyota M, Herman JG, Baylin SB, Issa JPJ (1999) : CpG island methylator phenotype in colorectal cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*, 8681-8686
21. Traboulsi EI, Murphy SF, dela Cruz Z, Maumenee IH, Green WR (1990) : A clinicopathologic study of the eyes in familial adenomatous polyposis with extracolonic manifestations(Gardner syndrome). *Am J Ophthalmol*, **110** : 550-561
22. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AMM, Bos JL (1988) : Genetic alterations during colorectal tumor development. *N Engl J Med*, **319** : 525-532
23. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN et al. (1993) : Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup[see comments]. *N Engl J Med*, **329** : 1977-1981