

한국인의 유전성 비용종증 대장암

한국 유전성 종양 등록소

오재환 · 한혜정 · 구자록 · Yuan Ying

강구정 · 김광연 · 김 성 · 김영진

김정용 · 김진복 · 김진천 · 오남건

윤 충 · 이기형 · 최국진 · 박재갑

= Abstract =

Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer in Korean

Jae Hwan Oh, M.D., Hye Jung Han, M.S., Ja Lok Ku, D.V.M., Yuan Ying, M.D., Koo-Jeung Kang, M.D.

Kwang Yun Kim, M.D., Sung Kim, M.D., Young Jin Kim, M.D., Chung Yong Kim, M.D.

Jin-Pok Kim, M.D., Jin Cheon Kim, M.D., Nam Geun Oh, M.D., Choong Yoon, M.D.

Kee Hyung Lee, M.D., Kuk-Jin Choe, M.D. and Jae-Gahb Park, M.D.

Korean Hereditary Tumor Registry

Hereditary nonpolyposis colon cancer (HNPCC) accounts for about 5% of all colorectal cancer. Mutations in the DNA mismatch repair genes (hMLH1, hMSH2 and PMS families) are responsible to HNPCC. To study the characteristics and optimal treatment modality of Korean HNPCC patients, we analysed the 29 HNPCC families registered in the Korean Hereditary Colorectal Cancer Registry. The control group consisted of 791 colorectal cancer patients treated in Seoul National University Hospital between 1991 and 1994. Twenty-nine HNPCC families included 116 (79 males and 37 females) colorectal cancer patients. Following findings were significantly different from those of control group. ① Their average age at diagnosis was younger (44 years) than that of control group (56 years). ② Thirty-nine percent of colorectal cancer were located proximal to splenic flexure compared to 24% of control group. ③ Fifty percent of cancers located in sigmoid colon or rectum, but in control group 73% of cancers located in those area. In Western series, however, only 23.3% of cancers located in the sigmoid colon or rectum.

Operative and pathologic records were available from 45 HNPCC patients. Forty-four percent of those 45 HNPCC patients had multiple colorectal cancers including polyps. Thirty-eight percent of HNPCC patients had the tumors in both sides of the large bowel. Forty-five patients received 52 operations, but only 13 cases (25%) were total or subtotal colectomy. Endometrial cancer and stomach cancer were the most frequent extracolonic cancers in HNPCC. HNPCC should be suspected in colorectal cancer patients with early age of onset and proximal colon involvement, or multiple colorectal cancers. We confirmed that the extent of the resection for HNPCC patients should be more than subtotal colec-

*본 연구는 '95년도 보건의료기술연구개발사업의 지원에 의하여 이루어진 것임.

tomy. Screening for endometrial and stomach cancer was necessary in families with those cancers. Especially woman with HNPCC should be considered hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy at the time of colectomy.

Key Word: Hereditary nonpolyposis colorectal cancer

서 론

대장암은 우리나라에서 남녀 공히 제 4위의 발생 빈도를 나타내는 암으로 한국인 암 등록사업이 처음 시작된 1980~1982년 사이에 전체 암의 5.8%를 차지하던 것이 1991~1992년 사이에는 전체 암의 7.3%로 점진적인 증가 추세를 보이고 있다.

대장암의 원인으로는 환경적인 요인, 특히 식이 섭취양상이 주로 관여하는 것으로 알려져 있으나 최근 연구결과에 의하면 전체 대장암 환자의 5~15%는 유전적 요인에 의해 발생하는 것으로 밝혀졌다. 이 중 유전성 비용종증 대장암(hereditary non-polyposis colorectal cancer, HNPCC)은 현재까지 알려진 유전성 종양 중 가장 흔한 발생빈도를 보이는 것 중의 하나로 알려져 있으며, 전체 대장암의 5~6%를 차지하여 임상적으로 매우 중요한 위치를 차지하고 있다¹⁾.

유전성 비용종증 대장암은 상염색체 우성으로 유전하며 대장과 자궁내막에 암이 발생할 가능성이 매우 높다. 비유전성 대장암과는 달리 유전성 비용종증 대장암의 경우 조기에 발생하고 우측 대장에 호발하며, 동시성 또는 이시성 대장암 발생 빈도가 높다²⁾. 따라서 유전성 비용종증 대장암 가족의 정기검진은 대장암 및 자궁내막암의 조기발견, 조기치료, 선종단계에서의 예방적 치료라는 점에서 매우 중요시되고 있다. 치료로는 결장전절제술이 권유되고 있으며 예방적 자궁적출술도 고려되고 있다.

1990년도 유전성 비용종증 대장암 국제협력기구가 만들어져 유전성 비용종증 대장암의 최소 진단 기준이 채택되었으며²⁾, 한국에서도 유전성 대장암 가족에 대한 등록사업의 필요성에 따라 1991년 6월 한국 유전성 대장암 등록소가 설립되어 1993년도 박 등에 의해 그 동안 등록된 10가족이 보고된 바 있다³⁾.

최근까지 이 질환의 진단은 정확한 가족력에 의해서만 가능하였으나 1993년과 1994년에 이 질환의 원인

유전자들이 밝혀짐에 따라^{4,5)} 유전자 진단을 통한 증상발현전 조기진단이 가능하게 되어 암의 예방 및 조기 발견에 있어서 획기적인 발전이 이루어질 수 있는 계기가 마련되었다.

저자들은 그 동안 한국 유전성 대장암 등록소에 등록된 29가족의 유전성 비용종증 대장암 환자들의 임상적 특징을 알아보고 이에 따른 적절한 치료에 대해 고찰해 보고자 한다.

대상 및 방법

1991년 6월에 설립된 한국 유전성 대장암 등록소에 1995년 11월까지 등록된 유전성 비용종증 대장암 29 가계를 대상으로 하였으며, 1991년부터 1994년까지 서울대학교 병원에서 대장암으로 치료받은 796명의 환자를 대조군으로 하였다. 유전성 비용종증 대장암의 진단 기준은 1990년 유전성 비용종증 대장암 국제협력기구에서 채택한 최소 진단기준을 적용하였다. 최소 진단기준은 다음과 같다. ① 가족 구성원 중 병리조직 학적으로 증명된 대장암 환자가 최소한 3명 이상이어야 하며, ② 이 3명은 특정 1인에 대해서 나머지 2명이 1대의 관계(부모, 형제, 자식)로 연결되고, ③ 최소한 연속된 2세대에 걸쳐 분포하여야 하며, ④ 대장암 환자 중 최소한 1명에서 대장암 진단 시 나이가 50세 이하여야 하고, ⑤ 이들은 가족성 용종증(familial adenomatous polyposis)환자가 아니어야 한다.

통계학적 방법은 Student t-test, Chi square test, Fisher's exact test를 사용하였으며 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다.

결 과

1991년 6월부터 1995년 11월까지 한국 유전성 대장암 등록소에 등록된 유전성 비용종증 대장암 가계는 서울의대에서 18가계(SNU-H1~SNU-H18), 성분도

- 한국인의 유전성 비용종증 대장암 -

병원 1가계(SBH-H1), 한림의대 1가계(HLU-H1), 경희의대 2가계(KHU-H1~KHU-H2), 고려병원 1가계(KRH-H1), 전남의대 1가계(CNU-H1), 조선의대 1가계(CSU-H1), 부산의대 1가계(PNU-H1), 울산의대 3가계(USU-H1~USU-H3)로 총 29가계 였다(Table 1).

29가계 중 대장암 환자는 남자 79명, 여자 37명으로 116명이었으며 이들의 대장암 진단 당시의 평균 연령은 44세 였다. 병소의 위치를 확인할 수 있었던 79명의 환자에서 98예의 대장암이 발생하였다. 병소의 위치는 맹장 6예(6.1%), 상행결장 17예(17.3%), 간반곡부 5예(5.1%), 횡행결장 6예(6.1%), 비만곡부가 4예(4.1%), 하행결장 11예(11.2%), 에스상결장 14예(14.3%), 직장 35예(35.7%)로 직장이 가장 많았다. 비만곡부를 중심으로 우측과 좌측으로 분류하였을 때 우측이 38예(39%)의 병소, 좌측이 60예(61%)의 병소를 보여 좌측 대장암의 빈도가 우측 대장암에 비해 1.6배가 높았으며 37명에서는 병소의 위치를 확인 할 수 없었다(Table 2).

의무기록의 분석이 가능했던 45명 중 동시성 대장암이 9명(20%), 이시성 대장암이 6명(13%)에서 발생 하였으며, 이 중 1명의 경우 동시성과 이시성 대장암이 모두 동반되어 다발성 대장암은 45명중 14명(31%)에서 발생하였다. 용종을 포함하면 대장에 다발성 종양이 발생한 경우가 20명(44%)이었으며, 대장암 또는 용종이 좌 우 양측 대장에 모두 발생한 경우가 17명(38%)이었다(Table 3).

Table 1. Current status of HNPCC registration

Families	Male	Female	Total
SNU-H1~18	49	25	74
SBH-H1	6	0	6
HLU-H1	5	1	6
KHU-H1~2	5	2	7
KRH-H1	2	1	3
CNU-H1	3	1	4
CSU-H1	2	1	3
PNU-H1	1	3	4
USU-H1~3	6	3	9
Total 29 families	79	37	116

1991년부터 1994년까지 서울대학교 병원에서 수술한 일반 대장암과 비교하여 보면 초진시 평균 연령은 일반 대장암이 56세인데 비해 유전성 비용종증 대장암의 경우 44세로 통계적으로 유의하게 낮았다($P < 0.05$). 우측 대장에 생기는 경우는 유전성 비용종증 대장암에서 39%로 일반 대장암의 24% 보다 높았으며 ($P < 0.05$), 에스상결장 및 직장에 발생하는 경우는 일반 대장암이 73%로 유전성 비용종증 대장암의 50% 보다 높았다($P < 0.05$). 외국의 보고와 비교하면 한국인 유전성 비용종증 대장암의 경우 에스상결장 및 직장에 50%가 발생하여 외국의 경우 23.3% 보다 높았고, 이시성 및 동시성 발생 대장암의 발생 빈도는 외국의 보고와 차이가 없었다⁶⁾(Table 4).

30명의 유전성 비용종증 대장암 환자에서 발생한 41예의 대장암에 대해 병리 기록을 분석할 수 있었다.

Table 2. Number of cancer site (N=98)

Site	No.(%)
Proximal colon	38(39%)
Cecum	6
Ascending	17
Hepatic flexure	5
Transverse	6
Splenic flexure	4
Distal colon	60(61%)
Descending	11
Sigmoid	14
Rectum	35

Table 3. Multiple colorectal tumors in HNPCC patients (N=45)

Types of tumors	No.(%)
Synchronous cancer	9(20)
Metachronous cancer	6(13)
Multiple colorectal primaries including polyps	20(44)
Cancer or polyps involving both sides of large bowel	17(38)

Table 4. Significant different findings between the HNPCC and sporadic colon cancer

	HNPPC(Korea)	Sporadic(SNUH)	HNPPC ^b (USA)	Sporadic ^b (USA)
Age of diagnosis	44 years	56 years	45.6 years	63.0 years
Prox. colon location	39%	24%	69.1%	28.6%
Rectosigmoid location	50%	73%	23.3%	66.3%
Synchronous cancer	20%		18.1%	4.8%
Metachronous cancer	13%		24.2%	7.7%

Prox.: proximal

Sporadic: sporadic colorectal cancer

Table 5. Histopathology of HNPCC (N=41)

Histopathological feature	No.(%)
Well differentiated adenoca.	16(39%)
Moderately differentiated adenoca.	19(46%)
Poorly differentiated adenoca.	4(10%)
Mucinous type adenoca.	2(5%)
adenoca.: adenocarcinoma	

Table 6. Dukes stage

	Korea		Western country ¹⁰	
	HNPPC (n=31)	Sporadic (n=791)	HNPPC (n=140)	Sporadic (n=447)
Dukes A	35.5%	16.5%	16%	13%
Dukes B	29.0%	29.3%	52%	40%
Dukes C	35.5%	54.2%	32%	47%

이들의 병리 조직학적 소견은 고분화 선암 및 중증도 분화를 보이는 선암이 각각 16예(39%) 및 19예(46%)였으며, 분화도가 낮은 선암 및 점액성 선암이 각각 4예(10%) 및 2예(5%)였다(Table 5).

Dukes 병기는 29명의 유전성 비용종증 대장암 환자에서 분석이 가능하였다. 동시성 대장암이 있는 6명의 경우 가장 진행된 암의 Dukes 병기를 따랐으며, 이시성 대장암이 발생한 경우는 2명이 있었는데 각각의 경우에 따른 Dukes 병기를 적용하였다. 따라서 31예 중 Dukes A 병기는 11예(35.5%)였으며, Dukes B 및 C가 각각 9예(29.0%), 11예(35.5%)였다. 1991년부터 1994년까지 서울대학병원에서 수술한 일반 대장암 환자의 Dukes 병기 중 A, B, C가 각각 16.5%, 29.3%, 54.2%로 유전성 비용종증 대장암은 일반 대장암 보다 Dukes A 병기의 대장암의 비율이 높았다($P<0.05$). 또한 Dukes A 병기의 한국인 유전성 비용종증 대장암의 경우 35.5%로 외국의 경우인 16%보다 비율이 높았다(Table 6).

45명의 유전성 비용종증 대장암 환자에게 52례의 수술을 시행하였다. 이 중 우반결장절제술 13예, 좌반

Table 7. Type of operation (N=52)

Type of operation	No.(%)
Segmental resection	39(75%)
Right hemicolectomy	13
Left hemicolectomy	8
Anterior resection	4
Low anterior resection	8
Miles' operation	3
Partial colectomy	3
Total or subtotal colectomy	13(25%)
Total colectomy	7
Subtotal colectomy	6

결장절제술 8예, 전방절제술 4예, 저위전방절제술 8예, 복화음 절제술 3예, 부분결장절제술 3예, 결장전절제술 7예, 결장아전절제술 6예로 유전성 용종증 대장암에 해당한 결장전절제술 또는 대장전절제술은 13예(25%)였다(Table 7).

Table 8. Extracolonic malignancies in 29 HNPCC families

Type of cancer	No.
Endometrial cancer	3
Gastric cancer	3
Hepatoma	2
Pancreatic cancer	2
Skin cancer	1
Leukemia	1

29가족의 유전성 비용종증 대장암 가계에서 발견된 대장암 이외의 암으로는 자궁내막암과 위암이 각각 3예로 가장 많았고, 간암 및 췌장암이 각각 2예, 그리고 피부암 및 백혈병이 각각 1예가 있었다(Table 8). 이 중 자궁내막암의 경우 3예 모두가 유전성 비용종증 대장암 환자본인에서 발견되었다.

고 칠

유전성 비용종증 대장암은 멘델 우성 유전을 하는 질환으로 대장암을 포함한 각종 암에 걸릴 위험성이 증가되는 질환으로 정의될 수 있다. 이 질환은 현재까지 알려진 유전성 종양 중 그 발생빈도가 가장 흔한 것 중 하나로 알려져 있고 비유전성 대장암과 다른 양상을 보여 임상적 관심의 대상이 되고 있다. 우리나라에서는 1991년 6월 한국 유전성 대장암 등록소가 설립되어 유전성 대장암가족에 대한 등록사업이 시작되었다. 그러나 최근까지 유전성 비용종증 대장암에 대한 개념이 널리 보급되지 못하여 기존의 비유전성 대장암과 동일한 방법의 치료가 시행되고 있기도 하다.

HNPPCC의 역사를 살펴보면, 1913년 Warthin이 한 특정가계에서 암 발생율이 높은 것을 발견하고 1895년부터 1913년까지 이 특정 가계를 조사하여 보고하였는데 1971년 Lynch는 이 가계를 'G' 가계라고 명명하고 재조사하여 650명의 혈연관계 가족 중 95건의 암이 발생하였고 주종은 대장암임을 밝혔다¹⁾.

Lynch은 1966년에 'M'과 'N'이라 칭한 가계를 보고하면서 암가족 증후군이란 용어를 처음 사용하였으며²⁾ 1977년 대장암을 주종으로 하는 10개의 암가족

증후군 가계를 보고하면서 유전성 비용종증 대장암이라는 용어를 처음 사용하였다³⁾. 1985년 Lynch는 유전성 비용종증 대장암가계 40예를 보고하면서 Lynch 증후군 I과 II로 분류하였고⁴⁾, 1987년 치료 및 정기 검진 방법을 제시하였다⁵⁾.

1990년에는 유전성 비용종증 대장암 국제협력기구가 창설되어 최소 진단기준이 채택되었으며, 유전성 비용종증 대장암 또는 Lynch 증후군이 정식 명칭으로 채택되었다⁶⁾.

유전성 비용종증 대장암의 발생빈도는 학자들 간의 차이가 있으나, 넓게는 1~10%, 대개 2~5%로 보고하고 있다¹¹⁾. 이 같은 역학적 조사상의 차이는 환자 선별, 가계도 분석의 완전성 여부, 자료 수집 과정 등에 차이가 있기 때문이며 유전자 또는 표식자를 통한 유전검사가 보편화 되기 까지 불완전하게 남아 있을 것이다. 우리나라의 경우 유전성 비용종증 대장암이 전체 대장암에서 차지하는 비율을 서울대학교 병원에서 수술 받은 환자들을 대상으로 조사해 본 결과 1991년부터 1994년까지 전체 대장암의 1.8%(14/796)인 것으로 나타나 외국에 비해 약간 낮았으나 이것은 가족의 병력 및 사인 등이 불분명한 경우가 많기 때문인 것으로 생각된다. 그러나 최근에는 유전성 비용종증 대장암의 발생빈도가 0.7~2.4%로 그리 높지 않았다는 보고도 있다¹²⁾.

유전성 비용종증 대장암의 특징은 비유전성 대장암보다 조기에 발병하며(평균 연령: 44세) 우측 결장에 발생율이 높고(60~70%) 동시성 대장암과 이시성 대장암의 발생율이 높다는 것이다 (25%)¹³⁾. Fitzgibbons등은 동시성 대장암이 18.1%, 이시성 대장암이 24.4%에서 발생한다고 보고하였고⁶⁾, Jass등은 동시성 대장암이 11%, 이시성 대장암이 13%에서 발생하며 이를 합한 다발성 대장암 발생율 20%로 보고하였다¹⁴⁾. 본 연구에서도 한국인 유전성 비용종증 대장암 환자의 평균 연령은 44세로 외국의 경우와 차이가 없었으며, 이는 1991년에서 1994년까지 서울대학병원에서 치료받은 일반 대장암 환자의 평균 연령인 56세보다 낮았다. 우측 결장의 발생율은 39%로 일반 대장암 환자의 24%보다 높았으나 외국의 보고보다 낮았다. 특히 직장 및 에스상결장에서 발생한 경우가 50%로 일반 대장암 환자의 73%보다는 낮았지만 외국의 보고인 23.3%보다는 높았다⁶⁾. 따라서 우리나라의 유전성

비용종증 환자의 경우 애스상결장 및 직장에 대한 검사를 소홀히 해서는 안될 것이다. 이시성 및 동시성 대장암의 발생율도 외국의 보고와 차이가 없었으며, 용종을 포함한 다발성 종양이 45예중 20예(44%)였고 이 중 17예(38%)가 좌 우 양측 대장에 동시에 발생하여 우리 나라의 유전성 비용종증 환자의 경우도 결장 전절제술이 필요할 것으로 생각된다. 특히 직장에 36%가 발생하여 남아 있는 직장에 대해서 정기적인 검사가 필요하나 본 연구에서 이시성 발생을 보인 직장암은 없었다. 아직도 유전성 비용종증 대장암 환자의 25%에게만 결장전절제술 또는 결장아전절제술이 시행되었는데 이는 초기에 유전성 비용종증 대장암에 대한 개념이 널리 인식되어 지지 않았던 때 시행한 부분결제술이거나 수술전 유전성 비용종증 대장암 진단을 간과했던 경우이다. 이 후 점차로 결장전절제술이 시행되어 최근에는 대부분 결장전절제술이 시행되고 있다.

유전성 비용종증 대장암의 병리 조직학적 특징은 점액성암과 분화도가 낮은 암이 많은 것으로 알려졌다. 이 같은 소견은 불량한 예후를 예전하는 소견이 될 수 있으나 유전성 비용종증 대장암의 예후는 일반 대장암에 비해 나쁘지 않은 것으로 알려져 있고, 이에 대한 간접적인 증거로 Kouri 등¹⁵⁾과, Frei¹⁶⁾는 유전성 비용종증 대장암이 일반 대장암에 비해 이파성(diploidy)이 많다고 보고하였다. 또한 침윤 양상, 임파구 침윤이 일반 암과 비슷한 소견을 보여 예후에 또 다른 영향을 줄 것으로 생각된다. 그러나 현재까지 병리 조직학적 소견으로 유전성 비용종증 대장암의 덜 공격적인 면을 설명하기는 어렵다¹⁴⁾. 본 연구에서는 점액성암과 분화도가 낮은 암이 각각 5%, 10%로 외국의 보고 보다 낮았다. 그러나 이 같은 병리 조직학적인 차이가 한국인과 서양인에서 발생한 유전성 비용종증 대장암의 차이를 반영하는 것인지는 아직 불분명하다.

Jass 등의 보고에 의하면 일반 대장암에 비해 Dukes 병기 A와 B형이 C형 보다 많았는데 이는 종상에 대한 경각심 또는 선별검사 때문이라 하였다¹⁴⁾. 본 연구에서도 외국의 보고와 마찬가지로 Dukes C 형의 암이 상대적으로 적었는데, 등록사업 초기에 유전성 비용종증 대장암에 대한 개념이 널리 인식되어 지지 않았던 점을 고려하면, 이 같은 조기발견은 고위험도 가족 구성원에 대한 선별검사의 결과이기 보다는 가족 구성원 가운데 대장암 환자가 있으므로 대장암에

대한 경각심을 가지고 초기에 진단을 받았기 때문이라 생각된다. 아직 이유는 모르지만 외국의 경우 보다 대장암의 분화도가 좋다는 점도 어느 정도 역할을 했을 것이라 추측된다.

유전성 비용종증 대장암은 대장 이외의 장기에 암을 동반한다는 사실이 잘 알려져 있으며 대장 이외의 장기에 암을 동반하지 않는 Lynch 종후군 I과 대장 이외의 장기에 암을 동반하는 Lynch 종후군 II로 분류한다. Lynch 종후군 II에서 흔히 발생하는 암은 빈발하는 순으로 자궁내막암, 위장관암(특히 위암, 소장암, 담도암), 상부 요로암 및 난소암이며 육종과 뇌종양이 일반인 보다 빈발한다¹⁷⁾. 본 연구에서도 대장 이외에 생기는 암으로 자궁내막암과 위암이 각각 3예로 가장 많았다. 자궁내막암의 경우 첫 번째 환자는 유전성 비용종증 대장암임을 모르고 부분 대장절제술을 시행 받은 환자로 수술후 추적조사가 잘 이루어지지 않아 대장수술 17개월 후 진행된 상태의 자궁내막암이 발견된 예이고, 두 번째 환자의 경우는 이미 유전성 비용종증 대장암으로 진단을 받아 대장전절제술을 시행한 후 추적 조사 중 자궁내막 흡입 생검으로 초기 상태의 자궁내막암을 확인하여 자궁적출술이 시행되었던 것이다. 세 번째 환자는 유전성 비용종증 가계 중 일원으로 최초 진단이 자궁내막암 이었으나 대장 검사에서 대장암이 발견 되어 자궁적출술과 동시에 대장전절제술이 시행되었던 경우이다. 현재 본 등록소에 등록된 유전성 비용종증 대장암 가계는 외국에 비해 규모가 작으므로 가계를 확장 시키고 대장 이외의 종양에 대한 조사를 보다 면밀히 하면 더 많은 수의 대장이외의 종양을 발견할 수 있을 것이다.

최근 유전성 비용종증 대장암에 관여하는 유전자들이 밝혀지고 있지만, 유전성 비용종증 대장암의 진단에는 정확한 가족력을 바탕으로 한 가계도가 제일 중요하다. 특히 대장암 진단시 연령이 50세 이하이거나 젊은 나이에 발생하여 재발한 환자에 대해서는 우선 의심해야 한다. 정확한 진단은 이미 언급한 기준에 의해 내리게 된다. 진단 방법에는 대장 내시경 및 대장 조영술이 이용된다. 유전성 비용종증 대장암 가족과 환자를 찾는 목적은 암발생의 위험도가 높은 가계에 대한 교육과 정기 검진을 통한 조기 발견 및 치료, 그리고 선종에서 암으로 진행하기 전에 선종을 제거하는 예방적 목적을 포함하고 있다. 1990년 Burt, Bish-

op, Lynch등은 세계 보건기구에 유전성 대장암 가족의 정기검진 프로그램을 다음과 같이 제안하였다. 유전성 비용종증 가족에 대해 25세부터 매년 대변 짬혈 검사를 시행하며 2년마다 대장 내시경 검사를 실시한다. 만약 25세 이전에 발생한 대장암 환자가 있는 경우 그 환자의 대장암 진단시 나이 보다 5년 어린 나이부터 가족들에 대한 정기 검사를 실시한다. 그리고 35세 이후에는 대장암 발생 확률이 높아지므로 대장 내시경을 매년 실시할 것을 권유하고 있다¹⁶⁾. Lynch 종후군 II에 해당하는 여자 가계 구성원은 정기적 대장 검사 이외에도 자궁검진, 자궁내막 흡입 조직검사 및 자궁과 난소의 초음파 검사를 시행하여야 하며 모든 가계 구성원들은 각 가계 내에 혼히 동반되는 암에 대해 정기적으로 검사를 받아야 한다. Fitzgibbons등은 유전검사 결과 밝혀진 확실한 보인자는 대장암 발생 확률이 매우 높으므로 예방적 결장전절제술을 고려해야 하며 남아 있는 직장에 대해서 1년에 2번씩 내시경 검사를 해야 한다고 하였으며, Lynch종후군 II환자에게는 대장 수술시 예방적 자궁적출술 및 양측 난소적출술을 고려해야 할 것이라 하였다¹⁷⁾. 정기검진에 대한 타당성에 관해서 Vasen은 등록소 등록 전에 발견된 환자와 등록 후에 발견된 환자를 비교하여 유전성 비용종증 가계의 정기적 검진은 환자의 생존율 향상에 중요한 역할을 한다고 보고 하였다¹⁸⁾.

최근 유전성 비용종증 대장암에 관여하는 유전자들이 알려졌다. 1993년 Kolodner등이 2번 염색체의 단완(2p21~22)에서 hMSH2 유전자를 발견하여 염기서열 및 기능을 밝혀내었고¹⁹⁾, 1994년 Vogelstein등은 3번 염색체의 단완에서 hMLH1 유전자를 발견하였으며²⁰⁾ 비슷한 시기에 2번과 7번 염색체에서도 유사한 기능을 가지는 새로운 유전자인 hPMS1, hPMS2가 발견되었다. 이를 유전자들의 공통 특징은 추정한대로 DNA 복제 시에 발생하는 복제실수를 교정하는 기능을 가진 점이고, 이를 유전자의 돌연변이가 유전성 비용종증 대장암을 일으킨다. 이를 유전자의 발견과 복제 실수에 대한 검사법(replication error test)이 알려짐으로 유전학적으로 정의된 진단 기준에 맞지 않더라도 유전성 비용종증 대장암이 의심되는 환자에게 이들 유전자의 생식선 돌연변이(germline mutation)를 검사할 수 있으며, 반대로 유전성 비용종증 대장암이 아니면서 단지 가족 중에 몰려서

발생하는 경우를 감별할 수 있게 되었다. 현재 본 등록소에서는 유전성 비용종증 대장암환자 및 의심되는 환자에게 유전자 검사를 시행하고 있다.

결 롬

한국 유전성 대장암 등록소에는 현재까지 유전성 비용종증 대장암 29 가계에서 116명의 대장암 환자가 등록되었으며 이들의 초진시 평균 연령은 44세로 일반 대장암 환자의 초진시 평균 연령인 56세 보다 낮았고, 우측 대장에 39%가 발생하여 일반 대장암 환자의 24% 보다 높았다. 또한 의무기록의 분석이 가능했던 45명의 환자 중 동시성 혹은 이시성 대장암의 발생률이 31%로 외국의 보고와 차이가 없었다. 따라서 초기에 발생한 좌측 대장암 환자이거나 동시성 또는 이시성 대장암 환자에게는 유전성 비용종증 대장암을 염두에 두어야하며 보다 면밀한 가족력 조사가 필요하다. 최소 진단 기준에는 맞지 않아도 유전성 비용종증 대장암이 강력히 의심될 때는 유전자 검사를 고려할 수 있다. 또한 이를 45명의 환자 중 용종을 포함하여 다발성으로 발생하는 대장종양이 20명(44%)에서 발생하였고, 17명(38%)이 좌 우 양측 대장에서 발생하였으므로 한국인 유전성 비용종증 대장암 가계에서 발생한 대장암 환자의 수술범위도 결장아전절제술 이상이어야 할 것으로 생각된다.

유전성 비용종증 대장암의 병리학적 특징으로는 Dukes A병기 환자가 일반 대장암에서 보다 많았고(35.5%), 점액성암 또는 분화도가 낮은 암이 15%로 외국의 보고 보다 낮았다.

유전성 비용종증 대장암 가계에서 대장 이외에 생기는 암으로 자궁내막암과 위암이 각각 3예로 가장 많았다. 따라서 Lynch 종후군 II에 해당하는 여자 가계 구성원은 정기적 대장검사 이외에도 자궁검진, 자궁내막 흡입 조직검사 및 자궁과 난소의 초음파 검사를 시행하여야 하며 모든 가계 구성원들은 각 가계 내에 혼히 동반되는 대장 이외의 암에 대해 정기적으로 검사를 받아야 한다.

참 고 문 현

1) 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 non-polyposis colorectal cancer. I. Clinical description of resource.* *Cancer* **56:** 4934, 1985
- 2) Vasen HF, Mecklin JP, Meera Khan P and Lynch HT: *The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer.* *Dis Colon Rectum* **34:** 4244, 1991
- 3) Park JG, Seo JM, Han SU, Choe KJ, Kim JP, Jung HC, Song IS, Choi KW, Choi BI, Kim YI, Lee KH, Kim KY, Kang KJ, Kim S: *Treatment of hereditary nonpolyposis colorectal cancer.* *The Korean J Gastroenterol* **25:** 892, 1992
- 4) Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M, Kolodner R: *The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer.* *Cell* **75:** 1027, 1993
- 5) Papadopoulos N, Nicolaides NC, Wei YF, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, Haseltine WA, Fleichmann RD, Fraiser CM, Adams MD, Venter JC, Hamilton SR, Petersen GM, Watson P, Lynch HT, Peltomöki P, Mecklin JP, de la Chapelle A, Kinzler KW and Vogelstein B: *Mutation of a mutL homolog is associated with hereditary colon cancer.* *Science* **263:** 1625, 1994
- 6) 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
- 7) Lynch HT, Lynch, Krush AJ: *Cancer family "G" revisited.* *Cancer* **27:** 1505, 1971
- 8) Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ: *Hereditary factor in cancer.* *Arch Intern Med* **117:** 206, 1966
- 9) Lynch HT, Lynch PM, Harris RE: *Hereditary proximal colon cancer.* *Dis Colon Rectum* **24:** 311, 1981
- 10) Lynch HT, Voorhees GJ, Lanspa SJ, McGreevy PS, Lynch JF: *Pancreatic carcinoma and hereditary nonpolyposis colorectal cancer.* *Br J Cancer* **52:** 217, 1985
- 11) Mecklin JP, Ponz de Leon M: *Epidemiology of HNPCC.* *Anticancer Res* **14:** 1625, 1994
- 12) Mecklin JP, Järvinen HJ, Hakkilaoto A, Hallikas H, Hiltunen KM, Härkönen N, Kellokumpu I, Litinen S, Ovaska J, Tulikoura J, Valcamo E: *Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer.* *Dis Colon Rectum* **38:** 588, 1995
- 13) Vasen HF: *What is hereditary nonpolyposis colorectal cancer(HNPCC).* *Anticancer Res* **14:** 1613, 1994
- 14) Jass JR, Smyrk SM, Stewart SM, Lane MR, Lanspa SJ, Lynch HT: *Pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer.* *Anticancer Res* **14:** 1631, 1994
- 15) Kouri M, Lassonen A, Mecklin JP, Järvinen H, Franssila K, Pyrhonen S: *Diploid predominance in hereditary nonpolyposis colorectal cancer evaluated by flow cytometry.* *Cancer* **65:** 1825, 1990
- 16) Frei JV: *Heredity nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome II). Diploid malignancies with prolonged survival.* *Cancer* **69:** 1108, 1992
- 17) Watson T, Lynch HT: *The tumor spectrum in HNPCC.* *Anticancer Res* **14:** 1635, 1994
- 18) Burt RW, Bishop DT, Lynch HT, Rozen P, Winawer SJ: *Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer.* *Bull World Health Organ* **68:** 655, 1990
- 19) Vasen HF, den Hartog Jager FCA, Menko FH, Nagengast FM: *Screening for hereditary nonpolyposis colorectal cancer-a study of twenty two kindreds in Netherlands.* *Am J Med* **86:** 278, 1989