

비용종성 가족성대장암증후군

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 외과학교실

최병욱 · 정희원 · 박건춘 · 김진천

=Abstract=

Non-Polyposis Familial Colon Cancer Syndrome

Byung Uk Choi, M.D., Hee Won Chung, M.D., Kun Choon Park, M.D. and Jin Cheon Kim, M.D.

Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine and Asan Medical center

To characterize prevalence and clinical characteristics in the familial colon cancer syndrome (FCCS), a prospective screening and review of registration records in 15 families treated during recent 4 years have been analyzed. We divided non-polyposis familial colon cancer syndrome into 4 groups;

- 1) Hereditary non-polyposis colon and rectal cancer (HNPCC)(group A): 4,
- 2) Two colorectal cancers with other organ cancer (group B): 4,
- 3) Two colorectal cancers without other organ cancer (group C): 4,
- 4) One colorectal cancer with multiple other organ cancer (group D): 3.

All groups presented with early onset of disease (mean, 41.5 years-old). Cancers other than colon and rectum were detected in 13 cases. Stomach cancer was the most prevalent one among them. Right colonic cancer was found in 37.5% (A, 44.5%; B, 28.6%; C, 20.0%; D, 66.7%). In respect to surgery performed, right hemicolectomy and subtotal colectomy were carried out in 6 and 2 cases respectively. Their pathologic stages generally shown were late. One synchronous colonic cancers occurred in group A and two metachronous colonic cancer did in group B and C each. About screening on the first degree relatives, we found 2 cases of colorectal adenoma without single case of cancer between 12 and 60 months of follow-up.

In conclusion, general recommendation for screening seemed to be helpful in patients with family history of colorectal cancer. Subtotal colectomy might be considered as a standard surgery in non-polyposis familial colon cancer syndrome.

Key Words: Hereditary non-polyposis colon and rectal cancer, Cancer family syndrome

서 론

대장암의 발생원인은 크게 환경, 식이, 전암성질환 그리고 유전적 소인으로 설명되는데 유전적 위험요인으로는 대장암의 가족력과 대장선종의 병력 및 가계력이 가장 중요하다. 보편적으로 인정되는 세가지 유전

적 요인은 가족성용종증, 유전성비용종성대장암, 가족성산발대장암이다. 우리나라에서도 식이습관 및 환경 변화와 함께 대장암이 최근 증가추세이며, 1991년 7월부터 1992년 6월까지의 보건사회부 암등록조사자료에서 3,743명의 새로운 환자가 보고되어 남녀 공히 암 발생 순위상 4위에 해당한다¹⁾. 이처럼 높은 발생빈도에도 불구하고 등록체계와 역학조사들은 아직 미약해

서 우리나라의 유전성 대장암가계에 대한 조사는 용이하지 않으며, 외국에서도 그 조사의 어려움때문에 International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer(ICG-HNPCC)를 결성하여 연구가 진행되고 있다^{2,3,15,16}.

저자들은 전체 대장암의 5~6%를 차지하는 것으로 알려진 유전성비용종성대장암과 20~25%를 차지하는 것으로 알려진 가족성산발대장암군을 대상으로 그 특징을 파악하여 우리나라에서의 비용종성 가족성대장암 증후군의 실태를 초기분석하고자 하였다.

대상 및 방법

유전성대장암은 유전성비용종성대장암(hereditary non-polyposis colorectal cancer; HNPCC)과 가족성대장용종증(familial adenomatous polyposis; FAP, adenomatous polyposis coli; APC)으로 대별되는데 이중 가족성대장용종증은 병인상 선종-선암의 경과를 갖는 질환으로서 본 연구에서 제외하였으며 본 연구대상으로 유전성비용종성대장암군을 A군, 유전성이 증명되지 아니한 것을 전세보 가족적 소인이 있는 대장암가계중 형제, 부모, 또는 자녀로 이루어지는 1도 가계내에 두명의 대장암 환자 및 한명 이상의 타장기암이 발생한 군을 B군, 두명의 대장암 환자만 발생한 군을 C군, 그리고 한명의 대장암 환자와 함께 타장기암이 2예이상 발생한 군을 D군으로 분류하였다.

1989년 7월부터 1993년 6월말까지 단 4년간 아산재단 서울중앙병원 외과에서 대장암으로 수술받은 448명의 환자에서 전향적 추적조사를 실시하였다.

유전성비용종성대장암 환자군의 경우 가족구성원 전체에 대한 가계도작성 및 대장내시경검사를 포함하는 정기적 선별검사를 실시하였고, 가족력이 있지만 유전성비용종성대장암의 범주에 들지 않는 경우 가계도작성 및 문진을 통한 선별검사를 실시하여 이들 가계군의 각 군별 환자의 수, 타장기암, 대장암의 특징과 병리등에 대한 분석을 통해 산발대장암군과 비교하였다.

결 과

각 군별 가계의 수, 대장암의 수 및 우측대장발생율,

Table 1. Number and distribution of colon and other organ cancers

Group	Family	# of CRC/ # of Pts*	Other cancer	M/F
A	4	16/15	1	2/1
B	4	9/8	4	7/1
C	4	9/8	0	7/1
D	3	3/3	8	2/1
Total	15	37/34	13	18/4

*Number of colon and rectal cancer/number of patients

Table 2. Localization of colon and rectal cancer

Group	Right/Left	Site unknown	Total
A	4/5	7	16
B	2/5	2	9
C	1/4	4	9
D	2/1	0	3
Total	9/15	13	37

타장기암의 수, 시행수술 및 슬후병기를 확인하였다. A군은 4가계로 16예의 대장암환자에서 발생하였고 34.3세의 평균연령을 보였고, B군의 경우 4가계에서 8명의 대장암환자와 2예의 위암, 1예의 자궁경부암, 1예의 췌장두부암을 포함하는 4예의 타장기암이 발생하였으며 평균연령은 47.0세 였다. C군은 이시성암 1예를 포함하여 4가계에서 9예의 대장암의 발생하였고 평균연령은 46.3세 였다. D군은 1예의 대장암환자와 방광암 및 자궁경부암이 각 1예씩 발생한 1가계로 구성되었고, 50.0세의 평균연령을 보였다(Table 1).

대장암의 발생부위별로 A군의 경우 위치확인이 가능했던 9예중 4예에서, B군의 경우 7예중 2예에서, 이외 C, D군의 경우 각각 5예중 1예, 3예중 2예에서 우측대장에 발생하였으며 A군에서 등시성대장암이 1예, B, C군에서 이시성대장암이 각각 1예씩 있었다(Table 2).

타장기암의 수와 분포는 전체에서 위암이 7예로 가장 많았으며 자궁내막암, 난소암등은 1예도 없었다. 특히 A군의 경우 위암 1예 이외에는 타장기암의 발생

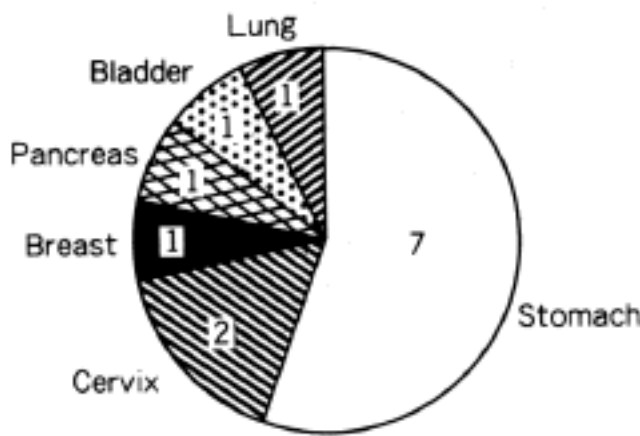


Fig. 1. Carcinoma other than colon and rectum.

Table 3. Dukes' stage in each group

Stage\Group	A	B	C	D	Total
A	—	—	—	—	0
B	2	3	2	1	8
C	3	2	2	1	8
D	2	2	1	0	5
Total	7	7	5	2	21

이 없었다(Fig. 1).

Dukes씨 분류에 의한 각군별 병기는 대상환자군을 통틀어 B병기 8예, C병기 8예, D병기 5예로 대체로 진행병변이 많았으며 특히 A군은 C와 D병기가 7예 중 5예로 많아 병기별 비율이 나머지군에 비해 가장 높았다(Table 3).

시행된 수술별로는 우반결장절제술로 6예로 가장 많았으며 A군과 C군에서 각 1예의 대장아전절제술이 시행되었는데 A군 환자의 경우는 가족력 및 대장내시경으로 동시성대장암이 맹장과 상행 결장에서 술전에 증명된 예였고, C군 환자의 경우는 에스결장암으로 전방절제술후 6개월뒤 우측대장에 이시성암이 발생하여 대장아전절제술을 시행한 경우였다. 이외 A군에서 시행된 골반장기적출술(pelvic exenteration) 1예 이외, 우회술(bypass) 2예, 종양감쇄술(debulking) 1예가 B와 C군에서 각각 행해졌다(Table 4).

한편 선별검사상(12~60개월 추적진료) 1도 가계내에서 가족성비용종성대장암의 A군과 B군에서 각각 1명씩 대장선종이 대장내시경상 발견되어 용종절제를 시행하였다.

Table 4. Surgery performed in colon and rectal cancer

	A	B	C	D	Total
RHC	2	2	0	2	6
LHC	1	0	0	0	1
AR	0	2	1	0	3
LAR	2	0	0	0	2
APR	1	1	1	1	4
SC	1	0	1	0	2
Others	1	2	1	0	4
Total	8	7	4	3	22

*RHC, right hemicolectomy; LHC, left hemicolectomy; AR, anterior resection; LAR, low anterior resection; APR, abdominoperineal resection; SC, subtotal colectomy

고 찰

대장암의 발생에 대한 연구가 최근 10년간 암과 선종조직의 유전자변화를 찾아내는데 초점이 맞추어져 왔고 분자생물학적 기술의 진보에 따라 어떤 특별한 유전자의 미세한 변화와 이러한 변화로부터 기인한 변화된 산물을 밝혀낼 수도 있게 되었다. 특히 이러한 연구노력들은 고위험군에 있어서의 대립 유전자들이 용한 진단의 임상적 적용이 시도되면서 가족성용종증 또는 유전성비용종성대장암 등의 고위험군의 직접병인을 밝혀가고 있다. 그러나 유전성비용종성대장암의 경우 특정 유전자표식자는 현재까지는 밝혀지지 않고 있으며 그 증후군에 대한 식별은 가계분석을 통해서 가능하다. 즉 1도 가계내 3명 이상의 대장암, 대장암 및 여성생기식암, 40세 이전 대장암 발생환자의 가계에 대한 선별이 중요하다¹⁷⁾. 1987년 Fitzgibbons⁸⁾의 보고에서 전체 대장암의 70~80%는 산발적으로 발생하고 10~20%는 가족력이 있으며, 5~6%는 유전성 비용종성대장암, 나머지 1%는 가족성용종증이라고 밝혔다. 특히 비용종성 및 용종성대장암을 포함하는 유전성대장암은 인종간의 차이에 상관없이 일정한 비율로 발생하는 것으로 알려졌다. 한국인의 경우 대장암 빈도가 서구에 비해 낮으며 린치II형증후군, 즉 유전성장기특이성 비용종성대장암의 경우 자궁내막과 난소

Table 5. Comparison of features with suggestive parameters of HNPCC

	Mean age (yr)	Rt.colon ca. (%)	Multiple ca. (%)
A	34.3	44.5	6.0
B	47.0	28.6	11.0
AMC C	46.3	20.0	0.0
D	50.0	66.7	0.0
Sporadic	56.2	37.5	0.0
Lynch ⁽¹⁾	44.6	72.3	34.5
Utsunomiya ⁽⁴⁾	47.7	39.0	26.7
ICG-HNPCC ⁽⁶⁾	45.0	70.0	33.0

이외 위, 소장, 비뇨기계 및 유방, 후두등의 암이 가계내 병발하므로 대장암 발생이 가계내 2명 이상이거나 타장기암 동반예를 유전성대장암에 포함하여 비교분석하였다.

본 연구결과 가족력이 있는 가계와 유전성비용종성 대장암 가계군의 밝혀진 특징들은 A군의 경우 ICG-HNPCC와의 비교에서 그 발생연령이 10세 이상 낮고, 우측대장 발생율이 70%보다 낮은 44.5%를 보였다. B군과 C군의 경우 평균발생연령이 47.0세와 46.3세로 ICG-HNPCC군과 비슷하여 발생연령이 낮은 것이 특징적이거나 우측대장발생 빈도는 산발성대장암과 차이가 없었다. D군의 경우 평균나이는 6세정도 낮았으며 대장암발생 3예중 2예가 우측에 발생하였다 (Table 5).

1993년 ICG-HNPCC의 발표에 의하면 60세이상 환자에서의 대장암 발생율이 15%정도인것으로 보고되었는데 본 연구상 B와 C군에서 각각 2명, 1명을 제외하고 발생이 없었지만 추적조사기간이 4년이었으며 기간중 대상연령평균이 34~50세로 낮아 지속적인 추적이 필요할 것으로 보인다. 유전성비용종성대장암군에서 가계내 구성원에서 대장암에 걸릴 확률은 1도 가계내에서 50%에 이르며, 가족력만 있는 경우라도 일반인의 3배 정도의 위험이 있는 것으로 알려져 있다⁽⁸⁻¹³⁾. 또한 Love와 Morrissey등⁽³⁾은 증상이 없는 유전성비용종성대장암 가계구성원들의 대장내시경 결과 5%의 암발견율을 보고하였고, 가족력이 있는 가계군과 가족력이 없는 가계군과의 비교에서 암 발견율이

0.4%와 0.2%로 두배의 차이를 보인다고 한다. 특히 Baker등⁽⁴⁾에 의한 보고에서 1도 가계내 1명의 대장암 발생 가족력이 있는 경우 대장내시경을 통한 암발견율이 2%, 그리고 선종 발견율이 2.7%로 일반인구군의 선별검사결과에 비해서 현저하게 높음을 보여주고 있다. 그러나 한두명만의 대장암환자가 발생한 가계내에서 그 구성원들에 대한 집중적 선별 검사를 규정할 만한 일정한 이론적 근거는 아직 미흡하다⁽⁵⁾. ICG-HNPCC의 165가계 682명의 추적 조사에서 반수의 연구기관에서 대장내시경만으로 선별검사를 실시해 왔고 1~10년에 걸친 추적연구결과 총 6명, 약 0.1%에서만 이시성암이 발생하였으나 이들 이시성암은 평균 나이 44.1세, 우측 대장 발생율 77.8%, 동시성암 33%로 유전성비용종성대장암의 특징을 모두 가지고 있었으며 대부분 조기에 발견되었다^(7,8). Lynch등⁽⁶⁾에 의한 10년간의 추적조사에서 동시성 또는 이시성암의 발생율의 보고가 18.1%와 24.2%로 높은 것을 본다면 ICG-HNPCC의 결과와는 차이를 보이지만 유전성비용종성대장암 가계에서 처음 대장암이 발견된 환자의 경우 대장아전절제술이상의 수술을 적용함을 원칙으로 할 것을 권하고 있다.

현재까지 알려진 유전성대장암에 대한 선별검사로 유전성비용종성대장암 가계에서는 25세부터, 혹은 가장 연소한 발생자의 진단보다 5년전에 매 2년마다 대장내시경검사를 그리고 대장암의 1도 가계 가족에서 40세부터 매 5년마다 대장내시경이 보편적으로 권장되고 있다^(1,8,16).

저자들은 대장암의 조기발견, 가족성비용종성대장암 가계의 발견을 위해 가계내 2인 이상의 대장암 또는 다발성 암발생병력이 있는 환자들에 대하여 대변잠혈 검사, 에스결장내시경, 또는 대장내시경등의 선별검사를 시행하여 하행결장암을 동반한 환자와 유전성비용종성대장암 1가계내 1예에서 에스결장선종을 1예, B군에서 1예의 상행결장선종을 선별할 수 있었다. 향후 이시성암 발생 및 새로운 환자 혹은 가족성비용종성대장암의 발견을 위해 이들 가계군에 대한 선별검사를 지속하여 암의 조기발견을 높이고 우리나라의 비용종성 가족성대장암증후군에 대한 선별검사의 기준을 확립할 수 있을 것으로 기대한다.

결 론

이른바 비용종성 가족성대장암증후군으로 분류하여 조사를 시행한 결과 밝혀진 각 군의 특징은 공통적으로 발생연령이 낮고, 병기가 진행되어 치료가 힘들었다. 외국보다 자료가 불충분하고 추적이 용이하지 않은 상황에서 이러한 유전적소인이 의심되는 대장암의 조기발견과 치료를 위해서 지금까지 밝혀진 유전성비용종성대장암과 가족성대장암증후군에 대한 인식과 환자 및 가계내 구성원에 대한 지속적 선별검사 그리고 적극적인 치료가 요망된다.

REFERENCES

- 1) 김진천: 대장암의 조기진단. *울산의대학술지* 2: 33-9, 1993
- 2) 서정민, 박재갑, 김진복: 유전성비용종성대장암 1예. *대장항문병학회지* 7: 155-62, 1991
- 3) 서정민, 박재갑, 최국진, 김진복: 유전성비용종성대장암의 임상적 고찰. *대장항문병학회지* 8: 111-9, 1992
- 4) Baker JW, Gathright JB Jr, Timmcke AE, et al: Colonoscopic screening of asymptomatic patients with family history of colon cancer. *Dis Colon Rectum* 33: 926-30, 1990
- 5) Burt RW, Bishop DT, Lynch HT, et al: Risk and surveillance of individuals with heritable factors for colorectal cancer: WHO Collaborating Centre for the prevention of colorectal cancer. *WHO Bull* 68: 655-65, 1990
- 6) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination: *The periodic health examination II: 1989 Update. Can Med Assoc J* 141: 4-11, 1989
- 7) Eckardt VF, Fuchs M, Remmele W, et al: *Follow-up of patients with colonic polyps containing severe atypia and invasive carcinoma: compliance, recurrence and survival. Cancer* 61: 2552-7, 1988
- 8) Fitzgibbons RJ, Lynch HT, Stanislav GV: *Recognition and treatments of patient with HNPCC (Lynch syndromes I and II). Ann Surg* 206: 289-95, 1987
- 9) Love RR, Morrissey JF: *Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. Arch Intern Med* 144: 2209-11, 1984
- 10) Lovett E: *Family studies in cancer of the colon and rectum. Br J Surg* 63: 13-8, 1976
- 11) Lynch HT, Rozen P, Schuelke GS: *Hereditary colon cancer: polyposis and nonpolyposis variants. CA* 35: 95-114, 1985
- 12) Ponz de Lyon M, Antonioli A, Ascari A, et al: *Incidence and familial occurrence of colorectal cancer and polyps in a health-care district of northern Italy. Cancer* 60: 2848-59, 1987
- 13) Rozen P, Fireman Z, Figer A, et al: *Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. Cancer* 60: 248-54, 1987
- 14) Utsunomiya J, Lynch HT: *Hereditary colorectal cancer. Vol 1: 3-16, Springer-Verlag, Tokyo, 1990*
- 15) Vasen HF, Mecklin JP, Watson P, et al: *Surveillance in hereditary non-polyposis colorectal cancer: an international cooperative study of 165 families. Dis Colon Rectum* 36: 1-4, 1993
- 16) Vasen HF, Mecklin JP, Meera KP, Lynch HT: *International collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer(IGC-HNPCC). Dis Colon Rectum* 34: 424-5, 1991
- 17) Vasen HF, Jager CA, Menko FH, et al: *Screening for HNPCC: A study of 22 kindreds in the Netherlands. Am J Med* 86: 278-81, 1989