

대장암과 위암이 동반된 2예를 포함한 HNPCC 4예

고신대학교 의과대학 내과학교실, ¹일반외과학교실

박선자 · 정연순 · 장성훈 · 손호성 · 이병건 · 박무인
안병권¹ · 백승언¹ · 구자영

Four Cases of HNPCC Including Two Cases with Synchronous Stomach Cancer

Seon Ja Park, M.D., Yeon Soon Jung, M.D., Seong Hoon Chang, M.D.
Ho Sung Son, M.D., Byoung Kun Lee, M.D., Moo In Park, M.D.
Byung Kwon Ahn, M.D.¹, Sung Uhn Baek, M.D.¹ and Ja Young Koo, M.D.

Departments of Internal Medicine, ¹General Surgery, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

Hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) is an autosomal dominant disease characterized by early manifestation of colorectal cancer (CRC), occurrence of multiple colorectal tumors and high frequencies of extracolonic malignancies. Evaluation of clinical findings in concert with a well-documented and extended pedigree and genetic studies of colorectal cancer can identify person who are at high risk and who thereby might benefit from targeted early detection and primary prevention programs. Here we report 4 cases of HNPCC including 2 cases with synchronous gastric cancers. (JKSCP 2000;16:339 - 345)

Key Words: HNPCC, Gastric cancer

서 론

약물 치료, 방사선 치료, 수술적 치료 등이 발달함에도 불구하고 지난 수십년간의 대장암 환자의 생존율은 거의 향상되지 않고 있다.¹ 이것은 대장암의 고위험군의 환자를 색출하여 질환의 조기 발견과 예방에 힘쓰는 것이 중요함을 말해 준다. 또한 대장암의 원인 중 유전적 요인^{2,3}이 중요한 원인으로 대두되면서 용종성 대장암과 유전성 비용종성 대장암의 유전자 연구가 대장암의 고위험군의 환자를 색출하여 암을 예방하고 조기 치료하는 데 기여할 것으로 기대될 뿐 아니라, 암 발생의 원인규명에 기여할 것으로

기대되고 있다.

유전성 비용종성 대장암은 멘델 우성 유전을 하는 질환으로서 대장암을 포함한 각종 암에 걸릴 위험성이 증가되는 질환으로 현재까지 알려진 유전성 종양 중 가장 흔한 발생빈도를 보이는 것 중의 하나로 알려져 있으며,^{2,3} 전체 대장암의 1~5%를 차지하고 있다.⁴ 유전성 비용종성 대장암의 진단은 정확한 가족력에 의존하고 있으며, 진단기준은 1990년 유전성 비용종성 대장암 국제협력 기구에서 채택한 최소 진단기준을² 적용하고 있다. 저자들은 1997년 10월 이후부터 1999년 8월까지 본원 소화기내과에서 대장암으로 진단받은 환자 중 입원 당시 가족력을 조사하였으며 이 중 유전성 비용종성 대장암 국제협력기구에서 채택한 최소기준을 적용하여 유전성 비용종성 대장암 4가족을 찾을 수 있었으며 본 4가족을 임상적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

책임저자 : 구자영, 부산시 서구 압남동 34번지
고신대학교 복음병원 소화기내과
(우편번호: 602-702)
(Tel: 051-240-6103, Fax: 051-244-5100)
(E-mail: parksj@ns.kosinmed.or.kr)

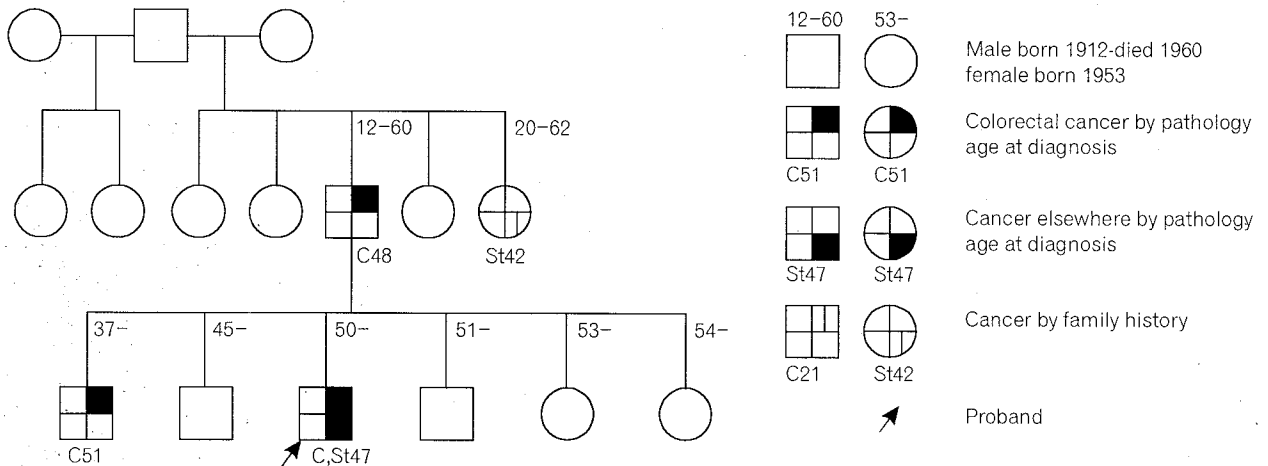


Fig. 1. Pedigree of HNPCC family 1. Cancer site. St = stomach; Br = brain; Ut = uterus; C = colon.

증 례

첫 번째 환자는 41세 남자 환자로 심와부 속쓰림을 주소로 내원하였다. 가족력상 아버지가 39년 전 당시 48세에 대장암 진단을 받았으나, 진단 당시 진행된 대장암으로 3개월 후 사망하였으며, 큰형이 1년 전 51세에 대장암으로 수술 후 생존해 있으며, 고모가 가족의 면담상 37년 전 42세에 진단 당시 진행된 위암으로 사망하였다(Fig. 1). 이학적 검사상 우하복부에 5×5 cm 크기의 종괴가 촉진되었다. 환자의 혈색소는 7.12 g/dl, 종양표식자중 혈청 CEA는 3.5 ng/ml였으며 분변잠혈검사는 양성이었다. 위내시경상 위각부에 IIc형의 조기 위암 병소가 관찰되었고 조직생검상 선암이었다(Fig. 2). 대장내시경상 상행결장 근위부에 폐쇄성의 궤양침윤성병변의 종괴가 관찰되었는데 조직생검상 선암이었고, 우결장곡과 횡행결장에 각각 한 개씩의 용종이 발견되었는데 횡행결장의 용종의 조직생검상 관상선종에서 발생한 선암이 관찰되어 근치적 위전절제술과 아전결장절제술을 시행하였다. 술후 조직검사상 위의 병변은 점막에 국한되어 있었으며 관상형 중분화암이었고, 상행결장종괴는 결장주위 지방조직, 신경, 혈관으로의 침윤을 보였으며 고분화암이었다. 주위 58개의 림프절 중 1개에서 전이 소견을 보였고 발견된 림프절은 level 1에서 발견되었는데 아마 상행결장종괴에 의한 것으로 생각되었다.

두 번째 환자는 47세 여자 환자로 10개월간의 간헐적 심와부, 하복부 통증을 주소로 내원하였다. 가

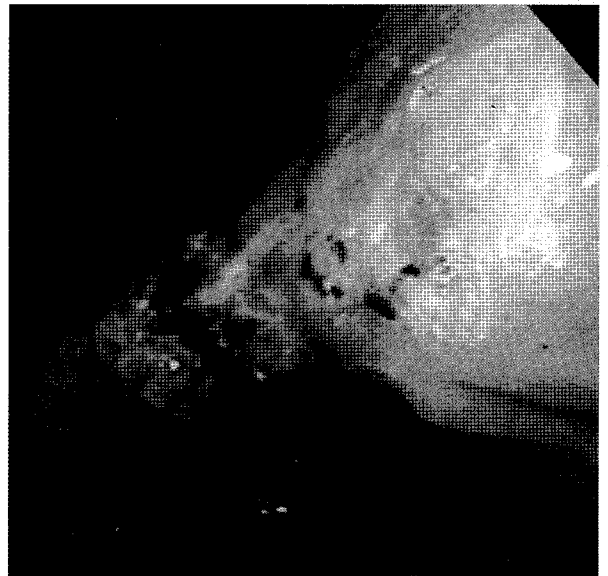


Fig. 2. Gastrofiberscopic finding: EGC IIc at angle.

족력상 어머니가 18년 전 55세에 대장암으로 수술 후 3년 뒤 사망하였으며, 이모가 41세에 대장암으로 수술 후 1년 뒤 사망하였으며, 외삼촌이 군대생활 중 대장암으로 수술을 하였으나 6개월 내 사망하였다고 한다(Fig. 3). 환자의 혈색소는 9.6 g/dl, CEA는 5.4 ng/ml이었으며 분변잠혈검사는 음성이었다. 내시경상 위문부의 소만에 IIc형의 함몰된 미란이 발견되었고 조직생검상 선암이었다. 대장경 검사상 우결장곡에 5×4 cm 크기의 폐쇄성 궤양성병변이 관찰되어 근치적 위아전절제술과 우측 결장절제술을 시행하였다. 술 후 조직검사상 위의 병변은 점막에 국한되어 있

었으며 관상형 증분화암이었고, 대장의 병변은 장막 하층까지 침윤되어 있었으며 관상형 증분화암이었고 주위 림프절 전이소견은 없었다. 이 환자는 술 전 가족력을 환자가 숨기는 바람에 HNPCC로 생각하지 못했던 경우여서 자궁내막 생검 및 자궁적출술을 시행하지 못했고 우측 결장절제술만 시행하였다.

세 번째 환자는 41세 남자 환자로 3개월간의 간헐적 하복부 선통을 주소로 내원하였다. 가족력상 외할머니가 11년 전인 68세에 대장암으로 수술 후 10년 뒤 사망하였으며, 다섯째 이모와 여섯째 외삼촌이 1년 전 대장암으로 수술 후 생존해 있으며, 어머니와

셋째 이모가 자궁암으로 수술 후 생존해 있으며 둘째 이모가 사망 직전 의사로부터 암으로 진단받았다고 하나 직계가족과의 면담에서 정확한 정보를 얻을 수 없었다(Fig. 4). 환자의 혈색소는 13.2 g/dl, CEA는 2.6 ng/ml였으며 분변잠혈검사는 양성이었다. 대장경 검사상 우결장곡 근처의 횡행결장에 4×6 cm 크기로 폐쇄성 궤양성 종괴가 관찰되어 우측결장절제술을 시행하였는데 고분화암이었고 대장병변은 결장 주위 지방조직으로 침윤을 보였으며 주위 림프절 전이소견은 없었다.

네 번째 환자는 47세 남자 환자로 2개월간의 간헐적 심와부 동통을 주소로 내원하였다. 가족력상 큰아버지, 아버지가 대장암으로 수술 후 6년 이내 사망하였으며, 큰아버지의 첫째, 넷째, 다섯째 아들이 대장암으로 술 후 생존해 있으며, 환자의 큰형이 20년 전 33세에 대장암으로 수술 후 8년 뒤 사망하였으며, 여동생의 아들이 99년 18세에 악성뇌종양으로 진단 받고 치료 중이다(Fig. 5). 환자의 혈색소는 14.1 g/dl, CEA는 2.8 ng/ml였으며 분변잠혈검사는 음성이었다. 대장경 검사상 우결장곡 근처의 상행결장에 5.5×6 cm 크기로 용종성 종괴가 발견되어 우측결장절제술을 시행하였는데 고분화암이었고 장막의 침윤을 보였으며 18개 결장주위 림프절 중 2개에서 전이소견을 보였다. 이 환자는 술 후 2년째에 대장경검사상 좌결장곡에 선종이 관찰되어 재수술을 고려하였으나 환자의 거부로 추적관찰 중이다(Fig. 6).

상기 유전성 비용종증 대장암 4가족 중 대장암 환자는 남자 13명, 여자 5명으로 총 18명이었으며, 이 중 8명이 사망하고 10명이 생존해 있다. 대장 외 암

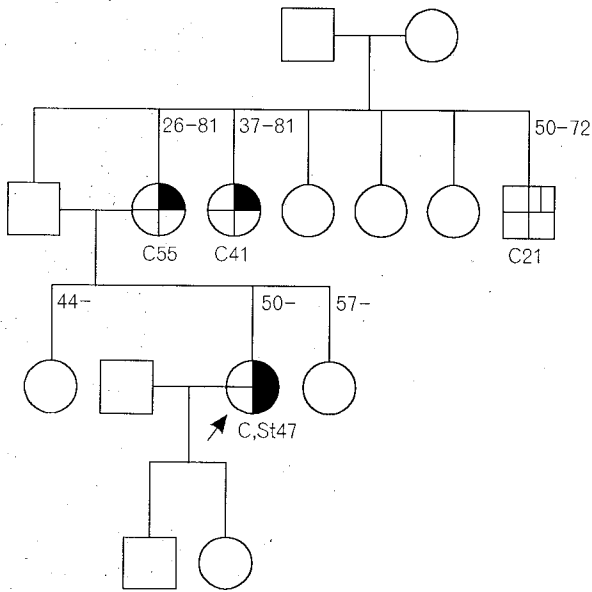


Fig. 3. Pedigree of HNPCC family 2.

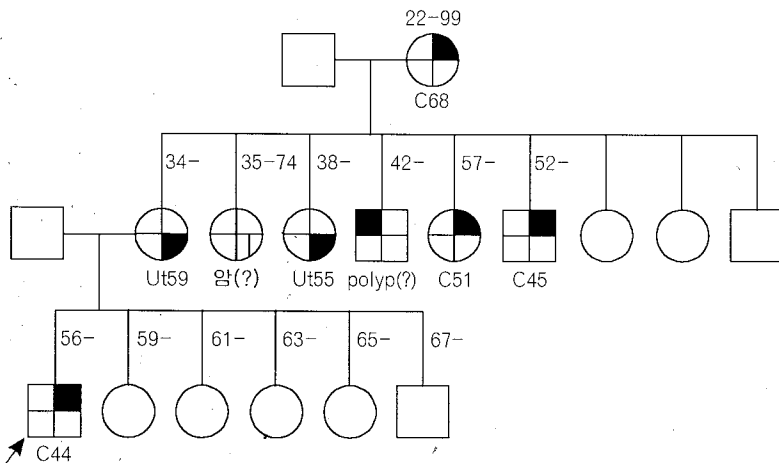


Fig. 4. Pedigree of HNPCC family 3.

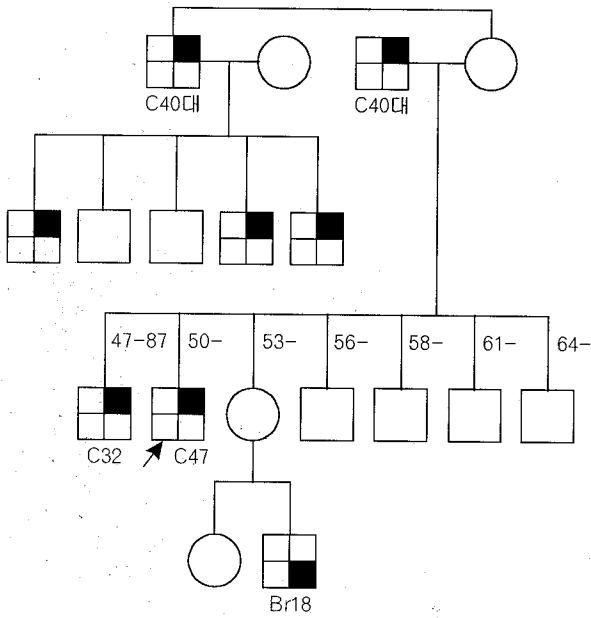


Fig. 5. Pedigree of HNPCC family 4.

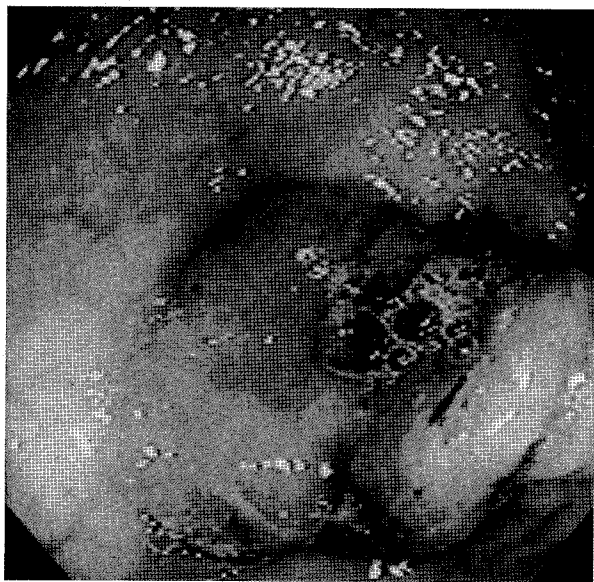


Fig. 6. Colonoscopic findings: Adenoma at splenic flexure.

으로 위암이 3예로 가장 많았으며, 자궁암이 2예, 뇌종양이 1예 있었다. 대장암 진단시 나이는 20대 1명, 30대 1명, 40대 9명, 50대 3명, 60대 1명, 확인되지 못한 경우가 3예 있었다.

고찰

유전성 비용종증 대장암에 대한 역사를 살펴보면,

1913년 Warthin이 대장암과 위암 발생률이 가족 중에 높은 것을 발견하였고 1971년 린치는 이 가계를 조사하여 Family G라 명명하고 재조사하여 650명의 혈연관계 가족 중 95건의 암이 발생하였고 주종은 대장암임을 밝혔다.⁵ 1966년 린치가 암 가족 증후군 (Cancer Family Syndrome)을⁶ 발표한 후 1977년 대장암을 주종으로 하는 10개의 암 가족 증후군을 보고하면서 유전성 비용종증 대장암이라는 용어를 처음으로 사용하였다.⁷ 이후 20년간 유전적 경향을 가진 가계를 정기적으로 추적 조사하여 11가계를 보고하면서 1984년 유전성 비용종증 대장암을 린치 증후군 I과 II로 분류하였다.⁸ 린치 증후군 I (Hereditary Site-Specific Colon Cancer)은 우성 유전 형태를 취하며 비유전성 대장암과 비교하여 우측결장 발생률이 높고, 조기에 발병하며, 동시 발생률과 재발생률이 높은 경향을 보이는 경우를 말하며 린치 증후군 II (Cancer Family Syndrome)는 I의 특징과 함께 다른 장기의 암을 가족 구성원이 동반한 경우라고 정의하였다. 이후 전 세계적으로 암 가족에 대한 관심이 높아지면서 1990년 유전성 비용종증 대장암 국제 협력기구를 만들어 유전성 비용종증 대장암의 최소 진단기준(Amsterdam Criteria, Classic ICG-HNPCC Criteria)을² 채택하였다. 진단기준은 ① 가족 구성원 중 병리 조직학적으로 증명된 대장암 환자가 최소한 3명 이상 있어야 하며 이 3명은 특정 1인에 대하여 나머지 2명이 직계의 관계로 연결되어야 하며, ② 최소한 연속된 2세대에 걸쳐 분포하여야 하며, ③ 대장암 환자 중 최소한 1명에서 대장암 진단시 나이가 50세 이하여야 한다고 정의하였다. 그러나 유전성 비용종증 대장암의 일부분인 대장의외 암이 유전성 비용종증 대장암의 진단기준에서 제외되고, 임상적 진단에만 의존함으로써, 실제 유전성 비용종증 대장암에 속하는 환자들이 유전상담이나 유전자 검사, 정기 검진에서 제외되는 등의 문제를 해결하기 위해 1997년, 1998년 유전성 비용종증 대장암 국제 협력기구의 9차, 10차 회의에서 새로운 진단기준이 채택되었다.⁹ 이 진단기준에는 가족 구성원 중 병리 조직학적으로 증명된 유전성 비용종증 대장암과 연관된 암종(대장암, 자궁내막암, 소장암, 비뇨기계암 포함)의 환자가 최소한 3명 이상이어야 하는 기준이 기존의 진단기준과 다른 점이다.

유전성 비용종증 대장암은 비교적 젊은 나이(평균 45세 미만)에 발생하며,^{5,8} 대장암 그리고 또는 자궁내막암이 가계내에 밀집되어 있으며 그외 위암, 난소

암, 비뇨기계암, 뇌암, 소장암, 담도계암, 피부암 등과 연관이 있다.¹⁰⁻¹²

본 보고의 4가족 고찰에서도 대장 외 암으로 위암이 3예로 가장 많았으며, 자궁암이 2예, 뇌종양이 1예 있었다. 3예의 위암 중 2예는 대장암의 진단 시 같이 병발한 예로 2예 모두 점막에 국한된 조기위암이었다. 최근에는 우리 나라를 비롯한 일본 등에서는 위암의 병발이 비교적 많은 것으로 보고하고 있어 이 가계 내에서는 반드시 정기적 점진에 위내시경이 포함되어야 할 것으로 생각되었다. 1996년 오 등이 한국인의 유전성 비용종증 대장암 29가계를 조사하여 보고한 바에 따르면 3예에서 위암이 발생하였는데 이들은 위암과 대장암이 동시에 발생한 경우는 아닌 것으로 보여 본 논문에서처럼 위암이 동시에 발생한 경우는 없었으며, 또한 1993년 Watson 등¹²이 23가계를 조사하여 보고한 바에 따르면 17예에서 위암이 발생하였는데 이들도 위암과 대장암이 동시에 발생한 예는 아닌 것으로 보여 위암과 대장암이 동시에 발생한 예는 보고된 바가 없었던 것으로 생각된다. 본 보고의 4가계 고찰 중 2예가 위암과 대장암이 동시에 발생하였음을 볼 때 대장암발견 당시 술 전 반드시 위내시경을 시행하여 위암의 존재여부를 확인해야 할 것으로 생각된다.

대장암은 주로 근위부 결장에서 발생하며, 비교적 예후가 좋은 것으로 알려져 있고 동시성 및 이시성 대장암을 잘 동반하며(약 35%), 조직검사상 점액암 중, 고분화암종이 산발적으로 발생하는 대장암보다 높은 비율을 보인다.¹³⁻¹⁵ 이때 발생하는 선종은 비교적 젊은 연령에서 발생하며 그 수는 1~4개로 소수이며, 용모상의 성장양상을 가진 선종이 많다. 또한 많은 수에서 고분화이형성증을 보인다고 한다. Adenoma-to-Carcinoma로의 진행이 빠르나 원격성 전이율이 낮다.¹⁴⁻¹⁶

본 보고의 4가족 고찰에서 대장암은 남자가 13명, 여자가 5명이었고 이중 8명이 사망하고 10명이 생존해 있는데 대장암이 발생한 전 환자에서의 정확한 위치를 알기 어려웠지만 index case 4예는 모두 근위부 결장에서 발생하였으며, 2예에서 선종이 동반되었고 1예에서는 선종에서 발생한 선암이 발견되어 동시성 대장암의 환자였다.

유전성 비용종증 대장암은 유전성 종양 중 가장 흔한 발생빈도를 보이는 것 중 하나로 우성유전 형태를 취한다. 최근 유전성 비용종증 대장암에 관여하는 유전자들이 알려짐으로²³ 이 질환에 대한 분자 생

물학적, 유전학적 연구가 진행되고 있다. 1993년 대장암과 유전성 비용종증 대장암에서 microsatellite instability (MSI)가¹⁸ 발견되면서 암발생학과 암의 고위험군의 환자를 관리하는데 새로운 장이 열렸다. 이후 1993년 Kolodner 등¹⁹이 2번 염색체의 단완에서 hMSH2 유전자를 발견하였고 94년 Vogelstein 등²⁰이 3번 염색체의 단완에서 hMLH1 유전자를 발견하였다. 비슷한 시기에 2번과 7번 염색체에서도 유사한 기능을 가지는 새로운 유전자인 hPMS1, hPMS2가²¹ 발견되었다. 최근 hMSH6 유전자가 발견되어²² 이들 복제 실수를 교정하는 유전자의 돌연변이가 유전성 비용종증 대장암을 일으킴이 알려졌다.

1991년 Amsterdam Criteria가 채택되어 대장암이 밀집되어 나타나는 가계를 선정하여 유전성 비용종증 대장암 가족을 발견하게 되었고 1995년에는 Early Detection Branch of the National Cancer Institute에서 유전성 비용종증 대장암의 유전적 진단의 역할에 대해 논의되면서 1996년, 1997년의 2차, 3차 NCI 워크샵에서 유전성 비용종증 대장암을 진단하는데 있어 MSI 검사를 실시할 것과 이 검사의 적응증(Bethesda Guideline)을²⁴ 채택하게 되었다. 즉, Amsterdam Criteria를 만족하는 환자, 유전성 비용종증 대장암 관련암을 2가지 가지는 환자(동시성과 이시성 대장암을 가지거나, 대장 외 암을 가진 사람), 대장암 환자와 다음 환자들의 직계가족(45세 이전에 대장암으로 진단 받은 환자, 45세 이전에 유전성 비용종증 대장암 관련암으로 진단 받은 환자, 40세 이전에 대장선종으로 진단 받은 환자), 45세 이전의 나이에 대장암 또는 자궁내막암이 발생한 환자, 45세 이전에 병리 조직학적으로 미분화암을 보이는 우측대장암 환자, 45세 이전에 인환 세포형의 대장암 환자, 40세 이전에 대장선종으로 진단 받은 환자를 MSI 검사의 대상으로 권하고 있다.²⁵ 유전성 비용종증 대장암 환자에서는 MSI가 90% 이상에서 발견된다.²⁵ 이에 유전성 비용종증 대장암이 의심되는 환자에서 유전학적 진단에 비용-효과면에서 MSI 검사를 먼저 시행하고 양성 환자를 MMR 유전자의 돌연변이 분석검사의 대상 환자로 선정하여 대장암과 관련암의 조기발견 및 예방에 이용하고 있다.

최근 유전성 비유전성 대장암에 관여하는 유전자들이 밝혀지고 있지만 진단에는 정확한 가족력을 바탕으로 한 가계도가 제일 중요하다. 그러나 우리나라에서는 아직까지도 가족 내 암 환자의 존재를 알리지 않으려고 하는 경향이 있어 의사가 가족력에 대해 관심이 없는 경우 간과되는 수가 많다. 그래서

특히 암의 진단 시 연령이 50세 이하이거나 가족 내 여러 장기에 암이 발생한 경우, 젊은 나이에 발생하여 재발한 경우에 대해서는 우선 의심하고 자세하게 가족력을 조사하는 것이 중요하다. 정확한 가계도를 중심으로 유전성 비용종성 대장암을 발견하는 것은 환자의 수술방법이나 앞으로의 추적관찰에 필요한 것뿐 아니라 환자의 가계구성원 및 환자의 자녀들에게 암 발생의 위험에 대한 정보를 제공하고 증상 발현 전 조기에 발견하여 완치할 수 있는 가능성을 제공할 수 있다는 면에서 매우 중요하다고 하겠다.

결 론

저자들은 최근 유전성 비용종성 대장암 환자에서 동시성으로 대장암과 위암이 동반된 2예를 포함한 유전성 비용종성 대장암 4예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. *CA* 1997;47:5-27.
- Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT, Lynch HT. The international collaborative group on hereditary non-polyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). *Dis Colon Rectum* 1991;34:424-5.
- Kee F, Collins BJ. Families at risk of colorectal cancer: Who are they? *Gut* 1992;33:787-90.
- St John DJ, McDermott FT, Hopper JL, et al. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993;118:785-90.
- Lynch HT, Krush AJ. Cancer family "G" revisited (1895 ~ 1970). *Cancer* 1971;27:1505-11.
- Lynch HT, Shaw MW, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factor in cancer. *Arch Intern Med* 1966;117:206-12.
- Lynch HT, Lynch PM, Harris RE. Hereditary proximal colonic cancer. *Dis Colon Rectum* 1977;20:661-8.
- Lynch HT, Kimberling W, Albano WA, Lynch JF, Biscione K, Schuelke GS, et al. Hereditary non-polyposis colorectal cancer clinical description of resource. *Cancer* 1985;56:934-8.
- Vasen HFA, Watson P, Mecklin JP, Lynch HT. New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch Syndrome) proposed by the international collaborative group on HNPCC. *Gastroenterology* 1999;116:1453-6.
- Vasen HFA, Sanders EACM, Taal BG, et al. The risk of brain tumours in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC). *Int J Cancer* 1996;65:422-5.
- Vasen HFA, den-Hartog-Jager FCA, Menko FH, et al. Screening for hereditary non-polyposis colorectal cancer: a study of 22 kindreds in the Netherlands. *Am J Med* 1989;86:278-81.
- Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71:677-85.
- Jass JR, Cottier DS, Jeevaratnam P, et al. Diagnostic use of microsatellite instability in hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Lancet* 1995;346:1200-1.
- Jass JR, Smyrk TC, Stewart SM, et al. Pathology of hereditary non-polyposis colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994;14:1631-4.
- Jass JR. Diagnosis of HNPCC. *Histopathology* 1998;32:491-7.
- Lynch HT, Smyrk T, Lynch J. An update of HNPCC (Lynch syndrome). *Cancer Genet Cytogenet* 1997;93:84-99.
- Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993;104:1535-49.
- Thibodeau SN, Bren G, Schaid DJ. Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science (Washington DC)* 1993;260:816-9.
- Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, et al. The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. *Cell* 1993;75:1027-38.
- Papadopoulos N, Nicolaidis NC, Wei Y, Ruben SM, Carter KC, Rosen CA, et al. Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. *Science* 1994;262:1625-9.
- Nicolaidis NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei Y, Carter KC, Ruben SM, et al. Mutations of two PMS homologues in hereditary nonpolyposis colon cancer. *Nature* 1994;371:75-80.
- Miyaki M, Konishi M, Tanaka K, Kikuchi-Yanoshita R, Muraoka M, Yasuno M, et al. Germline mutation of MSH6 as the cause of hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Nat Genet* 1997;17:271-2.
- Peltomaki P, Vasen HFA. The international collaborative group on HNPCC. Mutations predisposing to hereditary nonpolyposis colorectal cancer: database and results of a collaborative study. *Gastroenterology* 1997;113:1146-58.
- Rodriguez-Bigas MA, Boland CR, Hamilton SR, Henson DE, Jass JR, Khan PM, et al. National cancer institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlights and Bethesda guidelines. *J Natl Cancer Inst. (Bethesda)* 1997;89:1758-62.

25. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, et al. A national cancer institute workshop on microsatellite instability for cancer detection and familial predisposition: development of inter-

national criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998; 58: 5248-57.
