

유전성 위암

서울대학교 의과대학 외과학교실 및 암연구소

양한광·김운호·박재갑

서 론

암에 대한 원인은 흡연, 음주, 전리 방사선, 화학적 발암 물질, 암을 유발하는 바이러스 등의 외부적인 요인에 의할 수 있다는 것이 어느 정도 규명된바 있다. 그러나 우리 주위에서 흔히 발생하는 암에 대한 원인은 아직까지 정확하게 규명되지 않고 있다. 이는 암자체가 다양한 요인에 의해 발생하는 다단계 질환이기 때문에 암의 원인을 정확하게 규명하여 암을 예방하는 것이 어렵다.

반면 유전적 요인이 종양의 발생여부를 결정하는 유전성 종양에서는 암에 이환되는 분명한 원인인자가 존재하므로 일반적으로 발생하고 있는 암과는 달리 암의 예방 및 조기 발견에 따른 암의 완치가 가능하다 하겠다.

유전성 종양의 특징을 보면 비유전성 종양에 비하여 발생연령이 젊고 발생장기에서 다발적(multiplicity)으로 발생하며 유전자가 밝혀진 경우에는 가족들의 유전자검사로 유전자가 전달되지 않은 가족은 상대적으로 안심할 수 있으며 유전자가 전달된 경우에는(carrier) 보다 적극적인 관찰을 하여야 하며 따라서 조기 발견과 나아가서는 예방적 장기적출(prophylactic surgery)로 보다 나은 예후를 기대할 수 있다. 또한 중요한 것은 유전성종양의 연구를 통하여 발암의 분자생물학적 기전을 이해할 수 있게 된다는 것이다.

이러한 노력으로 1993년 8월 서울대학교 의과대학 암연구소 내에 한국 유전성 종양 등록소가 설립되어 전국의 주요 대학병원 및 종합병원과 공동으로 유전성 종양 가계에 대한 조사연구 및 관련 유전자에 대한 연구를 수행하기 시작하였다.

위암은 현재 세계적으로 암 사망원인의 두 번째 위치를 차지하고 있으며 비록 발생빈도가 감소하고 있는 추세이지만 아직까지도 중요한 암으로 다뤄지고 있다.(1) 식이요인과 H. pylori 감염 등의 환경적 요인이 위암발생과 관련이 있다고 보고 있으나, 일부의 위암에서 가족력을 지니

는 것으로 보면 유전적인 요인 역시 일부 위암의 발암과정에서 중요한 원인으로 작용할 것으로 판단된다. 유전성 위암은 전체 위암발생의 5% 내지 10%를 차지 할 것으로 예상되지만 확실한 임상적 진단기준의 결여로 인하여 유전적 다양성, 유병률, 질병의 자연경과, 임상 발현 양상을 설명하기 어려운 점이 있다.(2) 또한 장형과 미만형 위암의 두 가지 조직병리학적 아형이 존재하므로 유전성 위암을 정의하는데 복잡한 요인으로 작용한다. 유전성 종양의 특징상 빈도가 적어 한 기관 또는 한 나라만으로는 연구하기 어려운 실정이므로 유전성 위암의 연구를 위한 국제 공동 연구 모임이 1990년대 말 시작되었는데 그 하나가 International Collaborative Group on Hereditary Gastric Cancer (ICG-HGC)으로 1999년 4월 서울에서 제 3차 국제위암학회기간 중에 결성되어 1999년 9월 발기회의가 서울에서 개최되었으며 유전성 위암의 임상기준 및 치료방침에 대한 consensus를 모아 출판하는 등 국제적인 공동연구의 초석을 마련하였다.(3) 또한 1999년 6월 영국에서 International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC)의 제1회 워크샵이 개최되어 유전성위암의 관리에 대한 가이드라인을 모아 출간하였으며,(4) ICG-HGC와 IGCLC 두 그룹은 목적의 유사성에 동의하고 IGCLC의 명칭 아래 통합하였다.

1) 유전성 위암의 분자유전학

최근까지 위암과 관련된 유전인자는 밝혀지지 않았으나, Guilford 등이 유전자 연관분석(genetic linkage approach)을 이용하여 미만형 위암에 이환된 뉴질랜드 마오리족의 3가계에서 E-cadherin gene (CDH-1)의 불활성 배선 돌연변이(inactivating germline mutation)가 위암발생과 관계 있음을 최초로 규명하였다.(5) 이후 계속된 보고들에 의하여 유전성 위암에서 18종의 CDH-1 배선 돌연변이가 알려졌다.(6-9) 이들 18종의 배선 돌연변이 중 15종은 truncating 돌연변이이고 나머지 3종은 missence 돌연변이에 해당한다. 비록 유전적 다양성에 따른 병태생리학적 차이점은 확실치 않으나, CDH-1 배선 돌연변이는 장형 위암에서는 발생하지 않고 미만형 위암과 관련 있는 것으로 알려져 있으며,(6-9) 이러한 돌연변이는 유전성 미만형 위암으로 규정된 상염색체 우성 종양 증후군과 연관되어 있다.(4) 유전성 미만형 위암 가계에서 CDH-1 돌연변이가 발현하는 비

책임저자 : 양한광, 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교 의과대학 외과학교실, 110-744
Tel: 02-760-3797, Fax: 02-3672-0047
E-mail: hkyang@plaza.snu.ac.kr
접수일 : 2001년 12월 1일, 게재승인일 : 2001년 12월 10일

율은 아직 확실하지 않으나 25% 이내로 추정되고 있으며, CDH-1 유전자는 미만형 위암의 또 다른 상염색체 우성 증후군인 과형성 용종증 및 미만형 위암 증후군과는 관련이 없는 것으로 보고되고 있다.(6) 따라서 CDH-1 유전자 외에 다른 유전자의 돌연변이도 유전성 미만형 위암을 유발할 것으로 예상된다.

현재까지 장형 위암과 관련된 배선 돌연변이에 대해서는 알려진 바가 없다. 최근 Shinmura 등의 조사에 의하면 일본에서 장형 위암을 포함하여 약 1%의 위암 환자에서 가족력이 있었으며, 이들 암에서 CDH-1, p53, mismatch repair 유전자의 배선 돌연변이는 관련이 없다고 하였다.(8) 한편 Nishida 등의 보고에 따르면 GIST (gastrointestinal stromal tumor)의 병력이 있는 환자가족 중 4세대에 걸쳐서 배선 돌연변이가 관찰되었으며, 이 돌연변이는 GIST에 특이적인 돌연변이로 c-kit 유전자가 인코딩된 tyrosine kinase 수용체의 구조적 활성화를 유도하는 역할을 한다고 한다.(10)

위암은 다른 유전성 종양과 동반되어 발생하는 경우가 있으며 위암과 관련된 유전성 종양 증후군은 유전성 비용종증 대장암(HNPCC), 리-프로메니 증후군(Li-fraumeni syndrome), 가족성 용종증(FAP), 포이츠-예거 증후군(Peutz-Jeghers syndrome)의 4가지가 알려져 있다.(11-14) Aarnio 등이 보고한 바에 의하면 유전성 비용종증 대장암(HNPCC)과 관련된 위암은 조직학적으로는 장형이고 replication error 양성이며 H. pylori 감염은 드문 것으로 되어있다.(12)

2) 유전성 위암의 진단 기준

ICG-HCG에서 유전성 위암의 진단을 위해 제시한 기준은 2가지로 첫 번째 기준은 임상에서 예비적으로 적용할 수 있는 간단하고 광범위한 기준이며,(9) 두 번째 기준은 IGCLC에서 권고한 기준으로 유전자 연관분석과 돌연변이 여부 검사를 실시하기 전에 선별검사로 적용할 수 있다. IGCLC 기준은 장형 위암의 빈도에 따라 국가적인 차이와 위암의 조직학적인 유형을 반영하고 있다.

(1) Broad Screen Criteria: 임상에서 예비적으로 적용할 수 있는 광범위한 선별기준은 1) Two or more cases of gastric cancer of any histological type in first- and/or second-degree relatives, with at least one diagnosed before age 50 or 2) three or more cases of gastric cancer in first- and/or second-degree relatives at any age. 이 기준을 적용하였을 경우, 서울대학병원에서 실시한 전향적 연구에 의하면 1999년 5월에서 9월까지 치료받은 환자 421명 중에서 가족력이 있는 환자는 51명(12.1%)로 조사되었다.

(2) IGCLC Screen Criteria: 유전자 연관분석과 돌연변이 여부 검사를 실시하기 전에 적당한 선별검사로 유전성 미만형 위암(HDGC)에 해당하는 기준은 1) Two or more documented cases of diffuse gastric cancer in first- and/or

second-degree relatives, with at least one diagnosed before age 50 or 2) three or more cases of documented diffuse gastric cancer in first- and/or second-degree relatives, at any age. 일부 보고에 의하면 이 기준에 해당하는 가계의 25% 정도에서 CDH-1 배선 돌연변이가 존재하는 것으로 되어 있다.

한편 한국, 일본, 포르투갈, 이탈리아 등 장형 위암의 빈도가 높은 국가에서는 비용종증 대장암(HNPCC)에 대한 암스텔담 기준을 적용하며, 이에 따른 유전성 장형 위암(FIGC)의 선별기준은 1) At least three cases of intestinal gastric cancer in first and/or second degree relatives, one of whom is a first-degree relative of the other two, 2) cases of intestinal gastric cancer in at least two successive generations, 3) diagnosis of intestinal gastric cancer in one relative, before age 50.

그리고 미국이나 영국 등 장형 위암의 빈도가 낮은 국가의 유전성 장형 위암의 선별기준은 1) At least two first- and/or second-degree relatives affected by intestinal gastric cancer, one diagnosed before age 50 or 2) three or more relatives with intestinal gastric cancer at any age.

3) 유전자 감수성 검사의 임상적 적용

정확한 가계도 조사와 혈액 채취를 포함한 유전성 위암 환자에 대한 전향적 자료 확보를 통하여 ① 유전성 위암의 세계적인 유병률, ② 자연경과, ③ 종양의 스펙트럼, ④ 유전자형-표현형 관련성, ⑤ 환경 유발인자, ⑥ 임상검사, ⑦ 질환에 선행하는 돌연변이의 투과율 등에 관한 연구를 발전시킬 수 있다. 점차 유전성 위암환자에 관한 자료가 축적될수록 유전자 투과율(현재 IGCLC 자료에 따르면 75세까지 약 70%로 예상)과 일생동안의 암발생 확률에 관하여 보다 정확한 판단이 가능할 것으로 예상된다. IGCLC의 유전성 미만형 위암의 선별기준에 속하는 가족들의 경우 CDH-1 배선 돌연변이에 대한 검사의 대상이 되어야 하지만 아직까지도 돌연변이 검사는 연구목적 위주로 시행되고 있는 실정이다. CDH-1 배선 돌연변이를 지닌 경우는 임상검사의 대상에 포함되어 6개월 내지 1년마다 내시경 검사를 실시하고 H. pylori에 대한 검사 및 치료가 요구된다. 내시경 검사상에서 종양의 발견 시는 IGCLC에서는 위아전절제가 아닌 위전절제술을 시행할 것을 권고하고 있다.(4) CDH-1 배선 돌연변이를 지닌 환자에 대한 예방적 위절제술은 다른 장기에 암이 동반되어 존재할 가능성을 추가하여 고려하면 신중한 접근이 필요할 것이다. 예방적 위전절제술에 대하여는 전절제술에 따른 후유증을 고려할 때 신중하여야 한다는 입장이었다. 한편 Hanby 등이 보고했듯이 E-cadherin이 상처치유에 미치는 영향을 고려할 때 일부의 CDH-1 배선 돌연변이를 지닌 환자에서 문합부위 치유가 지장 받을 수 있다는 가능성을 염두에

두어야 할 것이다.(15) 그러나 Huntsman 등은 높은 돌연변이 통과율을 지닌 2가계에서 5명의 *mutation carrier*에 대해서 예방적 위전절제술을 시행하였는데 이들 다섯 명의 절제위 모두에서 각각 미세 위암이 다수(특히 1예에서는 140개의 조직블럭 중 65군데에서)에서 발견되었음을 보고하였다.(16) 즉 예방적 목적으로 *E-cadherin mutation carrier*에서 위전절제술을 시행하였으나 결과적으로는 예방적이 아닌 치유적 위전절제술이 되었다는 것이다. 이 보고는 향후 유전성 위암가계에서 *E-cadherin mutation*이 확인된 경우 *E-cadherin mutation carrier*에서 위전절제술을 보다 적극적으로 고려하게 만들었다. 즉 유전성암의 특징인 multiplicity를 확인시켜준 논문이다. 같이 보고된 가계내 한 환자는 *E-cadherin mutation*에 대한 보고가 있기 전의 환자로 위아전절제술을 받고 그후 남은 위에 발생한 암으로 사망하였다고 기록되어 있어, 유전성 위암에서 위전절제의 중요성을 확인시켜 준 증례이기도 하다.

결 론

유전성위암은 아직 빈도에 있어 아주 적지만 관련된 유전자인 *E-cadherin*의 *germline mutation*이 있는 가계에 있어서는 전형적인 유전성 암의 특징을 가지게 되므로 가족구성원 중에 *germline mutation* 여부를 조사하여 돌연변이가 대물림된 경우에는 보다 적극적인 위내시경검사가 필요하며 더 나아가서는 예방적 위전절제술도 고려되어야 할 것이다.

REFERENCES

- Boyle P. Global cancer burden. *Lancet* 1997;349:23-26.
- La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992;70:50-55.
- Park JG, Yang HK, Kim WH, Caldas C, Yokota J, Guilford P. Report on the first meeting of the international collaborative group on hereditary gastric cancer. *JNCI* 2000;92:1781-1782.
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, Yokota J, Wiesner GL, Powell SM, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-880.
- Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. *E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature* 1998;392:402-405.
- Gayther SA, Goringe K, Ramus SJ, et al. Identification of germline *E-cadherin* mutations in gastric cancer families of European origin. *Cancer Res* 1998;58:4086-4089.
- Richards FM, McKee SA, Rajpar MH, et al. Germline *E-cadherin* gene (*CDH1*) mutations predispose to familial gastric cancer and colorectal cancer. *Hum Mol Genet* 1999;8:607-610.
- Shinmura K, Kohno T, Takahashi M, et al. Familial gastric cancer: clinicopathological characteristics, RER phenotype and germline *p53* and *E-cadherin* mutations. *Carcinogenesis* 1999;20:1127-1131.
- 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;44:177-180.
- Nishida T, Hirota S, Taniguchi M, et al. Familial gastrointestinal stromal tumours with germline mutation of the *kit* gene. *Nat Genet* 1998;19:323-324.
- Vasen HFA, Wijnen JT, Menko FH, et al. Cancer risk in families with hereditary nonpolyposis colorectal cancer diagnosed by mutation analysis. *Gastroenterology* 1996;110:1020-1027.
- Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997;74:551-555.
- Lindor NM, Greene MH. The concise handbook of family cancer syndromes. Mayo Familial Cancer Program. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1039-1071.
- Varley JM, McGown G, Thomcroft M, et al. An extended Li-Fraumeni kindred with gastric carcinoma and a codon 175mutation of TP53. *J Med Genet* 1995;32:942-945.
- Hanby AM, Chinery R, Poulson R, et al. Downregulation of *E-cadherin* in the reparative epithelium of the human gastrointestinal tract. *Am J Pathol* 1996;148:723-729.
- Huntsman DG, Carneiro F, Lewis FR, et al. Early gastric cancer in young, asymptomatic carriers of germ-line *E-cadherin* mutations. *N Engl J Med* 2001;344:1904-1909.