



# Lynch 증후군과 관련된 췌장담도암의 임상적 특성

이윤석

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과학교실

## Clinical Features of Pancreas and Biliary Tract Cancers Related to Lynch Syndrome

Yoon Suk Lee

Department of Internal Medicine, Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Received November 6, 2023, Revised November 13, 2023, Accepted December 4, 2023

Corresponding author: Yoon Suk Lee, E-mail: lys0326@gmail.com, https://orcid.org/0000-0002-5835-9417

Lynch 증후군(syndrome, SD)은 DNA mismatch repair (MMR) genes의 병적(pathologic) 생식세포변이(germline variants)로 인해서 발생하는 상염색체 우성 질환(autosomal dominant disorder)이다[1]. 유병률은 279명당 1명 정도로 비교적 높게 보고되며 대장암의 발생위험이 매우 높고, 유전성 비용종증 대장암(hereditary nonpolyposis colorectal syndrome, HNPCC)으로도 잘 알려져 있다. 특히, *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*와 같은 MMR genes에서 병적 생식세포변이가 발생하거나 *EPCAM* gene deletions와 연관이 있다[2]. Lynch SD 환자의 경우 대장암뿐만 아니라 자궁내막암, 난소암, 위암, 요관암, 전립선암, 피부암과 같은 다양한 암도 발생할 수 있다. 또한, 췌장암(pancreatic cancer, PC) 및 담관암(biliary tract cancer, BTC) 발생과도 관련이 있다. 1985년 Lynch 등에 의해서 HNPCC와 PC의 연관성이 처음보고 되었고, 1992년에 Mecklin 등에 의해서 BTC와의 연관성을 보고하였다. 그 후로 많은 연구에서 Lynch SD 환자에서 PC 및 BTC의 발생이 증가되는 것을 확인할 수 있었다. 일반적으로 Lynch SD와 연관된 대장암 및 위암의 경우에는 산발암(sporadic cancer)보다는 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. 하지만, Lynch SD 연관 PC 또는 BTC의 경우 매우 작은 규모의 연구만이 보고되

고 있어 아직 그 특성이 잘 알려져 있지 않다. 그런데, 최근 Zalevskaja 등이 Lynch SD 데이터베이스를 이용하여 PC 및 BTC의 임상특성을 보고한 논문이 있어 간략히 소개하고자 한다[3].

1982년부터 2020년까지 핀란드의 Lynch SD registry를 이용하여 후향적으로 분석하였고, 유전자검사를 통하여 병적 생식세포변이가 확인된 Lynch SD 환자에서 PC 또는 BTC가 발생한 경우가 연구대상이었다[3]. 핀란드의 Lynch SD registry는 1982년에 시작된 전국단위 데이터베이스였고 400가구의 1,800명이 포함되어 있다. 이 중 1982년부터 2020년 사이에 본 연구기준에 합당한 총 39명이 확인되었는데, 췌장종양 26명, 담관암 10명, 그리고 바터 팽대부암 3명이 등록되었다. 췌장종양 진단의 중앙연령(median age at diagnosis)은 64세(범위 38-81)였고 5년 생존율(5-year overall survival rate)은 20%였다. 26명의 췌장종양 환자에서 총 28개의 종양이 확인되었고 췌장선암(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)은 23명, 신경내분비종양(neuroendocrine tumors, NETs)은 5명이었다. PDAC와 NETs가 동시에 발생한 1증례 및 NETs가 동시에 2개가 발생한 1증례가 확인되었다. PDAC만으로 국한하면 5년 생존율은 13.6%였고, 수술적 절제가 가능하였던 10명의 PDAC 환자에



서는 38%였다. 담관암은 10명이 진단되었고 간내담관암 (intrahepatic cholangiocarcinoma) 2명, 간문부담관암(perihilar cholangiocarcinoma) 5명, 간외담관암 (distal extrahepatic cholangiocarcinoma) 2명, 1명 담낭암(gallbladder cancer) 1명이었다. 담관암 진단의 중앙연령은 54세(범위 34-82)였고 5년 생존율은 30%였다. 하지만, 수술이 가능하였던 4명의 담관암 환자의 5년 생존율은 75%였다. 또한, 28명(72%)의 환자에서 이시성암(metachronous cancer)이 확인되었는데 대장암이 가장 많았고 모든 경우에 대장암이 선행하여 발생하고 PC 또는 BTC가 발생하였다. 따라서, Lynch SD 연관 대장암이 발생한 경우에 추후 PC 또는 BTC가 발생할 수 있음을 인지하고 있어야 하겠다. 병적 생식세포변이는 총 39명 중 *MLH1* 33명, *MSH2* 5명, 그리고 *MSH6* 1명이 확인되었다. 췌장종양 26명에 대해서는 *MLH1* 21명, *MSH2* 5명이 확인되었고, 담관암 10명에 대해서는 *MLH1* 9명, *MSH6* 1명이 확인되었다. 또한 바터팍대부 암 3명은 모두 *MLH1* carrier였다.

2017년 Møller 등이 다기관 전향적 Lynch SD 데이터베이스를 이용하여 발표한 자료에 따르면 Lynch SD 환자의 암종별 발생위험도는 병적 생식세포변이의 종류에 따라서 차이를 보였는데, *MHL1* 생식세포변이가 동반된 경우에 대장암 46%, 자궁내막암 34%, 난소암 11%, *MSH2* 생식세포변이가 동반된 경우에 대장암 35%, 자궁내막암 51%, 난소암 15%, *MSH6* 생식세포변이가 동반된 경우 대장암 20%, 자궁내막암 49%, 난소암 0%, 그리고 *PMS2* 생식세포변이가 동반된 경우 대장암 10%, 자궁내막암 24%, 난소암 0%로 70세까지 암 누적발생률(cancer cumulative incidences)을 보고하였다[4]. Lynch SD 연관 악성종양의 경우 악성 종양의 치료에 대한 생존율이 매우 높았다. 10년 원시 생존율(crude survival)이 대장암 91%, 자궁내막암 98%, 난소암 89%로 보고하였고, 모든 종류의 암에 대해서는 87%로 보고하였다[4]. 이와 같이 Lynch SD 연관 악성종양은 치료에 대한 높은 성공률을 보이고 있어 Lynch SD 암생존자들이 늘어나고 있다. 이러한 암생존자에게 이시성 암이 추가로 발생하는 2차 암이 확인되고 있으나 이에 대한 예후 및 질병의 경과에 대해서는 근거가 매우 부족한 실정이다. 2017년 Møller 등이 발표한 자료에 따르면 Lynch SD 환자의 암종별 발생위험도는 생애 처음 발생한 1차 암과 암생존자(cancer survivor)에서 발생하는 2차암 사이에 통계적 차이는 없

는 것으로 보고되었다[5]. 하지만, Lynch SD 환자의 암종별 발생위험도는 병적 생식세포변이의 종류에 따라서 차이를 보였는데, *MHL1* 생식세포변이가 동반된 경우 73%, *MSH2* 생식세포변이가 동반된 경우 76%, *MSH6* 생식세포변이가 동반된 경우 53%의 70세까지의 2차암 누적발생률을 보고하였다[5].

Lynch SD의 유전적 소인(hereditary predisposition)은 MMR 유전자인 *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* 또는 *PMS2*의 병적 변이기 때문에, 대부분의 Lynch SD 악성종양은 MMR 결핍, microsatellite instability (MSI) 및 면역 반응 시스템의 활성화를 나타낸다. 따라서, Lynch SD 악성종양의 경우 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitors)의 적합한 치료대상일 수 있다. 대장암의 경우 전체 환자의 약 15%에서 MMR 유전자의 병적변이가 확인되며, 이 중 12%는 산발적이고 3%에서 유전적 경우로 알려져 있다. 이런 MMR 유전자의 병적변이는 산발적 증례의 약 80%에서는 *MLH1* gene promoter의 methylation에 의해서 발생하고, 유전적 증례의 약 70%에서는 *MLH1*과 *MSH2* gene의 생식세포변이와 연관이 있다고 알려져 있다. 그런데, 산발적 변이에 의한 MSI 악성종양과 Lynch SD MSI 악성종양을 비교하였을 때 면역관문억제제의 치료반응이 차이가 나는지에 대한 연구는 매우 부족하다. 최근 Therkildsen 등이 발표한 메타분석연구에 따르면 면역관문억제제에 대한 객관적 반응률(objective response rates, ORR)이 Lynch SD MSI 대장암에서 46-71%로 확인되었고 대장암 이외의 Lynch SD MSI 악성종양에 대해서는 14-100%였다. 산발적 MSI 대장암환자의 ORR은 48-100%, 대장암 이외의 MSI 악성종양에 대해서는 50-100%였다. 따라서, 비록 표본크기(sample size)가 매우 적어 신뢰구간(confidence interval)이 넓지만, Lynch SD MSI 악성종양과 산발적 MSI 악성종양의 면역관문억제제에 대한 ORR은 비슷하다고 발표하였다[6].

최근 MMR 유전자의 병적 변이에 의한 높은 microsatellite instability (MSI)를 보이는 악성종양에 대해서는 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitors)의 유용성이 보고되고 있다. 2022년 KEYNOTE-177 임상 시험의 최종결과에 따르면 높은 MSI를 보이는 4기 대장암 환자를 대상으로 pembrolizumab 치료를 시행하였을 때 다른 세포독성 항암제를 이용한 항암요법보다 무진행 생존율(progression-free survival, PFS)이 우월하였다.

하지만, 전체생존율(overall survival, OS)에 대한 위험비(hazard ratio)는 0.74 (95% confidence interval [CI] 0.53–1.03;  $p = 0.0359$ )로 보고되어 알파오류 0.0246을 기준으로 하였을 때 통계적 유의성은 확보하지 못하였다[7]. 비록 OS는 통계적 유의성을 확보하지 못하였지만 유의한 PFS 상승 및 뚜렷한 OS 상승 경향성으로 인해서 pembrolizumab의 1차 치료는 효과적일 것으로 결론을 발표하였다. 또한, 2022년 발표된 TOPAZ-1 연구에 따르면 수술이 불가능하거나 전이성 BTC 환자를 대상으로 durvalumab을 고식적 세포독성항암제(gemcitabine & cisplatin)와 병합하여 치료하였을 때 OS 및 PFS가 모두 유의하게 상승되었다고 보고 하였다[8]. 2023년 KEY-NOTE-966 연구는 pembrolizumab을 세포독성항암제(gemcitabine & cisplatin)와 병합하여 치료하였고, 이번 연구에서도 통계적으로 유의한 생존율의 향상을 보였다[9]. 하지만, 췌장 및 담도암 환자의 MMR 변이 및 높은 MSI 빈도는 매우 낮은 것으로 알려져 있고 Lynch SD 연관 PC 및 BTC에 대한 자료도 매우 부족하다. 따라서, Lynch SD 연관 PC 및 BTC에 대한 근거수집을 위한 전향적이고 다기관적 접근이 필요하겠다.

Lynch SD 환자의 암 발생 위험도가 높다는 것을 인지하여 적절한 선별검사가 필요하겠고 가족에 대해서도 분자유전학적 진단 및 선별검사를 시행하는 것이 도움이 되겠다. 일반적인 산발암보다는 치료성고가 좋아 높은 생존율을 보이기 때문에 임상적으로 의심되는 경우에는 적절한 추가검사를 시행하여 조기에 진단할 수 있는 노력이 필요하겠다. 뿐만 아니라, Lynch SD 암생존자에서 이시성 2차암이 발생할 수 있으며, 특히 췌장암 및 담관암도 2차암으로 발생할 수 있음을 인지하고 있어야 하겠다. 따라서, 이러한 Lynch SD 연관 췌장담도 악성종양의 특징을 잘 인지하여 암생존자에게도 지속적이고 적절한 선별검사를 통하여 조기에 2차암을 발견한다면 빠른 치료를 통한 암환자 생존의 가능성을 높일 수 있을 것으로 기대된다.

## FUNDING

None.

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

1. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009;41:112-117. <https://doi.org/10.1038/ng.283>
2. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932. <https://doi.org/10.1056/NEJMra012242>
3. Zalevska K, Mecklin JP, Seppälä TT. Clinical characteristics of pancreatic and biliary tract cancers in Lynch syndrome: a retrospective analysis from the Finnish National Lynch Syndrome Research Registry. *Front Oncol* 2023;13:1123901. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1123901>
4. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynaecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:464-472. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309675>
5. Møller P, Seppälä T, Bernstein I, et al. Incidence of and survival after subsequent cancers in carriers of pathogenic MMR variants with previous cancer: a report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017;66:1657-1664. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-311403>
6. Therkildsen C, Jensen LH, Rasmussen M, Bernstein I. An update on immune checkpoint therapy for the treatment of Lynch syndrome. *Clin Exp Gastroenterol* 2021;14:181-197. <https://doi.org/10.2147/CEG.S278054>
7. Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23:659-670.

[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00197-8)

8. Oh DY, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evid* 2021;1. <https://doi.org/10.1056/EVI-Doa2200015>
9. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with

gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:1853-1865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00727-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00727-4) Erratum in: *Lancet* 2023;402:964. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01904-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01904-9)