유전성 미만형 위암에 대한 유전자 분석, 어떻게 적용할 것인가?

임주현

서울대학교병원 헬스케어시스템 강남센터 내과

How to Apply Genetic Analysis for Hereditary Diffuse Gastric Cancer?

Joo Hyun Lim

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, Seoul, Korea

Article: Outcomes of endoscopic surveillance in individuals with genetic predisposition to hereditary diffuse gastric cancer (*Gastroenterology* 2019;157:87-96)

요약: 위암은 세계적으로 3번째로 흔한 암으로서, 대부분이 장형(intestinal type)이지만 3~20%는 미만형(diffuse type)으로 나타난다. 미만형 위암은 종종 증식위벽염(linitis plastica)으로 발현하는데 이 경우 종양 조직이 침윤하면서 뚜렷한 종괴를 형성하지 않고 위벽 비후로 나타나기 때문에 조기 발견이 쉽지 않다. 따라서 종종 복막 전이 상태에서 진단되며 이러한 경우 5년 생존율은 20% 미만으로 매우 낮다.¹ E-cadherin (CDH1) 유전자의 병원성 배선변이(germline variant)는 미만형 위암 및 소엽 유방암과 관련이 있는 것으로 알려져 있다. 병원성 CDH1 배선변이 보유자에서는 미만형 위암 발병률이 높는데 내시경 진단의 민감도에는 한계가 있어 예방적 위 전절제술이 권장된다. 최근 다유전자 패널검사를 도입함에 따라 미만형 위암의 가족력이 없는 병원성 CDH1 변이 보유자들이 진단되고 있으나 이들에 대한 적절한 관리 방안이 마련되어 있지 않다. 이에 저자들은 미만형 위암의 가족력이 있는 병원성 CDH1 변이 보유자들과 가족력이 없는 CDH1 변이 보유자들에서의 내시경 추적 감시(surveillance) 결과를 비교하고자 하였다. 1998년 1월부터 2018년 5월까지 Michigan Medicine Cancer Genetics Clinic에서 진단된 병원성 CDH1 변이를 가진 13가족들의 위내시경 검사 결과와 조직 병리 결과 분석, 수술 결과를 미만형 위암 가족력 여부에 따라 비교하였다. 이 중 선정 기준에 따라 5명을 제외하고 총 11가족에서 20명의 병원성 CDH1 변이 보유자를

확인하였으며 이들의 내시경 검사 및 수술 결과를 분석하였다. 총 11가족 중 6가족의 발단자는 CDH1 유전자 검사 적용증에 해당되었으며, 총 20명 중 10명은 1차 가족 중 미만형 위암 가족력이 없었고 6명은 3세대 가계까지 미만형 위암 가족력이 없었다. 20명 모두 내시경 검사 시 육안적 이상 소견은 발견되지 않았다. 내시경 조직검사 및 수술을 통하여 반지세포암종(signet ring cell carcinoma, SRCC)이 확인된 경우는 20명 중 12명이었다. 이 중 1명을 제외하고는 암의 크기가 매우 작고 점막 고유판(lamina propria)에 국한되어 있었으며, 1명에서는 위 전벽 침윤(transmural invasion)이 확인되었다. SRCC가 있었던 12명 중 7명은 1차 가족 중 미만형 위암이 없었으며 3세대 가계를 바탕으로 CDH1 분석 기준을 충족하지 않았다. 결론적으로 병원성 CDH1 배선변이를 가진 이들 중 과반수에서 내시경 및 수술을 통하여 조직학적 미만형 위암이 확인되었다. 미만형 위암의 가족력 및 내시경 소견은 유전적으로 미만형 위암의 소인을 가지고 있는 이들에서 SRCC의 위험을 예측하는 데에 한계를 보였다.

해설: 미만형 위암은 많은 경우 세포 내에 점액을 포함하는 반지세포들이 주를 이룬다. 대부분의 미만형 위암은 산발적으로 발생하지만 일부는 유전적 소인에 의하여 발생한다. 1998년 가족성 미만형 위암을 가진 뉴질랜드 마오리족의 3가계에서 CDH1 유전자의 병원성 배선변이가 규명되었다.² CDH1은 세포 부착과 종양 억제 기능을 하는 E-cadherin을 코딩하는 유전자다.³ 병원성 CDH1 배선변이는 조절되지 않는 세포 성장 및 분열로 인하여 미만형 위암, 소엽 유방암 및 SRCC 대장암과 같은 특정 암의

Received: August 21, 2019 Revised: September 19, 2019 Accepted: September 21, 2019

Corresponding author: Joo Hyun Lim

Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital Healthcare System Gangnam Center, 152 Teheran-ro, Gangnam-gu, Seoul 06236, Korea
Tel: +82-2-2112-5807, Fax: +82-2-2112-5635, E-mail: limz00@gmail.com

Copyright © 2019 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

위험을 증가시킨다.⁴ 1999년에 시작된 국제 공동 연구 모임인 International Gastric Cancer Linkage Consortium은 유전성 위암에 대한 진단과 치료 가이드라인을 개발하였고,⁵ 2010년과 2015년에 개정 가이드라인을 출간하였다.^{4,6} 유전성 미만형 위암이 의심되는 가계에서는 CDH1 유전자 배선변이에 대한 검사가 필요하며, 병원성 CDH1 배선변이가 확인된 경우 예방적 위 전절제술이 권장된다. 만일 예방적 위 전절제술을 할 수 없는 경우 매년 30군데 이상의 임의 조직검사를 포함한 추적 감시 내시경을 시행할 것을 추천하고 있다.⁷ 그러나 수차례 추적 내시경에서 이상이 발견되지 않다가 진행성 미만형 위암이 발생하는 경우가 종종 보고되고 있어 추적 감시 내시경의 한계를 보여준다.

보고에 따르면 병원성 CDH1 배선변이 보유자에서 평생 미만형 위암이 발병할 확률은 40~80%이며 평균 38세에 진단된다.⁸ 그러나 이러한 통계는 미만형 위암 가족력이 뚜렷한 가계에서 연구된 것이며 CDH1 배선변이와 관련된 표현형은 가계마다 크게 다르다. 최근 다양한 유전성 암의 진단을 위하여 다 유전자 패널 분석이 널리 사용됨에 따라 미만형 위암 가족력이 없는 병원성 CDH1 배선변이 보유자들이 발견되고 있다. 예방적 위 전절제술에 따르는 이환율과 삶의 질 저하를 고려할 때 이와 같은 가족력이 없는 CDH1 배선변이 보유자들에 대한 가이드라인의 마련은 반드시 필요하다. 저자들은 본 연구를 통하여 미만형 위암의 가족력이 없는 CDH1 배선변이 보유자에서도 초기 SRCC의 위험이 있음을 확인하였으며 가족력의 유무는 SRCC 발병과는 무관한 것으로 나타났다. 또한 20명 중 4명에서는 내시경 조직검사에서 발견되지 않았던 SRCC가 예방적 수술 후 발견되었고, 더구나 1명에서는 내시경에서는 육안적 병변이 없었음에도 수술 후 3 cm 크기의 위 전벽을 침윤하는 미만형 위암이 발견됨으로써 추적 감시 내시경의 한계를 확인할 수 있었다.

상대적으로 장형 위암의 발생률이 높은 우리나라에서는 유전성 미만형 위암에 대한 연구가 서양에 비하여 부족한 실정이다. 그러나 최근 국내 연구에서도 CDH1 배선변이들이 보고되고 있어⁹ 국내에도 이에 의한 유전성 미만형 위암이 적지 않을 것으로 생각된다. 헬리코박터 파일로리 감염률 저하와 함께 장형 위암이 감소하게 되면서 앞으로는 유전성 미만형 위암의 중요성이 더욱 커질 수 있다. 특히 유전성 미만형 위암의 경우 젊은 나이에 발생하고 대부분 진행성 위암으로 발견되는데 유전적 요인의 진단을 통하여 예방 및 완치가 가능하다는 점에서 더욱 주목할 필요가 있다. 향후 우리나라에서도 다유전자 패널검사

및 유전체 분석이 널리 보급되면서 위암 가족력이 없는 CDH1 배선변이 보유자들이 많이 발견될 것으로 보여 이에 대한 가이드라인의 재고가 필요할 것으로 보인다. 이 연구 결과는 서양인에 국한된 것이기 때문에 국내에서 동일하게 적용하기에는 아직 무리가 있다. 추후 한국인의 유전성 미만형 위암의 발현 양상에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

CONFLICT OF INTEREST

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

ORCID

Joo Hyun Lim <https://orcid.org/0000-0002-8437-096X>

REFERENCES

1. Park JC, Lee YC, Kim JH, et al. Clinicopathological aspects and prognostic value with respect to age: an analysis of 3,362 consecutive gastric cancer patients. *J Surg Oncol* 2009;99:395-401.
2. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402-405.
3. Onitilo AA, Aryal G, Engel JM. Hereditary diffuse gastric cancer: a family diagnosis and treatment. *Clin Med Res* 2013;11:36-41.
4. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet* 2015;52:361-374.
5. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999;36:873-880.
6. Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010;47:436-444.
7. Ajani JA, D'Amico TA, Almhanna K, et al. Gastric cancer, version 3.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:1286-1312.
8. Kluij I, Siemerink EJ, Ausems MG, et al. CDH1-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome: clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer* 2012;131:367-376.
9. Choi HJ, Ki CS, Suh SP, Kim JW. Presymptomatic identification of CDH1 germline mutation in a healthy Korean individual with family history of gastric cancer. *Ann Lab Med* 2014;34:386-389.