

Upper gastrointestinal lesions in patients with FAP

성균관대학교 의과대학 내과학교실

최 이 령, 이 준 행

1. 서 론

가족성 선종성 용종증(familial adenomatous polyposis, FAP)은 전체 대장암의 1% 미만을 차지하고 있으나 유전적 특성이 잘 알려진 매우 중요한 질환이다. FAP 환자는 대부분 오랜 기간 무증상으로 지내는데, 용종이 많아지고 커지면서 변비, 설사, 복통, 체중감소, 빈혈, 출혈 등이 나타날 수 있다. 다발성 용종이 나타난 환자에서 대부분 10~20년 이내에 암이 발생되므로 암을 동반하지 않은 다발성 용종 단계에서 조기에 발견하여 대장 전절제술로 치료하는 것이 최선이다.

최근 우리나라에서 과거에 비하여 FAP 환자들이 자주 발견되고 있으며, 이 환자들에 대한 적극적인 치료로 생존율이 크게 향상되었다. 그러나 아직 일반인구보다 기대여명이 낮은 상태인데 이러한 이유 중 하나는 대장 전절제술 후 상부위장관 암 발생률이 높기 때문이다. FAP 환자의 90%이상에서 상부위장관 선종이 발생하며 상당수가 암으로 진행된다. FAP 환자에서 대장암 다음으로 흔한 암종이 유두암(ampullary cancer)을 포함한 십이지장암이다. 대장 전절제술을 받은 FAP 환자에서 10~15%는 유두암이나 십이지장암으로 사망한다.

우리나라는 위암의 호발지역으로 FAP 환자에서 위선종이나 위암이 종종 발견되고 있다.¹ 본고에서는 FAP 환자의 위십이지장 중앙성질환(Fig. 1)에 대하여 국내 실정에 적합한 가이드라인을 제시하기 위한 기본 개념을 정리해 보았다.

2. 유두선종과 유두암

유두선종은 FAP 환자에서 종종 발생하며 암으로의 발생위험을 가지고 있으며, FAP 환자의 주요

사망 원인 중 하나이다. 일반인구에 비하여 유두암 발생률이 200~300배 높은것으로 알려져 있다.^{2,3} 일생 동안 5~12%의 암 발생 위험을 가지므로,^{4,5} 일단 발견되면 내시경 유두절제술을 시행하는 것이 보통이다.⁶

3. 십이지장 선종과 기타 소장 용종

십이지장 선종은 FAP 환자의 대부분에서 발견되고 일생 동안 거의 100%에서 발생한다고 알려져 있다.^{7,8} 대부분 십이지장 2부나 3부에 발생한다. 십이지장 선종은 수, 크기, 조직학적 분류, 그리고 이형성 정도 등 4가지 지표로 계산하는 Spigelman 병기로 분류할 수 있다 (Table 1).

십이지장 선종은 내시경에서의 처음의 Spigelman 병기에 따라 암 발생위험이 높아지는데, IV기 십이지장 선종 환자에서 암 발생 비율은 7%에서부터 36%로 보고되고 있다.^{7,9} 114명의 FAP 환자를 추적관찰한 연구에서 유두암 3명, 십이지장암 3명이 발생하였다 (Table 2).⁹ 십이지장 선종은 대부분 다발성이므로 한 두 개의 선종을 치료한다고 해결되는 것이 아니다. 다시 재발할 가능성이 매우 높기 때문이다.

십이지장 선종의 치료원칙에 대한 교과서적 접근법은 경과관찰을 하다가 Spigelman IV기가 되면 수술(Whipple 혹은 PPPD)하는 것이다. 그러나 암 발생 위험이 높은 환자에서 단순한 경과관찰만을 권하는 것은 쉽지 않기 때문에 임상에서의 고민이 클 수 밖에 없다. Sulindac이나 celecoxib를 쓰면 병소의 크기나 범위가 약간 줄어들지만 선종이 없어지는 것은 아니다.¹⁰⁻¹² 약제의 장기 사용에 따른 부작용도 적지 않기 때문에 실제 임상에서는 잘 처방되지 않는다. 광역동치료가 시도된 바 있으나^{13,14} 이 또한 사용빈도는 낮다. 최근에는 비교적 시술방

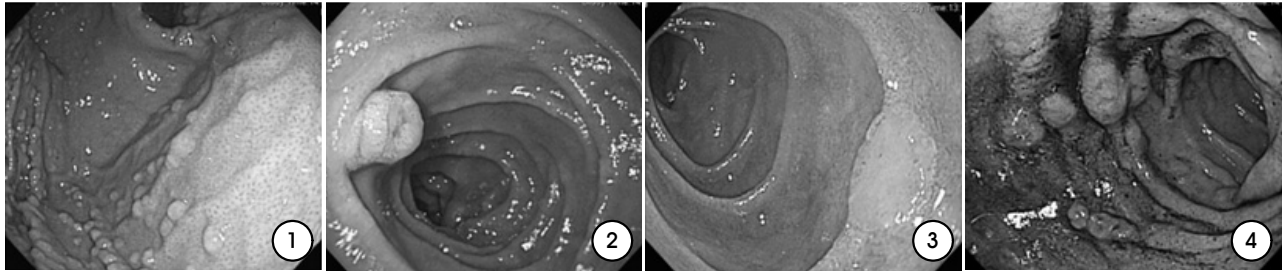


Fig. 1. Upper gastrointestinal lesions in a patient with FAP. (1) Multiple fundic gland polyps. (2) Ampullary adenoma. (3) Single duodenal adenoma. (4) Multiple duodenal adenomas

Table 1. Spigelman classification for duodenal polyposis in FAP

	Number of points		
	1	2	3
Polyp number	1~4	5~20	>20
Polyp size (mm)	1~4	5~10	>10
Dysplasia	Low grade	Low grade	High grade

* Stage 0, 0 points; stage I, 1~4 points; stage II, 5~6 points; stage III, 7~8 points; stage IV, 9~12 points

Table 2. Progression of duodenal disease over 10 years according to original Spigelman stage Adapted from Groves et al.⁹

Spigelman stage	n	Median age	Duodenal cancer	Duodenal cancer risk (CI)
IV	11	58	4	36.4% (15.2, 64.6)
III	41	41	1	2.4% (0.4, 12.6)
II	44	39	1	2.3% (0.4, 11.8)
I	15	34	0	0% (0, 20.4)
0	3	34	0	0% (0, 56.2)

법이 간단하고 안전한 APC가 많이 사용되고 있는데 그 효과에 대한 장기추적 성적은 발표되지 못하고 있다. 국내에서 다기관 공동연구를 통하여 FAP 환자의 십이지장 선종에 대한 APC치료의 장기성적을 분석할 필요가 있다고 생각된다.

FAP 환자에서 소장용종이 발생할 수 있고, 십이지장이나 유두보다는 훨씬 적은 비율이지만 이 또한 전암성 병변이다. 소장용종의 정확한 유병률은 명확하지 않았다. 이중풍선내시경 혹은 캡슐내시경을 이용한 연구에서 소장용종 발견율은 30~75% 정도이다.¹⁵⁻¹⁷

4. 위저선 용종 (fundic gland polyp)

위저선 용종은 FAP 환자의 90%에서 발견된다. FAP 환자가 아닌 일반인에서 우연히 발견되는 소수의 산발적 위저선 용종은 전암성 병소가 아니므로 아무런 치료도 필요하지 않다. 그에 반하여 FAP 환자의 위저선 용종은 40% 정도에서 이형성을 보인다.¹⁸ 즉 FAP 환자의 위저선용종은 병리학적인 관점에서 산발적인 위저선용종과 차이가 있다. FAP 환자에서 위저선 용종의 이형성이 선행된 상태에서 이차적으로 APC 변이가 발생시에는 매우

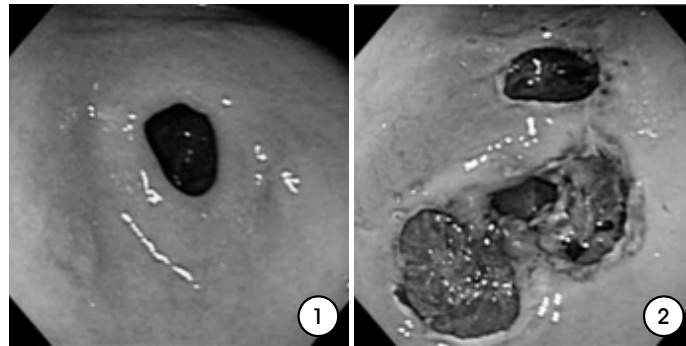


Fig. 2. Multiple gastric adenomas in a patient with FAP. (1) Three adenomas were noticed in the antrum. (2) Multiple endoscopic resections were performed.

드물지만 전암성 병소가 될 가능성도 가지고 있다.^{18,19} 그러나 그 빈도는 매우 낮기 때문에 FAP에서 발견되는 위저선 용종에 대해서는 특별한 치료를 하지 않고 경과관찰만을 권하고 있다.

5. 위선종

FAP 환자의 위선종에 대한 자료는 거의 없다. FAP에서 위선종의 발생률이 낮고 그 동안 관심이 없었기 때문에 자료가 부족하여 자연경과도 알기 어렵다. 위암과 위선종이 매우 많은 우리나라에서 FAP 환자의 위선종이 더욱 많이 발견되는 것 같다. 그러나 FAP 환자의 위선종이 FAP와 관련된 것인지 여부는 알기 어렵다. 현실적으로는 선종이 소수이면 내시경절제술을 시행하고 (Fig. 2), 다수이면 소작술을 시행할 수 밖에 없다. 국내에서 다기관 공동연구를 통하여 FAP 환자의 위선종에 대한 임상연구가 필요하다고 생각한다.

6. 위암

FAP 환자에서는 일반인에 비하여 위암 발생률이 약 3배 정도로 높고²⁰ 발생연령이 더 젊고 다발성으로 발생하고, 위 하부 쪽에 발생하는 경향이 있다는 보고가 있다.²¹ 특히 한국과 일본에서 FAP 환자의 위암 발생률이 높은 경향이 있다.¹ 그러나 FAP 환자에서 발생한 위암이 FAP와 직접관련된 것인지 알기 어렵다.

위암에 대하여 가장 보편적인 수술은 subtotal gastrectomy with Billroth II anastomosis이다. 그러나

FAP 환자에서 이 수술을 시행하면 한가지 문제가 생긴다. 즉 십이지장에 대한 surveillance를 할 수 없다는 점이다. FAP 환자의 대장 수술 후 가장 흔한 사망원인이 십이지장이므로 surveillance는 필수적인데 이게 불가능해지면 큰 문제가 아닐 수 없다. 따라서 가능하면 B-I anastomosis를 하도록 추천하고 있다. 그러나 환자가 많지 않아서 장기간 추적관찰 성적은 없다.

7. 결 론

FAP 환자의 생존기간이 증가되면서 상부위장관 질환이라는 새로운 문제가 대두되고 있다. 그러나 아직 임상자료가 충분하지 않아서 최선의 치료방법에 대한 전략이 확립되어 있지는 않다. 특히 위암이 많은 우리나라에서는 FAP와 위선종 및 위암과의 관련성에 대한 연구가 절실히 필요하다. 우선 국내의 경험을 정리한 후향적 연구가 필요하고, 향후 전향적으로 환자를 등록하기 위한 레지스트리가 필요하다고 생각한다.

References

1. Park JG, Park KJ, Ahn YO, et al. Risk of gastric cancer among Korean familial adenomatous polyposis patients. Report of three cases. *Dis Colon Rectum* 1992;35:996-998.
2. Jagelman DG, DeCosse JJ, Bussey HJ. Upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1988;1:1149-1151.
3. Offerhaus GJ, Giardiello FM, Krush AJ, et al. The risk of upper gastrointestinal cancer in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1992;102:1980-1982.

4. Nugent KP, Spigelman AD, Phillips RK. Life expectancy after colectomy and ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993;36:1059-1062.
5. Vasen HF, Bulow S, Myrhoj T, et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1997;40:716-719.
6. Bleau BL, Gostout CJ. Endoscopic treatment of ampullary adenomas in familial adenomatous polyposis. *J Clin Gastroenterol* 1996;22:237-241.
7. Bulow S, Bjork J, Christensen IJ, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004; 53:381-386.
8. Heiskanen I, Kellokumpu I, Jarvinen H. Management of duodenal adenomas in 98 patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 1999;31:412-416.
9. Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002;50:636-641.
10. Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *J Surg Oncol* 1983;24:83-87.
11. Waddell WR, Ganser GF, Cerise EJ, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. *Am J Surg* 1989; 157:175-179.
12. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al. A randomized, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002;50: 857-860.
13. Milkvy P, Messmann H, Debinski H, et al. Photodynamic therapy for polyps in familial adenomatous polyposis--a pilot study. *Eur J Cancer* 1995;31A:1160-1165.
14. Milkvy P, Messmann H, Regula J, et al. Sensitization and photodynamic therapy (PDT) of gastrointestinal tumors with 5-aminolaevulinic acid (ALA) induced protoporphyrin IX (PPIX). A pilot study. *Neoplasma* 1995;42:109-113.
15. Matsumoto T, Esaki M, Yanaru-Fujisawa R, et al. Small-intestinal involvement in familial adenomatous polyposis: evaluation by double-balloon endoscopy and intra-operative enteroscopy. *Gastrointest Endosc* 2008;68: 911-919.
16. Iaquinto G, Fornasarig M, Quaiia M, et al. Capsule endoscopy is useful and safe for small-bowel surveillance in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2008; 67:61-67.
17. Burke CA, Santisi J, Church J, Levinthal G. The utility of capsule endoscopy small bowel surveillance in patients with polyposis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1498-1502.
18. Bianchi LK, Burke CA, Bennett AE, Lopez R, Hasson H, Church JM. Fundic gland polyp dysplasia is common in familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:180-185.
19. Abraham SC, Nobukawa B, Giardiello FM, Hamilton SR, Wu TT. Fundic gland polyps in familial adenomatous polyposis: neoplasms with frequent somatic adenomatous polyposis coli gene alterations. *Am J Pathol* 2000;157:747-754.
20. Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg* 1993;217:101-108.
21. Shimoyama S, Aoki F, Kawahara M, et al. Early gastric cancer development in a familial adenomatous polyposis patient. *Dig Dis Sci* 2004;49:260-265.