



유전학과 위식도암

피터 스테니치 박사
소화기 내과 간학과 영양
종양과 오하이오 대학 웨クス너 메디컬 센타

오하이오 소화기 내과 팀



헤더 햄펠

레이첼 펄만

알림

- 잔슨에서 연구 지원
- 파이저에서 연구 지원
- 피텐 연구 재단에서 연구 지원
- 앰브리 유전학과 공동 연구

순서

- 유전되는 암에 대한 해결책
- 암유전 상담 약속 잡기 개요
- 위암가진 유전 암
- 식도암 유전 증상

대부분의 위식도암이 유전이 아님

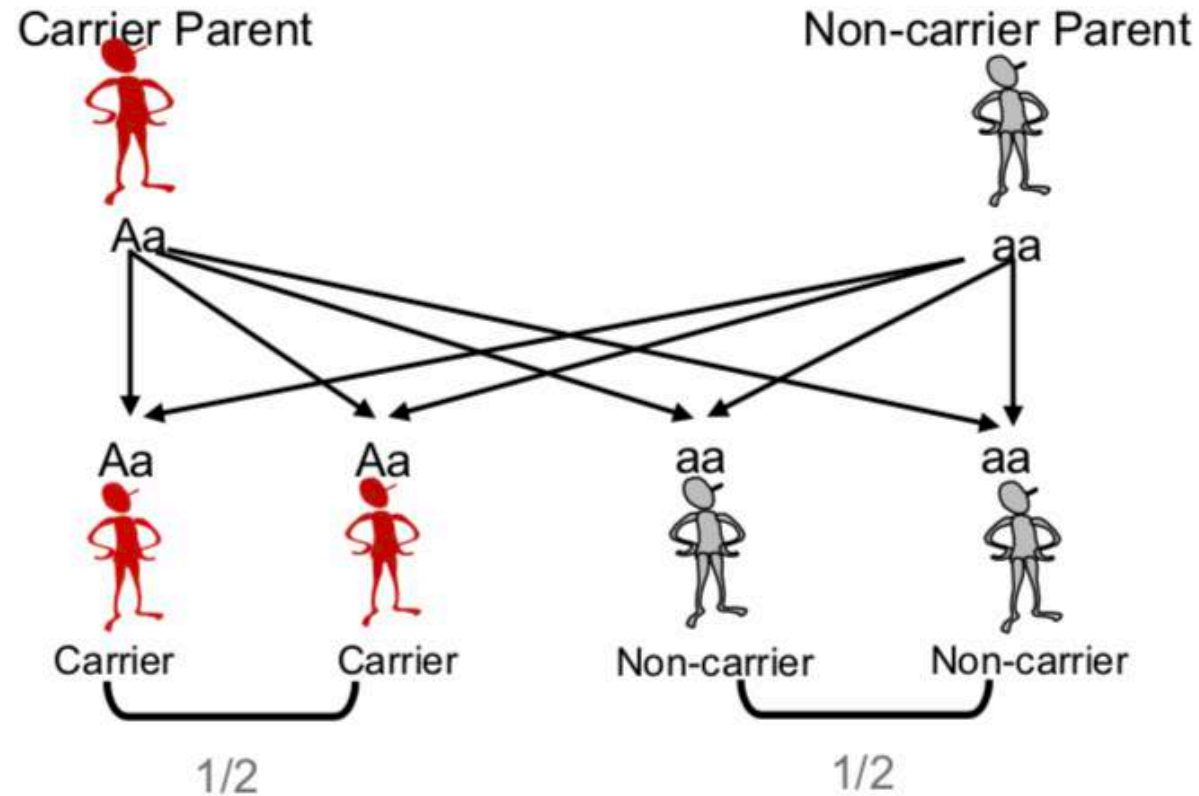
- 위암
약 1-3% 가 유전 증상
- 식도암
약 1% 미만 (아마 0.1% 미만) 유전 증상
- 가족 클러스터링은 많은 위험 유전, 생활 요인, 헬리코박터와 다른 요소

유전되는 암에 대한 해결책

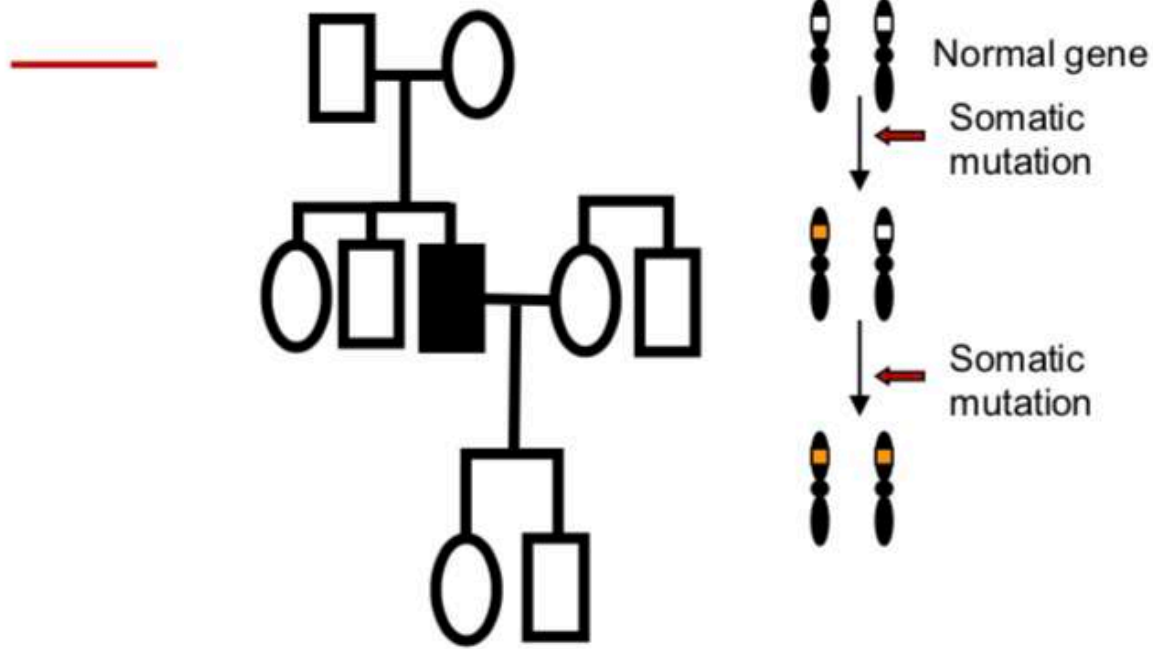
- 2명 혹은 더 가까운 친척 (같은 쪽 가족)에 암
- 일찍 진단
- 동시에 많은 암
- 한 가족내에 많은 희귀암
- 오토조말 도미넌트 전달의 증거



오토조말 도미넌트 유전

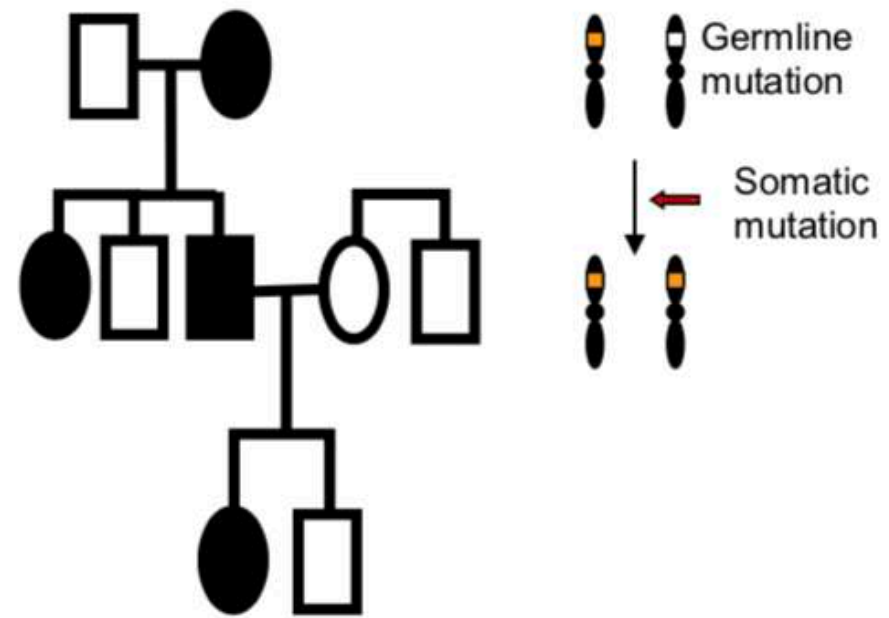


스포레딕



- 60세 70세 늦은 나이에 발생
- 암의 가족사와 상관없음
- 하나 혹은 xx 암

유전적



- 50세 전 이른 나이에 발생
- 많은 일차 암
- 암을 많은 세대
- 특정 암의 클러스터링

유전 상담

암 유전 상담 약속은 90분

1. 임상 기록 (개인적, 가족력) 리뷰
2. 가장 가능성 있는 진단
3. 유전 시험 좋은 점 나쁜 점에 대한 토론
4. 환자 동의있으면 유전 검사 요청
(보험과 랩 규칙에 맞게)
5. 결과 상담 (제일 중요)

유전상담

유전 상담과 유전 검사의 혜택

- 미래의 암 위험요소에 대한 정확한 상담
 - 같은 장기에 다른 암, 다른 암 위험요소 모두
- 유전 시험 전 가능성 있는 결과에 대해 토론
- 위험한 가족 구성원의 예측하여 테스트



유전자 시험

유전자 검사에 대한 많은 미신이 있지만, 이제는 매우 흔하고 쉽게 할 수 있다

- 피, 침, 흔하진 않지만 피부 배양 (비엠티 병력 있으면)으로 할 수 있다.
- 비용 - 매우 흔하게 보험에서 커버됨. 안되는 경우, 본인 부담금은 250불 이하 (지시를 통해 오더되면)
 - 많은 랩에서 메디케어 메디칼시 무료
 - 가족 검사시 많은 랩에서 양성 나올 시 무료
- 지나는 유전자 차별 금지를 막는 의회 액트
 - 유전자 검사에 근거 취업이나 건강보험 차별로부터 보호
 - 생명보험은 보호 안됨

유전자 시험

유전자 검사에 대한 많은 미신이 있지만, 이제는 매우 흔하고 쉽게 할 수 있다

- 흔하게 “패널 검사”를 한다. 이는 동시에 여러 유전자를 검사한다 (47개 이상)
 - 많은 유전자가 최근 기술로는 같은 가격
- 만약 유전자 돌연변이가 가족에서 알려지면, 가족에서 두개 병에 대한 걱정이 있지 않는 한, 그 유전자 만 검사
 - 많은 랩에서 초기 검사 후 90일 동안 공짜
 - 만약 검사를 전에 한 경우 이번에는 50불 미만으로 할 수 있다.

유전자 검사

유전자 검사에 대한 많은 미신이 있지만, 이제는 매우 흔하고 쉽게 할 수 있다

- 유전자 검사 결과는 치료 방법 옵션을 결정하는 데 도움
 - 린 신드롬 환자는 면역치료에 잘 반응
 - 브라카 환자는 파프 억제제에 반응



누가 유전자 검사를 해야 하나?

- 유전자 검사를 하면 좋은 사람은 해서 가장 효과가 좋을 사람이다.
 - 어린 나이에 암이 있거나 가족 중에 어린 나이에 암이 있거나
 - 본인이 유전자 검사를 할 수 없거나 하고 싶지 않은 경우 가장 가까운 친척이 한다
- 영향이 없는 환자는 가족 중에 유전자 검사를 한 유일한 사람인 경우 진정한 음성이 될 수 없다.

위식도암 경우 언제 유전자 검사를 레퍼해야 하나?

위암

- 가까운 친족 중 50세 미만에 위암 진단받은 사람이 둘 이상
- 가까운 친족 중 위암이 셋 이상
- 40세 미만에 디퓨즈 위암 진단받은 사람
- 같은 사람이 디퓨즈 위암과 로불라 유방암 같이 있는 경우
- 50세 미만에 친족 중 한 사람은 디퓨즈 위암, 친족 중 다른 한 사람은 로불라 유방암 진단
- 같은 사람이나 가까운 친족 중 위암과 2개의 엘에스 관련 암 (표 6) 있는 경우

식도 – 공식적인 권고사항은 없지만

- 가족 중 스쿼머스 셀 식도암이 많은 경우

유전적 디퓨즈 위암 (CDH1 유전자 돌연변이때문에)

디퓨즈 위암 (병리에서 특별히 발견, 희귀)

- 디퓨즈 위암의 높은 위험도 (남자 70%, 여자 56%)
- 로블라 유방암율이 높아짐 (42%)
- 내시경, 초음파 검사는 도움이 안됨
- 20-30대는 위절제술 (위제거) 를 추천

유전적 디퓨즈 위암 (CDH1 유전자 돌연변이때문에)

CDH1 유전자 돌연변이 검사를 추천하는 경우

가족 중 한 명에게서 디퓨즈 위암으로 판명되고 가족 중 두 개의 위암 케이스가 있을 때

- 40대 미만에 디퓨즈 위암
- 가족 중 적어도 한 명에게서 50대 미만에 디퓨즈 위과 로불라 유방암이 있을 때

유전자 검사를 고려하셔야 하는 경우

- 가족 중 두 건 이상의 로불라 유방암이 있을 때
- 디퓨즈 위암과 구개열 있을 때

케이스 -유전적 디퓨즈 위암

52세 여자 51세에 위암 진단

병리: 미분화 카시노마, 시그넷 링 세포 모양, 디퓨즈 침투 패턴

치료 방향 결정을 위해 파운데이션 메디슨 시퀀싱 을 오더함

위암에서 CDH1 유전자 2개가 발견됨

케이스 2 – 암 시퀀싱

PATIENT RESULTS

3 genomic alterations

0 therapies associated with potential clinical benefit

0 therapies associated with lack of response

0 clinical trials

TUMOR TYPE: STOMACH ADENOCARCINOMA (NOS)

Genomic Alterations Identified†

ARID1A Y803*

CDH1 C688fs*1, splice site 531+1G>A

케이스 2 -유전적 디퓨즈 위암

유전자 검사 결과

Specific Site Analysis of CDH1

RESULTS		
CDH1 SPECIFIC SITE	c.2064_2065delTG Pathogenic Mutation:	Detected
INTERPRETATION		

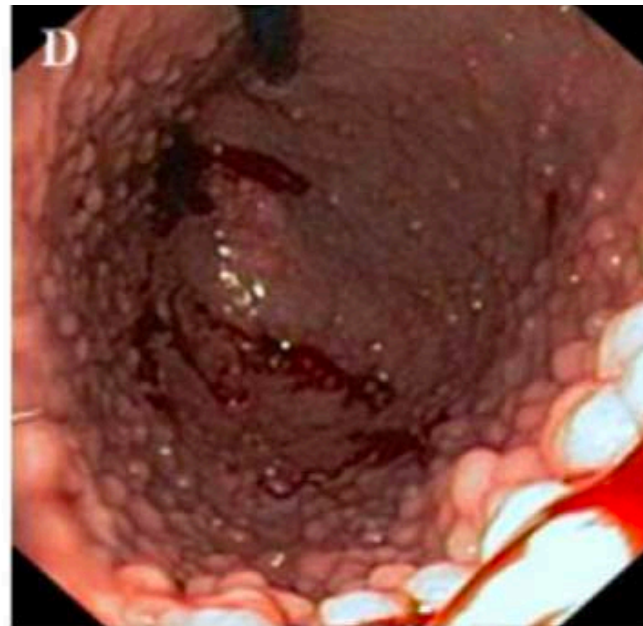
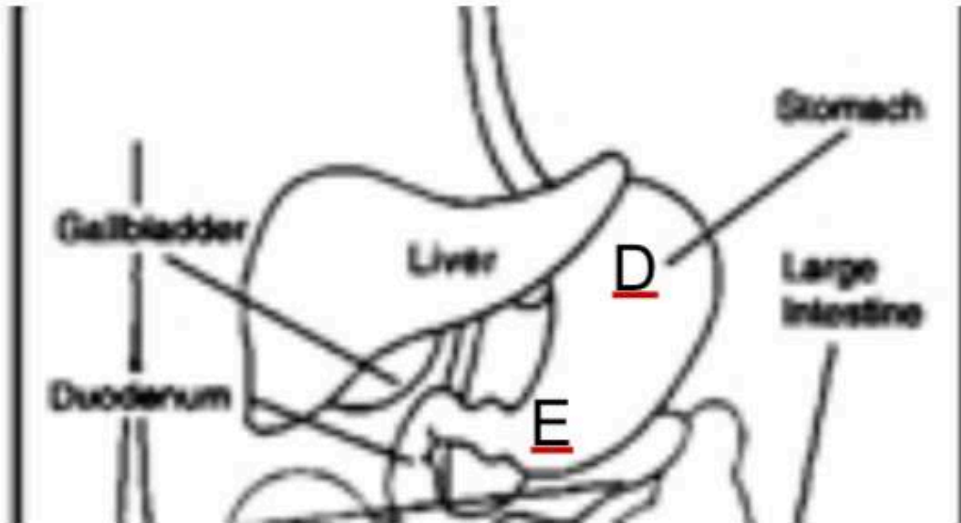
This individual is heterozygous for the c.2064_2065delTG pathogenic mutation in the CDH1 gene, which was previously identified in

가족들이 유전자 돌연변이 검사 받고 위험을 확인, 내시경
위절제술에 대해 의논 시작하게 됨

GAPPS 위 위 근위

GAPPS

2012년에 새로 알려짐
임상 검사가 가능함에도 불구하고 아직 매우 희귀함
용종이 100개 이상
위암 위험도가 높음



위암과 관련된 유전병

이 유전병들이 위암과 직접 관련된 강력한 결과는 없음

가족력있는 아데노마토러스 폴리포시스 (FAP)와 MUTYH 관련 폴리포시스 (MAP)
큰 용종이 적어도 20개 보통 100개 이상
위암 위험도가 1%미만이지만 높아짐

프츠 신드롬 과 주베니얼 폴리포시스 신드롬
위 대장에 헤마토마투스 용종
프츠 신드롬 위암 위험도는 29%
프츠 신드롬은 입술에 점이 나타나는 특징 있음
주베니얼 폴리포시스 위암 위험도는 20%



위암과 관련된 유전병

이 유전병들이 위암과 직접 관련된 강력한 결과는 없음

- 린 신드롬
 - 대장암 자궁암의 가장 흔한 유전요인
 - 위암 위험은 돌연변이 종류에 따라 다름. 고위험 돌연변이는 5-16%, 저위험 돌연변이는 1% 미만의 위암 위험
- 리 프라우메니 신드롬
 - 심한 암 신드롬, 30세 이전 유방암과 육종
 - 위암 위험은 2%

위암과 관련된 유전병

Syndrome	Associated gene(s)	Lifetime gastric cancer risk	Other associated cancers	Nonmalignant phenotypic features
HDGC	<i>CDH1</i> ; possibly <i>CTNNA1</i> , <i>MAP3K6</i> , and others	67%–70% (males), 56%–83% (females)	Lobular breast carcinoma	Cleft lip/palate in some families
FAP	<i>APC</i>	<1% ^a	Colorectal duodenal/ampullary, thyroid, desmoid tumors, hepatoblastoma, medulloblastoma	Colorectal (and duodenal and gastric) adenomas, gastric fundic gland polyps, osteomas, CHRPE, supernumerary teeth
GAPPS	<i>APC</i> (promoter 1B region)	Undefined, but likely higher than FAP	None known	Fundic gland polyps of the proximal stomach
Lynch syndrome	<i>MLH1</i> , <i>MSH2</i> , <i>MSH6</i> , <i>PMS2</i> , <i>EPCAM</i>	<1% to 13% ^a	Colorectal, endometrial, ovarian, urothelial, pancreatic, small-bowel, and hepatobiliary	Cutaneous sebaceous adenomas and keratoacanthomas
Li-Fraumeni syndrome	<i>TP53</i>	~5% ^a	Breast, sarcomas, lung, adrenocortical, brain (choroid plexus), leukemias, colorectal, many others	None
Peutz-Jeghers syndrome	<i>STK11</i>	~29%	Breast, pancreatic, lung, colorectal, small intestine, ovaries, testes	Hyperpigmentation of oral/genital mucosa, lips, fingers; hamartomatous polyps of GI tract, especially small bowel
Juvenile polyposis syndrome	<i>BMPR1A</i> , <i>SMAD4</i>	~21%	Colorectal and duodenal cancers	Juvenile polyps of the GI tract

Genetic causes of esophageal cancer

각화 과다증

- 매우 희귀 (세계에서 몇 가족만)
 - RHBDF2 유전자에 돌연변이로 인함
 - 스커머스 셀 식도암 위험 높아짐 (한 가족에 90% 이상)
 - 손바닥 발바닥에 아주 두꺼운 피부
 - 20세 부터 매년 상부 내시경 권고



오하이오 대학 유전자 팀에서는 무엇을 하나?

소화기 암 (위식도암 포함)의 전반적 IHC 검사

- 린 신드롬 검사 처음
- 전에는 대장암 자궁 내막암만 했음

TABLE 2. Prevalence of Lynch Syndrome by Tumor Type and MSI Status

Tumor Type	Total Count	MSI-H/I	% MSI-H/I Lynch	95% CI
Gastric	211	13	15.4 (2/13)	1.9 to 45.5
Esophageal	205	16	0 (0/16)	0.0 to 20.6

Latham et al. Microsatellite Instability Is Associated With the Presence of Lynch Syndrome Pan-Cancer. JCO 2018.

오하이오 대학 유전자 팀에서는 무엇을 하나?

유전으로 의심되는 돌연변이를 파운데이션 원 (암 유전자 검사 결과) 전부를 리뷰

요약

- 대부분의 위식도암은 유전이 아님
- 유전자 검사는 싸고 널리 가능함
- 유전적 신드롬이 가족 내에 발견되면 큰 영향이 있음
- 가족이 위험하다고 걱정되면 의사와 상의

감사합니다

- 레퍼에 도움 원하시거나 질문 있으시면 도와 드립니다
- Call Genetics at (614) 293-6694 - 약속
- @DocStanich



감사합니다

wexnermedical.osu.edu