

ORIGINAL ARTICLE

대장암의 가족력이 대장 선종 발생에 미치는 영향

최민영^{1,3}, 김병관^{1,3}, 김지원^{1,3}, 이국래^{1,3}, 정지봉^{1,3}, 이재경^{1,3}, 정용진^{1,3}, 김 원^{1,3}, 안동원^{1,3}, 김영훈^{1,3}, 주세경^{1,3}, 장미수^{2,3}, 권형주^{2,3}

서울대학교 보라매병원 내과¹, 병리과², 서울대학교 의과대학 내과학교실³

The Effects of Family History of Colorectal Cancer on the Development of Colorectal Adenoma

Min Young Choi^{1,3}, Byeong Gwan Kim^{1,3}, Ji Won Kim^{1,3}, Kook Lae Lee^{1,3}, Ji Bong Jeong^{1,3}, Jae Kyung Lee^{1,3}, Yong Jin Jung^{1,3}, Won Kim^{1,3}, Dong Won Ahn^{1,3}, Young Hoon Kim^{1,3}, Sae Kyung Joo^{1,3}, Mee Soo Chang^{2,3} and Hyeoung Ju Kwon^{2,3}

Departments of Internal Medicine¹ and Pathology², Seoul National University Boramae Hospital, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine³, Seoul, Korea

Background/Aims: Early detection of polyp is important for the prevention of colorectal cancer (CRC). There have been few studies to investigate the relationship between colorectal adenoma and family history of CRC (FHCRC) in Korea. The aim of this study was to identify the relationship between colorectal adenoma and FHCRC.

Methods: Between March 2009 and September 2010, 225 patients with adenomatous polyps were included. Their medical records with clinical history and size, numbers, histology of polyps were reviewed. Immunohistochemical staining using Bcl-2, Bax, p-AKT, NF- κ B, and β -catenin antibodies were performed. We compared the histology of adenoma and expression of immunohistochemical staining according to the existence of FHCRC.

Results: The incidence of colorectal adenoma increased in case of FHCRC ($p=0.029$). In patients with FHCRC, the mean age of patients was 49 years old and younger than patients without FHCRC. In addition in patients with FHCRC, the incidence of advanced adenoma was significantly higher than in patients without FHCRC ($p=0.001$). The expression of Bax was significantly lower in patients with FHCRC than without FHCRC ($p=0.046$).

Conclusions: There was a tendency for polyp to develop in their younger ages and to be more advanced adenomas in patients with FHCRC. The low expression of Bax, tumor suppressor gene, might be associated with the development of polyps in patient with FHCRC. Therefore, patients with FHCRC may be better to start screening colonoscopy earlier than patient without FHCRC. (Korean J Gastroenterol 2012;60:36-41)

Key Words: Colorectal neoplasms; Colorectal adenoma; Family history of colorectal cancer; Bcl-2-associated X protein

서론

대장암은 서구에서 암 사망률 2위를 차지할 정도로 발생빈도가 높은 암이다. 식생활이 서구화되면서 대장암은 국내에서도 급격히 증가하여 한국인 암종의 약 12.7%를 차지하고 암으로 인한 전체 사망 원인 중 남자는 4위, 여자는 3위를 차지

한다.¹ 대장암의 발생기전은 1951년 Jackman과 Mayo²가 adenoma-carcinoma sequence 학설을 처음 제시한 후 이를 뒷받침하는 여러 연구들이 발표되었으며, 현재 대부분의 대장암은 대장선종에서 발생하는 것으로 알려져 있다.³ 전암 병변으로부터의 대장암의 발생과 진행은 성장 촉진 신호의 증가, 성장 억제 신호의 감소, 증식, 전이 등이 관여하는 일련의 유

Received January 25, 2012. Revised April 18, 2012. Accepted April 21, 2012.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

교신저자: 김병관, 156-707, 서울시 동작구 보라매로 5길 20, 서울대학교 보라매병원 내과

Correspondence to: Byeong Gwan Kim, Department of Internal Medicine, Seoul National University Boramae Hospital, 5-gil 20, Boramae-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea. Tel: +82-2-870-2217, Fax: +82-2-870-3863, E-mail: byeonggwankim@gmail.com

Financial support: None. Conflict of interest: None.

전적 변화의 축적에 의해 다단계 과정을 밟게 된다.⁴ 그러나 이런 유전자들의 변이는 환자에 따라 발현 양상의 차이가 있고 이로 인해 대장암의 생물학적 특성이 달라질 수 있어 특정 유전자의 발현 여부 및 정도는 예후와 연관되기도 한다.⁵ 대장암의 예방 및 치료를 위해서는 전암 병변인 선종을 미리 발견하여 제거하는 것이 가장 중요하기 때문에 대장암의 위험요인인 가족력, 염증성 장질환, 유전성 용종증 등에 해당되는 환자는 더 젊은 나이에 대장내시경을 시행받도록 권고되고 있다. 대장암의 가족력이 대장 선종의 발생에 미치는 영향에 대한 국내외의 몇몇 연구들이 있지만 아직 논란이 많은 상태로 어떠한 연관성이 있는지 뚜렷하게 밝혀지지 않았으며 특히 면역조직화학 염색을 시행하여 연관성을 분석한 국내 연구는 아직 없었다. Nuclear factor kappa B (NF- κ B) p65는 암 세포의 성장 및 사멸에 관여하고 β -catenin과 phosphorylated-AKT (p-AKT) 및 Bcl-2도 세포 증식에 관여하여 암 발생에 중요한 역할을 한다.^{6,7} 이와 대조적으로 p53과 Bcl-2-associated X protein (Bax)는 암 세포의 성장을 억제하는 것으로 알려져 있다.⁸ 이번 연구는 대장암의 가족력이 대장 선종 발생과 상관관계가 있는지를 알아보고, 대장암의 가족력에 따라 세포 증식 혹은 억제에 관여하는 여러 신호전달 인자의 발현에 차이가 있는지를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

이번 연구는 병원 윤리 위원회의 승인을 받았으며 2009년 3월부터 2010년 9월까지 서울대학교 보라매병원 건강검진센터를 방문하여 대장내시경을 시행받은 1,123명 중 대장 선종이 발견된 225명을 대상으로 하였다. 대장폴립의 과거력이 있는 환자, 염증성장질환 등의 대장질환이 있는 환자 및 악성종양의 과거력이 있는 환자는 연구에서 제외하였다.

2. 방법

1) 대장내시경 시행 및 폴립의 관찰과 생검

환자들은 대장정결을 위해 검사 전날 polyethylene glycol (TaeJoon Pharmaceuticals, Seoul, Korea) 4 L를 복용하였다. 검사 시행 전 통증 완화를 위해 pethidine hydrochloride (Ha Na Pharmaceuticals, Seoul, Korea) 50 mg을 근육 주사하고 수면 유도제는 midazolam (Bukwang Pharmaceuticals, Seoul, Korea)을 사용했으며 대장내시경 검사는 2명의 숙련된 소화기내과 전문의가 시행하였다. 모든 폴립들은 조직학적 검사를 위해 생검이 시행되었으며 병변의 크기 및 개수 등을 기록지에 기록하였다.

2) 임상기록 및 병리조직 검토

환자의 임상기록을 토대로 성별, 연령 및 BMI를 조사하고 대장암의 가족력이 직계 가족에서 있는 경우를 가족력 있음, 그 외에는 가족력 없음으로 분류하였다. 생검한 폴립으로 제작된 병리 슬라이드의 검토는 2명의 숙련된 병리과 전문의가 시행하였다. 조직학적으로 용모형 조직의 포함 유무에 따라 관상형과 용모형으로 분류하였고 이형성은 저등급 및 고등급으로 분류하였다. 용모형 또는 크기가 10 mm 이상인 폴립 및 고등급 이형성을 가진 폴립은 진행성 선종(advanced adenoma)으로 정의하였다.

3) Tissue microarray 제작 및 면역조직화학 염색

대장선종으로 진단된 환자 중 대장암 가족력이 있는 경우를 환자군으로 설정한 후 대장암의 가족력이 없는 나머지 중에서 이들과 동일한 연령대와 성별을 가진 같은 수의 대조군을 설정하여 면역조직화학 염색을 시행하였다. Tissue microarray 제작을 위해 파라핀에 고정된 조직을 0.6 mm 지름의 실린더로 천공한 후 떼어서 tissue arrayer를 이용하여 다른 recipient의 파라핀 블록으로 옮겨 심었다. 그 후 환자군 및 대조군의 폴립 조직에 대하여 p-AKT (Epitomics Inc., Burlingame, CA, USA; 희석배율, 1 : 200), β -catenin (BD Transduction Laboratories, Franklin Lakes, NJ, USA; 희석배율, 1 : 800), NF- κ B p65 (Abcam Inc., Cambridge, MA, USA; 희석배율, 1 : 200), Bax (Epitomics Inc; 희석배율, 1 : 200), Bcl-2 (Dako A/S, Glostrup, Denmark; 희석배율, 1 : 100) 항체를 이용한 면역조직화학 염색을 autostainer로 시행하였다. Leica bond-max stainer (Leica Microsystems, Wetzlar, Germany)를 사용하여 탈파라핀과 함수 과정, 3% 과산화수소수 처리를 거쳐 100°C에서 20분간 가열 후 세척을 마쳤다. 이후 bond polymer kit (Leica Microsystems)를 적용하여 polymer detection 방법으로 반응시켰고 발색제로는 3,3-diamino-benzidine-tetrahydrochloride (Dako A/S)를 반응시켜 세척하였으며 Mayer's hematoxylin (BBC Biochemical, Stanwood, WA, USA) 대조염색을 실시하여 광학현미경 하에 관찰하였다.

4) 면역조직화학 염색의 결과 판정

염색결과의 판독은 2명의 병리전문의를 의하여 시행되었으며 40배, 100배 광학현미경 소견 하에서 판독하였다. Bcl-2와 Bax는 세포질 내에서 갈색으로 염색되는 세포가 종양세포의 10% 미만일 때를 0, 10-25%인 경우를 +1, 26-49%인 경우를 +2, 50% 이상의 세포에서 염색이 된 경우를 +3으로 판정하여 4등급으로 구분하였다.^{9,10} p-AKT는 전혀 염색되지 않은 경우를 0, 50% 미만의 약한 염색강도를 보인 경우를 +1, 50% 이상의 약한 또는 중등도의 염색강도를 보인 경우를 +2, 50% 이상의 강한 염색강도를 보인 경우를 +3으로

판정하였다.¹¹ NF- κ B p65는 세포질과 핵 모두에 염색되는 세포의 수가 10% 이상이면 양성으로, 그 외는 음성으로 판정하였다.¹² β -catenin은 세포막에 10% 이상 발현되나 핵에는 10% 미만으로 염색되는 정상 발현의 경우를 음성으로, 세포질 또는 핵에 10% 이상 염색되거나 또는 염색이 소실되는 이상 발현의 경우를 양성으로 판정하였다.^{5,13} 통계학적인 비교분석을 위해 Bax, Bcl-2, p-AKT는 0, +1을 약양성 발현군(low)으로, +2, +3을 강양성 발현군(high)으로 구분하였다.¹⁰

5) 통계분석

통계분석은 SPSS version 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였고, 95%의 신뢰수준을 가지고 양측 검정을 실시하였으며 유의 수준은 $p < 0.05$ 로 하였다. 전체 환자 중에서 대장암의 가족력에 따른 대장선종 발생의 연관성을 알아보기 위해 chi-square test를 실시하였고 대장선종 환자를 대장암 가족력 유무에 따라 두 군으로 나누어 임상적 특징 및 폴립의 개수, 크기, 조직학적 형태, 이형성 등과의 상관관계 분석을 위해 Mann-Whitney test를 실시하였다. 그리고 대장선종

환자 중 가족력이 있는 환자 11명을 환자군으로 설정하고, 가족력이 없는 환자 중 환자군과 동일한 연령대와 성별의 11명을 대조군으로 선별하여 대장선종의 임상적 특징 및 면역조직화학 발현을 비교하였다. 먼저 짝지은 두 군의 연령, 성별, BMI, 폴립의 개수, 크기, 조직학적 형태, 이형성의 분포를 알아보기 위해 McNemar 검정 및 paired t-test를 시행하였고 이에 따른 선종에서의 면역조직화학 발현의 차이를 비교하기 위해 generalized estimating equation 분석 기법을 실시하였다.

결 과

1. 대장암의 가족력과 대장선종 발생과의 상관관계

대장내시경을 시행받은 환자 총 1,123명 중 371명에서 대장폴립이 발견되었고 이 중 225명이 대장선종으로 진단되었으며 비선종성 폴립 환자 중 128명은 과증식성 폴립, 18명은 염증성 폴립으로 진단되었다. 대장폴립 및 선종의 유병률은 각각 33.1%, 20.1%로 기존의 연구와 유사한 결과를 보여주었다. 대장내시경을 시행받은 환자 총 1,123명 중 대장암의 가족력이 있는 경우 대장선종 발생이 의미있게 증가하였다($p=0.029$) (Table 1).

2. 대장암의 가족력에 따른 대장선종 환자의 임상적 특징

대장선종으로 진단된 225명을 대장암 가족력이 있는 11명과 나머지 214명의 두 군으로 나누어 연령, 성별, BMI, 폴립의 개수 및 크기, 조직학적 형태, 이형성과의 상관관계를 분석한 결과 대장암 가족력이 있는 군은 평균 연령이 낮았고 용모형 및 고등급 이형성 선종이 발생할 확률이 높았다(Table 2).

Table 1. The Relationship of Colonic Adenoma with Family History of Colorectal Cancer

Family history of colorectal cancer	Colonic adenoma		p-value
	Yes (n=225)	No (n=898)	
Yes (n=47)	11 (35.5)	20 (64.5)	0.029
No (n=1,076)	214 (19.6)	878 (80.4)	

Values are presented as n (%).

Table 2. Characteristics of the Patients with Colonic Adenoma according to Family History of Colorectal Cancer

	Family history of colorectal cancer		p-value
	Yes (n=11)	No (n=214)	
Age (yr)	49.0 \pm 9.4	55.9 \pm 10.0	0.023
Sex (male/female)	9/2	162/52	0.667
Body mass index (kg/m ²)	24.4 \pm 2.1	24.4 \pm 2.2	0.897
Polyp number			0.594
≤ 2	9 (81.8)	159 (74.3)	0.405
3-5	2 (18.2)	44 (20.6)	
≥ 6	0 (0.0)	11 (5.1)	
Polyp size (mm)			0.405
< 5	4 (36.4)	96 (44.9)	
5 ≤ and <10	4 (36.4)	96 (44.9)	
10 ≤	3 (8.9)	19 (8.9)	0.001
Histology			
Tubular adenoma	8 (72.7)	207 (96.7)	
Villous adenoma	3 (27.3)	7 (3.2)	0.001
Dysplasia			
Low grade	10 (90.9)	214 (100.0)	
High grade	1 (9.1)	0 (0.0)	

Values are presented as mean \pm SD, n, or n (%).

Table 3. Characteristics of Colonic Adenoma according to Family History of Colorectal Cancer

	Family history of colorectal cancer		p-value
	Yes (n=36)	No (n=40)	
Polyp size (mm)			0.386 ^a
< 5	12 (33.33)	17 (42.5)	
5 ≤ and <10	17 (47.22)	12 (30.0)	
10 ≤	7 (19.44)	11 (27.5)	0.304 ^a
Histology			
Tubular adenoma	29 (80.56)	35 (87.5)	> 0.050 ^b
Villous adenoma	7 (19.44)	5 (12.5)	
Dysplasia			
Low grade	35 (97.22)	40 (100.0)	
High grade	1 (2.78)	0 (0.0)	

Values are presented as n (%).

^aAnalyzed by generalized estimating equation, ^banalyzed by penalized maximum likelihood.

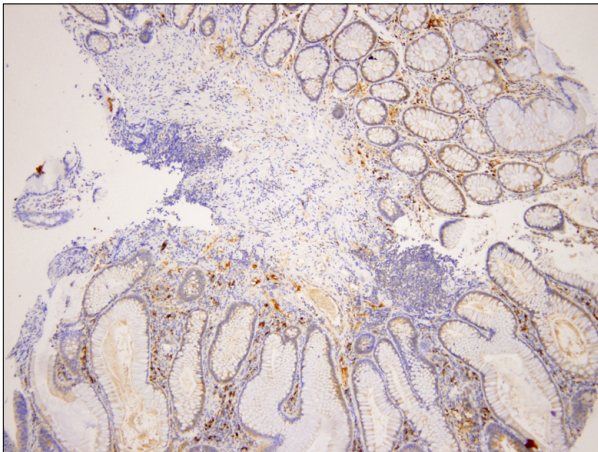


Fig. 1. Immunohistochemical expression of Bax in patient with family history of colorectal cancer. The picture showed lower expression than those of control group (H&E, $\times 100$).
Bax, Bcl-2-associated X protein.

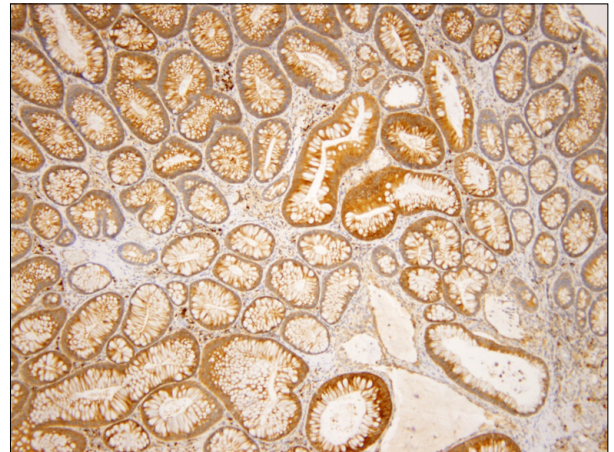


Fig. 2. Immunohistochemical expression of Bax in patient without family history of colorectal cancer. The picture showed higher expression than those of patient group (H&E, $\times 100$).
Bax, Bcl-2-associated X protein.

Table 4. Immunoexpressions of β -catenin, Bax, Bcl-2, NF- κ B p65, p-AKT of Colonic Adenoma according to Family History of Colorectal Cancer

		Patient group (n=36)	Control group (n=40)	p-value ^a
β -catenin	Positive	32 (88.9)	33 (82.5)	0.966
	Negative	4 (11.1)	7 (17.5)	
Bax	High	28 (77.8)	38 (95.0)	0.046
	Low	8 (22.2)	2 (5.0)	
Bcl-2	High	22 (61.1)	25 (62.5)	0.627
	Low	14 (38.9)	20 (50.0)	
NF- κ B p65	Positive	18 (50.0)	20 (50.0)	0.610
	Negative	18 (50.0)	20 (50.0)	
p-AKT	High	30 (83.3)	36 (90.0)	0.098
	Low	6 (16.7)	4 (10.0)	

Values are presented as n (%).

Bax, Bcl-2-associated X protein; NF- κ B p65, nuclear factor kappa B p65; p-AKT, phosphorylated-AKT.

^aAnalyzed by generalized estimating equation.

3. 대장선종 조직에서 신호전달 인자 발현에 대한 면역조직화학 분석

대장선종으로 진단된 225명 중 대장암의 가족력이 있는 11명의 선종은 36개, 이와 짝지는 대장암의 가족력이 없는 11명의 선종은 40개였다. 두 군 간의 폴립의 크기와 조직학적 형태 및 이형성을 폴립 단위로 분석한 결과 통계적으로 유의한 변수는 없었다(Table 3). 면역조직화학 분석에서 Bax의 발현은 환자군에서 낮게 발현되었으며(Figs. 1, 2) ($p=0.046$), 다른 항체의 발현은 두 군의 차이가 없었다(Table 4).

고 찰

이번 연구에서 대장암의 가족력이 있는 경우 대장선종의 발생연령이 낮았으며 조직학적으로 진행성 선종이 발생할 가능성이 높은 것으로 나타났다. 대장암의 가족력은 대장암 발생의 중요한 위험요인으로 알려져 있는데 전체 대장암의 5-15%에서 유전적 요인이 대장암 발생의 원인이라고 한다.¹⁴ 대장암의 가족력이 있는 경우 대장선종 및 진행성 선종의 발생이 증가한다는 연구들이 보고되고 있으나, 다른 연구들에서는 연관성이 없어 아직 명확한 결론은 내리기 어렵다.¹⁵⁻²¹ American Cancer Society에서 제안한 대장암 예방 권고안²²에 따르면, 대장암 환자의 80%에서 가족력이 있으며 직계 가족(부모, 형제 자매, 자녀)에서 가족력이 있는 경우 대장암 발생 위험률이 두 배로 증가하고, 특히 젊은 연령의 대장암 가족력이 있거나 직계 가족 중 대장암 환자의 수가 증가할수록 대장암 발생률이 높아진다. 이번 연구에서 225명의 대장선종 환자를 대상으로 대장암의 가족력이 대장선종의 발생에 어떠한 영향을 미치는지 분석한 결과, 대장암의 가족력이 있는 경우 대장선종이 의미있게 증가하였고, 보다 젊은 연령에서 발생하였으며, 용모형 및 고도 이형성증이 더 많았다. 이러한 결과는 대장암의 가족력이 있는 경우 50세보다 젊은 연령에서 대장암 선별검사가 권고되는 것을 뒷받침해 주는 결과라 하겠다. 한편 대장암의 발생은 많은 경우 WNT/Wingless pathway, TGF- β pathway, K-ras pathway, p53 pathway의 4가지 신호전달 체계의 유전적 변이에 의해 유발되며 특히 대장암의 가족력이 있는 경우 microsatellite instability가 증가한다고 보고되었다.^{23,24} 그 중 세포 증식에 중요한 β -catenin의 이상 발현과 NF- κ B p65 및 Bcl-2의 과발현은 대장선종 또는 대장

암의 발생과 연관된다고 알려져 있고, 반면 세포 사멸을 유도하는 Bax의 발현은 대장암의 진행과의 연관성이 아직 명확하지 않은 상태이다.²⁵⁻²⁹ 이번 연구는 국내외에서 처음으로 대장암의 가족력에 따른 대장선종 조직의 β -catenin, Bax, Bcl-2, NF- κ B p65, p-AKT의 면역조직화학 발현을 비교하였다. β -catenin, Bcl-2, NF- κ B p65, p-AKT는 가족력에 따라 면역조직화학 발현의 차이를 보이지 않았으며, 이는 대장암의 가족력이 있는 선종 환자수가 11명이라는 비교적 적은 표본수에서 기인한 것으로 생각된다. 반면 Bax는 가족력이 있는 대장선종군에서 발현이 감소하였다. 이러한 결과는 대장암 가족력이 있는 경우 대장선종에서 세포 증식이 활성화되는 과정에 종양 증식을 억제하는 Bax의 기능 감소가 관여할 가능성을 보여준다. Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT 신호체계의 활성화도 대장세포의 증식에 필요하다고 알려져 있는데, 이번 연구에서 대장암의 가족력의 유무에 따른 대장선종에서의 p-AKT 발현의 유의한 차이는 없는 것으로 나타났다.³⁰ 이번 연구는 국내에서 처음으로 가족력이 대장선종의 발생에 미치는 영향에 대해 면역조직화학 염색을 통해 분석한 연구라는 점에서 의의가 있지만, 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째, 대장암의 가족력이 있는 선종 환자수가 11명으로 통계적 제한이 있어 결과의 해석에 주의가 필요하다. 둘째, 여러 유전자에 대한 면역조직화학 염색을 시행하였으나 이에 대한 단백질 발현이나 messenger RNA 발현 등을 확인하지 못하였고, 정상 조직에서의 발현 정도를 확인하지 못했다. 이는 후향적 연구의 한계로서 향후 이에 대한 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이번 연구에서는 대장암 가족력이 있는 경우 대장선종의 발생이 증가하였으며 보다 젊은 연령에서 발생하였고, 조직학적으로 진행성 선종일 가능성이 높은 것으로 나타났다. 향후 대장암 혹은 대장선종의 가족력이 이들 종양의 발생과 진행에 미치는 영향 및 이 과정에 관여하는 세포 신호전달 인자들의 발현 양상에 대한 전향적인 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

요 약

목적: 대부분의 대장암은 대장 선종에서 발생하는 것으로 알려져 있으며, 대장 선종의 조기 발견이 대장암의 중요한 예방법으로 인정되고 있는데 아직까지 국내에서는 대장암의 가족력이 대장 선종의 발생과 어떠한 연관성이 있는지 명확하게 밝혀진 바가 없다. 이에 이번 연구에서는 대장암의 가족력이 대장 선종의 발생에 어떠한 영향을 미치는지 알아보고, 대장암 가족력 유무에 따른 대장 선종의 β -catenin, Bax, Bcl-2, NF- κ B p65, p-AKT의 발현을 면역조직화학 염색을 통해 비

교하고자 하였다.

대상 및 방법: 2009년 3월부터 2010년 9월까지 대장선종으로 진단된 225명을 대상으로 대장암의 가족력에 따른 선종의 크기, 개수 및 조직학적 소견 등을 비교하였다. 그리고 대장선종 환자 중에서 대장암의 가족력이 있는 11명과 성별과 연령대가 동일하면서 가족력이 없는 11명의 대조군을 선택하여 Bcl-2, Bax, p-AKT, NF- κ B p65, β -catenin의 면역조직화학 염색 발현을 비교하였다.

결과: 대장선종의 발생률은 대장암 가족력이 있는 경우에 유의하게 증가하였다($p=0.029$). 가족력이 있는 대장선종 환자는 평균 연령이 낮았으며(49세 vs. 55.9세, $p=0.023$) 용모성 선종과 고등급 이형성 선종이 더 많았다(27.3% vs. 3.2%, 9.1% vs. 0%, $p=0.001$). Bax 발현은 가족력이 있는 경우에 감소하였다($p=0.046$).

결론: 이번 연구는 대장암의 가족력이 있는 경우 보다 젊은 연령에서 선종의 발생이 증가하고 진행성 선종 발생이 증가할 수 있음을 보여준다. 또한 대장암의 가족력이 있는 경우 종양 억제 유전자인 Bax 발현이 더 낮았는데 이는 종양억제 유전자의 발현 억제를 통해 대장 선종에서의 세포 증식이 보다 촉진될 가능성을 시사한다. 따라서 대장암의 가족력이 있는 경우 더 이른 나이에 대장내시경 선별검사를 시행하는 것이 바람직하다고 생각한다.

색인단어: 대장 신생물; 대장선종; 대장암의 가족력; Bcl-2-associated X protein

REFERENCES

1. Cancer facts and figures 2010 in the Republic of Korea. [Internet]. Goyang (Korea): National Cancer Center. 2010 [cited 2012.4.21]. Available from: www.cancer.go.kr/cms/data/edu-data/_icsFiles/afieldfile/2010/07/21/cancer_fact_figures_2010_english.pdf.
2. Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. Surg Gynecol Obstet 1951;93:327-330.
3. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol 2000;95:3053-3063.
4. Karin M. NF-kappaB and cancer: mechanisms and targets. Mol Carcinog 2006;45:355-361.
5. Moon KM, Park YJ, Kim HS, et al. Correlation of beta-catenin and p53 protein expression with clinico-pathologic characteristics of colorectal Cancer. J Korean Soc Coloproctol 2002;18:311-316.
6. Behrens J, Jerchow BA, Würtele M, et al. Functional interaction of an axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. Science 1998;280:596-599.
7. Yu LL, Yu HG, Yu JP, Luo HS, Xu XM, Li JH. Nuclear factor-kappaB p65 (RelA) transcription factor is constitutively activated in hu-

- man colorectal carcinoma tissue. *World J Gastroenterol* 2004; 10:3255-3260.
8. Sinicrope FA, Ruan SB, Cleary KR, Stephens LC, Lee JJ, Levin B. Bcl-2 and p53 oncoprotein expression during colorectal tumorigenesis. *Cancer Res* 1995;55:237-241.
 9. Kim TM, Kim JS, Han SW, et al. Clinical predictors of recurrent venous thromboembolism: a single institute experience in Korea. *Thromb Res* 2009;123:436-443.
 10. Lee SJ, Jin SM, Lee SH, et al. Expression of Bcl-2, Bax and p27 in patients with papillary thyroid cancer with or without lymph node metastasis. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2010;53:153-158.
 11. Kim TJ, Lee JW, Song SY, et al. Increased expression of p - AKT is associated with radiation resistance in cervical cancer. *Br J Cancer* 2006;94:1678-1682.
 12. Lee SD. Immunohistochemical analysis of nuclear factor, p38, and cyclin D1 proteins in premalignant lesions and carcinomas of the colorectal mucosa. *Korean J Gastroenterol* 2008;52: 359-367.
 13. Zali MR, Moaven O, Aghdaee HA et al. Clinicopathological significance of E-cadherin, β -catenin and p53 expression in gastric adenocarcinoma. *J Res Med Sci* 2009;14:239-247.
 14. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 1994;331:1669-1674.
 15. Wilschut JA, Habbema JD, Ramsey SD, Boer R, Looman CW, van Ballegooijen M. Increased risk of adenomas in individuals with a family history of colorectal cancer: results of a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010;21:2287-2293.
 16. Wark PA, Wu K, van't Veer P, Fuchs CF, Giovannucci EL. Family history of colorectal cancer: a determinant of advanced adenoma stage or adenoma multiplicity? *Int J Cancer* 2009;125:413-420.
 17. Neklason DW, Thorpe BL, Ferrandez A, et al. Colonic adenoma risk in familial colorectal cancer—a study of six extended kindreds. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2577-2584.
 18. Atkin WS, Saunders BP; British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut* 2002;51(Suppl 5):V6-V9.
 19. Nam JH, Yang CH. Clinical characteristics and risk factors of colon polyps in gyeongju and pohang area. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:142-149.
 20. Strum WB. Impact of a family history of colorectal cancer on the prevalence of advanced adenomas of the rectosigmoid colon at flexible sigmoidoscopy in 3147 asymptomatic patients. *Dig Dis Sci* 2006;51:2048-2052.
 21. Song HJ, Jung SA, Kim HS, et al. The characteristics of colorectal adenoma with colonoscopic polypectomy in population under 50 years old: the KASID prospective multicenter study. *Intest Res* 2005;3:18-26.
 22. American Cancer Society. Colorectal cancer facts and figures 2011-2013. Atlanta: American Cancer Society, 2011.
 23. Park IJ, Kim HC, Yoon YS, Yu CS, Jang SJ, Kim JC. Clinicopathological characteristics of colorectal cancer with family history: an evaluation of family history as a predictive factor for microsatellite instability. *J Korean Med Sci* 2007;22(Suppl):S91-S97.
 24. Ricciardiello L, Goel A, Mantovani V, et al. Frequent loss of hMLH1 by promoter hypermethylation leads to microsatellite instability in adenomatous polyps of patients with a single first-degree member affected by colon cancer. *Cancer Res* 2003;63: 787-792.
 25. Resnick MB, Routhier J, Konkin T, Sabo E, Pricolo VE. Epidermal growth factor receptor, c-MET, beta-catenin, and p53 expression as prognostic indicators in stage II colon cancer: a tissue microarray study. *Clin Cancer Res* 2004;10:3069-3075.
 26. Aranha MM, Borralho PM, Ravasco P, et al. NF-kappaB and apoptosis in colorectal tumorigenesis. *Eur J Clin Invest* 2007;37: 416-424.
 27. Miyashita T, Krajewski S, Krajewska M, et al. Tumor suppressor p53 is a regulator of bcl-2 and bax gene expression in vitro and in vivo. *Oncogene* 1994;9:1799-1805.
 28. Krajewska M, Moss SF, Krajewski S, Song K, Holt PR, Reed JC. Elevated expression of Bcl-X and reduced Bak in primary colorectal adenocarcinomas. *Cancer Res* 1996;56:2422-2427.
 29. Hao CY, Moore DH, Wong P, Bennington JL, Lee NM, Chen LC. Alteration of gene expression in macroscopically normal colonic mucosa from individuals with a family history of sporadic colon cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:1400-1407.
 30. Sun M, Wang G, Paciga JE, et al. AKT1/PKBalpha kinase is frequently elevated in human cancers and its constitutive activation is required for oncogenic transformation in NIH3T3 cells. *Am J Pathol* 2001;159:431-437.