



Session 1. 특이한 상부위장관 질환 이해하기

유전성 위암

국립암센터 위암센터

조 수 정

Abstract

The vast majority of gastric cancers are sporadic, although it has been known that 3-5% of gastric cancers arise as a result of inherited gastric cancer predisposing conditions in western countries. Hereditary diffuse gastric cancer (HDGC) is a relatively rare disorder, with a mutated CDH1 gene as the only known cause. The criteria of HDGC are as follows; two or more documented cases of diffuse gastric cancer in first or second degree relatives with at least one diagnosed before the age of 50, or three or more cases of documented diffuse gastric cancer in first/second degree relatives, independent of age of onset. Carriers of a germline mutation in CDH1 have a lifetime risk of 80% of developing diffuse gastric cancer and prophylactic gastrectomy is recommended. Here, I describe hereditary gastric cancers and some guidelines for the mutation carriers.

서 론

위암은 발생률이 전세계적으로 감소하고 있지만 아직까지 암사망률의 3위를 차지하고 있고,¹ 우리나라에서도 가장 발생률이 가장 높은 악성종양의 하나이다. 일반적으로 위암의 원인은 유전적 요인, 식이, *Helicobacter pylori*, 흡연을 비롯한 환경적 요인, 화학적 발암원 등이 복합적으로 작용하는 것으로 알려져 있으나, 아직까지 암의 원인이 정확하게 규명되지 않았으며 따라서 암발생을 예방하는 것은 더욱 어렵다.

일반적으로 유전적 요인이 종양의 발생 여부를 결정하는 유전적 종양에서는 암을 발생시키는 명확한 원인이 존재하므로 유전적 요인 없이 발생하는 일반적인 암과 달리 암의 예방 및 조기 발견에 따른 암의 완치가 가능하다. 유전성 종양의 특징은 일반적으로 비유전성 종양에 비해 발생 연령이 젊고 발생장기에서 다발적으로 발생한다고 알려져 있다. 또한 유전성 종양의 유전자가 규명된 경우에는 환자의 가족을 대상으로 유전자 검사를 통해 유전자를 가진 경우(carrier)보다 적극적인 경과 관찰 또는 예방적 수술 내지 장기 적출을 시행하기도 한다.

위암 환자들의 가족 발생률이 더 높다는 등의 보

고로 미루어 볼 때 위암의 원인으로 유전적인 요인도 관련되어 있음을 예상할 수 있고, 일부의 위암에서 유전적 요인 역시 위암 발암과정에서 중요한 원인으로 작용할 것으로 판단된다. 유전성 위암은 서양에서 전체 위암발생의 3-5%를 차지한다고 알려져있지만^{2,3} 확실한 임상적 진단기준이 확립되어 있지 않다. 특히 우리나라에서는 유전적 원인의 기여도가 이보다 더 적을 것으로 예상되지만 전체 위암에서 차지하는 유병률이나 유전적 요인에 대한 연구가 매우 적었던 것이 사실이다. 본고에서는 유전성 위암의 진단과 치료, 유전자 감수성 검사의 임상적 적용에 관해 알아보기로 한다.

본 론

1. 위암의 원인으로서의 유전적 소인

1) 유전적 소인

위암(위선암)은 전통적으로 크게 장형(intestinal-type)과 미만형(diffuse-type)으로 구분된다.⁴ 최근 세계적인 위암 감소추세는 상당부분이 *H. pylori* 감염률 저하에 의한 장형위암 발생 저하에 기인하며, 미만형 위암은 장형 위암에 비해 환경적 요인보다는 유전적 요인이 더 많은 역할을 할 것이라고 생각되어져 왔다.^{5,6} 서양에서는 위암의 약 3-5%에서 우성 유전이 되며, 이러한 소인을 가지게 되면 위암이나 다른 장기의 고형암 발생이 늘어난다고 알려져 있다.⁷ 유전성 위암이라고 할 수 있는 기준은 다음과 같다.⁷ 첫번째, 젊은 나이에 병발하고 두번째, 위암 발생의 가족 집적성을 가지며, 세번째로 위암환자에서 다른 장기의 암이 있어야 한다. 서양에서는 가족 집적성이 미만형 위암에 더 흔하고 장형 위암에서는 드물다고 알려져있다.⁸⁻¹⁰

한편, 장형 위암의 가족 집적성에 대해서는 *H. pylori* 감염에 대한 염증반응을 증가시킴으로써

위암에 취약하게 하는 유전소인과 연관이 있다. interleukin 1β (IL- 1β), tumor necrosis factor α (TNF- α), IL-6, IL-8, IL-10, Toll-like receptor 4 (TLR-4), and transforming growth factor β (TGF- β) 유전자 다양성이 이에 해당하며,¹¹⁻¹³ 이러한 경우에는 한 개 혹은 몇 개의 높은 투과도(penetrance)를 가지는 강한 암유발 유전자 보다는 낮은 투과도를 가지는 대립유전자가 축적된 결과일 수 있다.

2) 유전성 미만형 위암(hereditary diffuse gastric cancer)

위암을 일으키는 유전자 변이에 대해서는 1998년 Guildford 등이 유전자 연관분석(genetic linkage approach)을 이용하여 미만형 위암에 이환된 뉴질랜드 마오리족의 3 가계에서 E-cadherin gene (CDH1)의 불활성 배선 돌연변이(inactivating germline mutation)를 규명하였다.¹⁴ CDH1은 16번 염색체에 존재하며 E-cadherin을 coding하는 유전자이다. E-cadherin은 상피세포의 분화와 구조 유지에 중요한 칼슘의존성 세포간 부착 단백질로서, 종양에서는 암 억제 역할을 담당한다.¹⁵

이후 현재까지 CDH1 배선 돌연변이는 최근의 메타 분석에서 122개가 보고되었으며,¹⁶ truncation 돌연변이일 때에 투과도가 높고 missense 돌연변이에 비해 위암 위험도가 80% 이상으로 높다고 알려져있다.¹⁷ 122예의 메타분석에서 대부분(87.5%)의 돌연변이는 위암발생이 낮은 지역에서 발견되었고, 위암발생이 높은 지역에서는 missense 돌연변이가 더 흔했다(68.8%).¹⁶ 유전자 레벨에서의 변화 뿐 아니라 CDH1 promoter 부위의 DNA methylation으로 인한 유전자 불활성화에 의한 E-cadherin 발현 감소도 보고되었다.¹⁸

우리나라에서 보고된 CDH1 돌연변이는 1999

년도에 가족력이 있는 위암환자의 분석을 통해 6번 엑손(731A > G)과 10번 엑손(1460 T > C)의 missense 돌연변이 2개가 보고되었다.¹⁹ 최근 국내의 2개 연구에서 CDH1 배선 돌연변이가 더 보고되었다. 2013년도에 발표된 연구²⁰에서 유전성 미만형위암 진단기준에 부합하는 23명의 환자 중 한명(4.3%)에서 CDH1 nonsense 배선 돌연변이가 발견되었다(1003 C > T, Arg335*). 이 연구에서 또한 25명의 50세 미만 미만성위암 환자의 CDH1 유전자 분석에서 2개(8%)의 배선 돌연변이를 보고하였다. Nonsense 돌연변이(1003 C > T, Arg335*)와 missense 돌연변이(715 G > A, Gly239Arg)로 각각 41세 여자와 28세 남자 환자였다. 또한, 2014년도에 발표된 국내 연구에서는 위암 가족력이 있는 무증상의 남자에서 missense 1018 A > G (Thr340Ala) 돌연변이를 보고하였는데,²¹ 특히 이 돌연변이는 유럽²²과 중국²³에서 유전성미만형위암가족에서 발견되었고, 기능적으로 Rho-GTPase 활성도를 증가시켜 세포 이동성을 증가시킨다고 알려져 있는 변이였다.²⁴ 흥미롭게도 2014년도에 발표된 위암 TCGA 연구에 따르면 미만형 위암이 많은 genomically stable subtype에서 RhoA 유전자의 체성 돌연변이가 15%에서 발견되었다고 보고된 바 있어,²⁵ CDH1 유전자 돌연변이에 의한 RhoA 활성도 변화가 미만형 위암 발생 유도에 영향을 주었을 가능성을 추측하게 한다.

CDH1 유전자의 배선 돌연변이로 인한 유전성 미만형 위암(hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)은 돌연변이가 있을 경우 일생동안 약 80%의 높은 투과도를 가진다고 알려져 있으며, 평균 이환 연령은 40세로 20-70대까지 다양한 연령분포를 보인다.²⁶ 이 유전자 돌연변이를 가진 가족에서는 상염색체 우성으로 유전되며, 이 유전자를 가진 여성은 유방암(lobular breast cancer) 위험

도 역시 80세까지 약 60%의 높은 이환율을 가진다고 알려져 있다.¹⁷ 전세계적으로 CDH1 유전자의 배선 돌연변이가 있는 약 100 가족이 보고되었으며, 돌연변이 보유자에게는 예방적 위절제술이 추천된다.^{17,27}

최근 유전성 미만형 위암 진단 기준에 부합하는 환자 가족에서 시행한 검사에서 CDH1 돌연변이 외에 CTNN1, BRCA2, PALB2 배선 돌연변이 등이 보고되었다.^{28,29} 향후 차세대시퀀싱 등을 통해 데이터가 축적되면 다른 원인 돌연변이에 대한 연구가 더 활발하게 진행될 수 있겠다.

3) 다른 유전성 종양과 동반되어 발생하는 위암

위암이 다른 유전성 종양과 동반되어 발생하는 경우가 있으며 위암과 관련된 유전성 종양 증후군은 유전성 유방 난소암(hereditary breast and ovary cancer),^{30,31} 유전성 비용종증 대장암(HNPCC),³² 가족성 용종증(familial adenomatous polyposis, FAP),^{33,34} MUTHY 연관 용종증(MUTYH-associated adenomatous polyposis, MAP),³⁵ 포이츠-예거 증후군(Peutz-Jeghers syndrome),³⁶ juvenile polyposis syndrome,³⁷ Li-Fraumeni syndrome,³⁸ Cowden syndrome³⁹ 등이 있다. 이러한 증후군에서 위암 발생률은 전반적으로 낮지만, 가족 특이적으로 위암 발생률이 높은 경우가 있어 주의를 요한다.

우리나라에서 보고된 바에 의하면 72명의 FAP 환자 중 3명(4.2%)에서 위암이 있었으며,⁴⁰ 상부 위장관내시경을 시행한 148명의 FAP환자에서 위선종이 14.2%, 위암이 2.7%로 보고되었다.³⁴ 또한 국내에서 HNPCC 가족을 대상으로 조사한 바에 따르면, 66 가족 1011 대상자중 22가족 25명의 위암이 발견되었고, 일반인구에 비해 HNPCC 및 1차 가족의 위암 상대위험도는 2.1이라고 보고하였다. 특히 나이가 어릴수록 위암 위험도가 상대적으로 높아졌다 (30대 11.3배, 40대 5.5배).⁴¹

따라서, 다른 유전성 종양 증후군과 동반되었을 때 상부위장관 내시경검사가 필수적이지만, 시작 시기나 기간에 대해서는 아직 확립된 바가 없다. NCCN 가이드라인에서는 40세 또는 가족 중 가장 이른 위암 발생 나이에서 5세를 뺀 연령부터 상부 위장관내시경을 시행하라고 권고한다.

2. 진단 기준

유전성 종양의 특징상 빈도가 적어 한 기관이나 한 나라만으로 연구하기 어려워 유전성 위암의 연구를 위한 국제 공동 연구 모임이 1990년대 말 시작되었다. 1999년에 시작된 International Gastric Cancer Linkage Consortium (IGCLC)을 중심으로 유전성 위암에 대한 진단과 치료, 유전 상담, 관리방법 등이 출간되었다. 2010년¹⁷⁾과 2015년에 유전성 미만형 위암에 대한 개정 가이드라인을 제시하였다.⁴²⁾ 특히 2015년도 가이드라인에는 유전상담, 위절제 수술 방법, 추적관리 방법, 병리 리포트, 위절제 후 영양관리까지 포괄하는 개정안이다.⁴²⁾

유전성 위암이 의심될 경우 가계도 분석 후에, 환자 뿐만 아니라 가족내 위암환자의 조직 리뷰가 필요하다. 진단기준은 다음과 같다.

1) 유전성 미만형 위암 (hereditary diffuse gastric cancer, HDGC)^{22,43)}

- 1차 또는 2차 가족력으로 연결된 2명의 미만형 위암이 있고, 그 중 한명은 50세 이전에 진단되어야 한다.
- 1차 또는 2차 가족력으로 연결된 3명의 미만형 위암이 있고, 나이는 상관없다.

이 임상 기준에 부합하는 가족의 약 25%에서 CDH1 배선 돌연변이가 발견된다고 알려져 있다.²²⁾

2) 유전성 미만형 위암 유전자 검사의 적응증 (indications for genetic testing for CDH1 mutations)⁴²⁾

① 확립된 기준

- 나이는 상관없이 1차 또는 2차 가족력으로 연결된 2명의 미만형 위암이 있다.
- 40세 이전에 진단된 미만형 위암
- 한 환자에서 미만형 위암과 유방암(lobular breast cancer)을 동시에 가지며 한개는 50세 미만에 진단됨

② 유전자 검사를 고려할 수 있는 기준

- 한명에서 양측성 유방암(lobular breast cancer)
- 1차 또는 2차 가족력으로 연결된 2명의 가족에서 50세 미만에 진단된 유방암(lobular breast cancer)
- 미만형 위암 환자의 1차 또는 2차 가족중 구순구개열(cleft lip/palate)이 있음
- In situ signet ring cell and/or pagetoid spreads of signet ring cells

서양에서와 같이 장형 위암의 빈도가 낮은 국가의 유전성 장형 위암의 선별 기준은 다음과 같이 제시되었으나, 아직까지 장형 위암 발생에 특이한 배선 돌연변이에 대한 보고는 거의 없다.

3) 가족성 장형 위암(familial intestinal gastric cancer, FIGC)⁷⁾

- 1차 또는 2차 가족력으로 연결된 2명의 장형 위암이 있고, 그 중 한명은 50세 이전에 진단되어야 한다.
- 1차 또는 2차 가족력으로 연결된 3명의 장형 위암이 있고, 나이는 상관없다.

4) 가족성 위암(familial gastric cancer, FIGC)⁷

- 1차 또는 2차 가족력으로 연결된 2명의 위암이 있고, 그 중 한명은 50세 이전에 진단되어야 한다.
- 1차 또는 2차 가족력으로 연결된 3명의 위암이 있고, 나이는 상관 없다.

5) 다른 유전성 종양과 동반된 위암(Gastric cancer in other tumor syndromes)

- 가족내에 유전성 종양 증후군의 돌연변이 보유자 중 적어도 2명 이상에서 위암이 발생한다.
- 유전성 종양 증후군: 유전성 유방 난소암(hereditary breast and ovary cancer), 유전성 비용종증 대장암(HNPCC), 가족성 용종증(familial adenomatous polyposis, FAP), MUTHY 연관 용종증(MUTYH-associated adenomatous polyposis, MAP), 포이트-예거 증후군(Peutz-Jeghers syndrome), juvenile polyposis syndrome, Li-Fraumeni syndrome, Cowden syndrome

3. DNA 분석

임상적으로 진단이 된 환자에서 CDH1 돌연변이 분석을 시행한다. 만약 유방암이나 대장암이 같이 있다면 BRCA1, BRCA2, HNPCC에 대한 검사가 필요하다. 드물게 임상적으로 Cowden 증후군이나 포이트 예거 증후군 등이 이 의심될 경우 이와 연관된 분석을 시행한다.

환자에서 원인 유전자를 찾으면 건강한 가족 구성원을 대상으로 검사를 시행해야 한다. CDH1, BRCA1, BRCA2 또는 다른 유전자에 대한 검사를

시행한다. HNPCC가 의심되면 먼저 조직학적으로 microsatellite instability (MSI)와 mismatch repair proteins인 MLH1, MLH2, MSH6, PMS2에 대한 면역화학염색을 먼저 고려한다.

4. CDH1 돌연변이 양성 HDGC 가족에 대한 치료

NCCN 가이드라인에서는 CDH1 돌연변이 보유자에게 다음과 같이 추천한다.⁴⁴

1) 예방적 위절제술

돌연변이가 확인되면 무증상 보유자에서 18-40세 림프절 절제없이 위절제술(total gastrectomy with Roux-en-Y esophagojejunostomy)을 시행한다. 만약 돌연변이 보유자가 예방적 위절제를 거부하면 상부위장관내시경을 시행하며 여러 곳의 임의 조직검사를 시행한다.

2) Cambridge 프로토콜에 의한 상부위장관내시경

CDH1 돌연변이 보유자에서 예방적 위절제술을 거부하였거나, CDH1 돌연변이 확률이 50%이거나, 유전요인은 확인되지 않았지만 임상적으로 HDGC가족의 위암 1차 가족력을 가진 경우는 surveillance목적의 내시경을 시행한다.

- *H. pylori* 검사에서 양성이면 제균한다.
- 1년마다 내시경을 시행하며, 공기를 넣었다 뱉다 하면서 30분이상 점막을 관찰하고, 이 상부위의 조직 검사 외에 30곳 이상의 임의 조직검사를 시행한다. 임의 조직검사는 전정부, 위각, 체부, 저부, 분문부의 5곳에서 각각 6개를 시행한다.

3) 유방 검사

CDH1 돌연변이 보유자인 여자 환자 또는 50%

의 확률로 CDH1 돌연변이를 가질 경우에는 NCCN 가이드라인⁴⁴에서 35세부터 1년마다 mammography 또는 MRI scan을 추천한다. 개정된 IGCLC 가이드라인⁴²에서는 mammography가 유방암(lobular breast cancer) 진단의 민감도가 높지 않아 CDH1 돌연변이 보유 여자에서는 30세부터 1년마다 MRI를 시행하도록 추천한다. 예방적 유방절제술은 일반적으로 권유되지는 않지만, 일부 고위험 환자에서 고려할 수 있다.

결론

유전성 위암은 상대적으로 위암 발생이 낮은 서양에서 주로 연구되었고, 우리나라와 같이 위암 발생률이 높은 곳에서 유전성 위암에 대한 포괄적 접근이 부족했던 것이 사실이다. 최근 유전자 검사에 대한 국민적 관심도가 높아졌고, 몇몇 보고에서와 같이 우리나라에서도 CDH1 배선 돌연변이가 드물지 않게 존재할 가능성이 있어 유전성 위암에 대한 보다 체계적인 관심과 연구가 필요하겠다.

References

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136: E359-86.
2. Pandalai PK, Yoon SS. Hereditary diffuse gastric cancer. *Principles of Clinical Cancer Genetics*: Springer, 2010:97-107.
3. McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11: 664-74.
4. Lauren P. The Two Histological Main Types

of Gastric Carcinoma: Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965;64:31-49.

5. Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 1993;71:2926-33.
6. el-Rifai W, Powell SM. Molecular and biologic basis of upper gastrointestinal malignancy. Gastric carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 2002;11:273-91, viii.
7. Kluijt I, Sijmons RH, Hoogerbrugge N, et al. Familial gastric cancer: guidelines for diagnosis, treatment and periodic surveillance. *Fam Cancer* 2012;11:363-9.
8. Gonzalez CA, Sala N, Capella G. Genetic susceptibility and gastric cancer risk. *Int J Cancer* 2002;100:249-60.
9. Hemminki K, Li X, Czene K. Familial risk of cancer: data for clinical counseling and cancer genetics. *Int J Cancer* 2004;108:109-14.
10. Lynch HT, Grady W, Suriano G, et al. Gastric cancer: new genetic developments. *J Surg Oncol* 2005;90:114-33; discussion 133.
11. El-Omar EM, Carrington M, Chow WH, et al. Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer. *Nature* 2000;404:398-402.
12. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124:1193-201.
13. Canedo P, Figueiredo C, Machado JC. After *Helicobacter pylori*, genetic susceptibility to gastric carcinoma revisited. *Helicobacter* 2007;12 Suppl 2:45-9.
14. Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial

- gastric cancer. *Nature* 1998;392:402-5.
15. Onitilo AA, Aryal G, Engel JM. Hereditary diffuse gastric cancer: a family diagnosis and treatment. *Clin Med Res* 2013;11:36-41.
 16. Corso G, Marrelli D, Pascale V, et al. Frequency of CDH1 germline mutations in gastric carcinoma coming from high- and low-risk areas: metanalysis and systematic review of the literature. *BMC Cancer* 2012; 12:8.
 17. 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;47:436-44.
 18. Yamamoto E, Suzuki H, Takamaru H, et al. Role of DNA methylation in the development of diffuse-type gastric cancer. *Digestion* 2011; 83:241-9.
 19. Yoon KA, Ku JL, Yang HK, et al. Germline mutations of E-cadherin gene in Korean familial gastric cancer patients. *J Hum Genet* 1999;44:177-80.
 20. Kim S, Chung JW, Jeong TD, et al. Searching for E-cadherin gene mutations in early onset diffuse gastric cancer and hereditary diffuse gastric cancer in Korean patients. *Fam Cancer* 2013;12:503-7.
 21. Choi HJ, Ki CS, Suh SP, et al. Presymptomatic identification of CDH1 germline mutation in a healthy korean individual with family history of gastric cancer. *Ann Lab Med* 2014;34:386-9.
 22. Oliveira C, Bordin MC, Grehan N, et al. Screening E-cadherin in gastric cancer families reveals germline mutations only in hereditary diffuse gastric cancer kindred. *Hum Mutat* 2002;19:510-7.
 23. Zhang Y, Liu X, Fan Y, et al. Germline mutations and polymorphic variants in MMR, E-cadherin and MYH genes associated with familial gastric cancer in Jiangsu of China. *Int J Cancer* 2006;119:2592-6.
 24. Suriano G, Oliveira MJ, Huntsman D, et al. E-cadherin germline missense mutations and cell phenotype: evidence for the independence of cell invasion on the motile capabilities of the cells. *Hum Mol Genet* 2003;12:3007-16.
 25. Cancer Genome Atlas Research N. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-9.
 26. Kluijdt I, Siemerink EJ, Ausems MG, et al. CDH1-related hereditary diffuse gastric cancer syndrome: clinical variations and implications for counseling. *Int J Cancer* 2012; 131:367-76.
 27. Norton JA, Ham CM, Van Dam J, et al. CDH1 truncating mutations in the E-cadherin gene: an indication for total gastrectomy to treat hereditary diffuse gastric cancer. *Ann Surg* 2007;245:873-9.
 28. Majewski IJ, Kluijdt I, Cats A, et al. An alpha-E-catenin (CTNNA1) mutation in hereditary diffuse gastric cancer. *J Pathol* 2013; 229:621-9.
 29. Hansford S, Kaurah P, Li-Chang H, et al. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome: CDH1 Mutations and Beyond. *JAMA Oncol* 2015;1:23-32.
 30. Jakubowska A, Nej K, Huzarski T, et al. BRCA2 gene mutations in families with aggregations of breast and stomach cancers. *Br J Cancer* 2002;87:888-91.
 31. Friedenson B. BRCA1 and BRCA2 pathways and the risk of cancers other than breast or ovarian. *MedGenMed* 2005;7:60.
 32. Capelle LG, Van Grieken NC, Lingsma HF, et al. Risk and epidemiological time trends of gastric cancer in Lynch syndrome carriers in the Netherlands. *Gastroenterology* 2010; 138:487-92.

33. Lynch HT, Snyder C, Davies JM, et al. FAP, gastric cancer, and genetic counseling featuring children and young adults: a family study and review. *Fam Cancer* 2010;9:581-8.
34. Park SY, Ryu JK, Park JH, et al. Prevalence of gastric and duodenal polyps and risk factors for duodenal neoplasm in Korean patients with familial adenomatous polyposis. *Gut Liver* 2011;5:46-51.
35. Win AK, Hopper JL, Jenkins MA. Association between monoallelic MUTYH mutation and colorectal cancer risk: a meta-regression analysis. *Fam Cancer* 2011;10:1-9.
36. van Lier MG, Westerman AM, Wagner A, et al. High cancer risk and increased mortality in patients with Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2011;60:141-7.
37. Pollock J, Welsh JS. Clinical cancer genetics: Part I: Gastrointestinal. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:332-6.
38. Masciari S, Dewanwala A, Stoffel EM, et al. Gastric cancer in individuals with Li-Fraumeni syndrome. *Genet Med* 2011;13:651-7.
39. Stanich PP, Francis DL, Sweetser S. The spectrum of findings in Cowden syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:e2-3.
40. Park J-G, Park KJ, Ahn Y-O, et al. Risk of gastric cancer among Korean familial adenomatous polyposis patients. *Diseases of the colon & rectum* 1992;35:996-998.
41. Park YJ, Shin KH, Park JG. Risk of gastric cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer in Korea. *Clin Cancer Res* 2000;6: 2994-8.
42. 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: 361-74.
43. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36:873-80.
44. 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.