

## 가족력이 있는 위암 환자의 특성

경북대학교 의과대학 외과학교실

박 성 훈 · 유 완 식 · 정 호 영

### Characteristics of Gastric Cancer Patients with Family History

Seong-Hoon Park, M.D., Wansik Yu, M.D. and Ho-Young Chung, M.D.

**Purpose:** A family history of gastric cancer is considered to be a possible etiologic factor. This study was designed to analyze the clinicopathological characteristics of gastric cancer patients with a family history of gastric cancer and to aid in planning diagnostic and therapeutic approaches in such patients.

**Methods:** Consecutive 859 gastric cancer patients who underwent surgery at Kyungpook National University Hospital were reviewed.

**Results:** Fifty one patients (5.9%) had a family history of gastric cancer. There were 56 family members with gastric cancer in 51 families. Based on the current Euro-American kinship classification, 50 (89.3%) family members were first-degree in distance and 6 (10.3%) were second-degree. There were no statistically significant differences in sex ratio and age distribution between the groups with and without a family history of gastric cancer. Among the 754 patients who underwent a gastric resection, there was a statistically significant difference in the depth of tumor invasion ( $p=0.041$ ). There were no statistically significant differences in lymph node metastasis, tumor stage, tumor location, macroscopic and microscopic types, or curability of the surgery between the groups. The overall 5-year survival rate was 59.1% in patients with a family history of gastric cancer, and 51.9% in patients without a family history, but this difference was not statistically significant. Also, there was no statistically significant difference in survival rate after a curative resection.

**Conclusion:** Patients with a family history of gastric cancer tended to be diagnosed earlier than patients without a family history. The majority of affected family members were 1st-

degree in distance, so genetic approaches and intensive screening examinations are recommended to those relatives for earlier detection of gastric cancer. (J Korean Surg Soc 2001;60:309-313)

**Key Words:** Gastric cancer, Family history

**중심 단어:** 위암, 가족력

Department of Surgery, School of Medicine, Kyungpook National University, Taegu, Korea

### 서 론

위암의 발생 원인은 아직 명확히 밝혀진 것이 없으나 유전적 인자와 환경적 인자 모두가 관여할 것이라고 생각된다. Videbaek등(1)은 위암의 원인이 되는 인자는 활성화되지 않은 채 유전이 되어 전해지다가 외부의 특정 인자에 의해 그 발현이 촉진될 것이라고 하였다. 위암 가족력은 nitrate나 nitrite가 풍부한 음식, 고염식, 특정 식이습관 등과 함께 위암 발생의 원인 인자들 중의 하나로 제시되고 있기는 하나(2-7) 아직 확실하지는 않고(8) 가족력 자체가 유전적인 배경으로서 작용하는지 또는 환경적인 영향의 하나인지에 대해서도 확실하지 않다. 암발생에 있어서 환경적 인자의 영향은 유전적 인자의 영향보다 더 크다는 주장이 있다.(9,10) 같은 유전학적 배경을 가지지만 서로 다른 환경에 있는 이민 인구의 암유병률이 본국에서의 유병률과 차이가 있는 것은 이를 뒷받침 해준다.(11) 그러나 Sonia등(12)은 위암 가족력이 있는 군에서 식이형태의 영향이 일반인구에서의 영향과 별 차이가 없음을 관찰하여 환경적인 영향과는 독립적으로 유전적인 영향이 작용할 것이라고 하였고, Kikuchi등(13)은 40대 미만의 환자에서의 위암발생과 가족력 유무에 대한 연구에서 위암에 이환된 부모가 있을 때 진행암의 빈도가 더 증가함을 관찰하였고, 위암의 발생이나 진단 각각에 모두 작용하는 유전적 소인이 있어서 가족력은 암 성장속도나 그 진행양상과의 관련을 통해 위암의 병기와 관련이 있을 것이라고 제기하기도 했다. Okawa등(14)은 암가족력이 있을 때 암 발생 장기의 일치정도에서 유방암, 대장암, 위암에서 유의

책임저자 : 박성훈, 대구광역시 중구 삼덕 2가 50번지

☎ 700-721, 경북대학교병원 일반외과

Tel: 053-420-5605, Fax: 053-421-0510

접수일 : 2000년 9월 19일, 게재승인일 : 2001년 1월 26일

2000년도 대한위암학회 춘계학술대회, 포스터 발표.

한 일치성을 보였고 특히 형제자매가 이환되어 있을 때 일치정도가 더 컸다고 보고하였다. 또한 위암에 이환된 부모가 있을 때보다 형제자매가 위암에 이환되어 있을 때 위암에 걸릴 위험도가 더 증가한다는 보고가 있으며,(5, 15) 위암에 이환된 가족이 많을수록 위암발생이 더 증가한다고 한다.(5,14,16) 그러나 위암 가족력 유무와 위암발생은 서로 관련이 없고, 위암에 이환된 부모, 형제자매를 가지는 각각의 환자군에 대한 비교에서도 위암발생에 유의한 차이를 보이지 않았다는 보고도 있다.(8,17)

이에 가족력이 있는 위암 환자의 임상적 및 병리학적 특성을 파악하여 위암의 가족력 유무에 따라서 발병연령이나 진행정도에 차이가 있는지, 또한 예후에 어떤 영향을 미치는지를 확인하여, 향후 위암의 가족력이 있는 사람에서 위암의 진단 및 치료에 대한 접근방법을 제시하고자 본 연구를 시행하였다.

**방 법**

**1) 대 상**

1990년 1월부터 1994년 12월까지 경북대학교병원 일반외과에서 위선암으로 진단되어 수술을 시행한 859명의 환자를 대상으로 하였다. 남녀비는 남자 573예(66.7%), 여자 286예(33.3%)로 2 : 1이었다. 연령분포는 19세에서 84세까지였으며 평균 55.64(±11.06)세로 남자 56.68(±10.36)세, 여자 53.56(±12.09)세이었다. 이 중 754예(87.8%)에서 위 절제수술을 시행하였고 105예(12.2%)에서는 고식적 수술을 시행하였다. 위 절제수술을 시행한 754예 중에서 579예(76.8%)는 근치적 절제술을, 175예(23.2%)는 비근치적 절제술을 시행하였다.

**2) 방 법**

문진시 위암 가족력 유무를 확인하고, 가족력이 있는 경우 위암에 이환된 가족 구성원의 수 및 환자와의 관계를 조사하였다. 친족관계의 분류는 bilaterality와 collateral merging의 특징을 가지는 Eskimo식 혈통체계에 바탕을 둔 현재의 구미식 혈통체계를 기준으로 하여 도수로 구분하였다. 전체 대상 환자들 중에서 위암 가족력이 있는 환자들(가족력군)과 위암 가족력이 없는 환자들(비가족력군)로 나누어 양군간의 성별, 나이 등의 임상적 특성과, 절제수술을 시행한 754예를 대상으로 하여 양군간에 위암의 침윤 깊이, 림프절 전이, 원격 전이, 위치, 육안형 및 조직학적 분화도, 위 절제 범위, 림프절 광청 범위, 수술의 근치도 및 수술 후 생존기간을 비교하였다. TNM 분류는 UICC의 1997년 방법을(18) 이용하였다. 수술 술식은 위 전절제술, 위 아전절제술, 무절제로 구분하였고 림프절 광청은 D1, D2, D3으로 구분하였다.(19) 근치도는 근치적 절제와 비근치적 절제로 구분하였다.(20) 환자들의 추적관찰은 외

래방문 또는 전화 면담을 통하여 생존유무 및 사망원인을 확인하였고 최소한 5년 이상 추적조사를 하였는데 추적률은 96.3%이었다. 각 변수의 비교는 Pearson's chi-square test 혹은 Fisher's exact test, 및 Student's t-test를 이용하였다. 생존율은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 산출하였고 log-rank 방법으로 비교하였다. 유의수준은 5%로 하였다.

**결 과**

**1) 가족력 및 가족 구성원**

위암 가족력이 있는 환자는 51예(5.9%)이었고, 그 중 46예(90.2%)에서 1명, 5예(9.8%)에서 2명의 이환된 가족이 있었다. 위암에 이환된 가족 구성원의 분포를 보면 부자관계가 31예(55.4%), 형제자매 19예(33.9%), 삼촌 3예(5.4%), 사촌 3예(5.4%)이었고, 친족관계의 도수는 1도(first-degree) 거리관계의 가족이 50예(89.3%), 2도(second-degree) 가족이 6예(10.7%)이었다.

**2) 성별 및 연령분포**

가족력군 51예 중, 남자는 34예(66.7%), 여자는 17예(33.3%)로 남녀비는 2 : 1이었고, 비가족력군에서는 남자 539예(66.7%), 여자 269예(33.3%)로 남녀비 2 : 1로 같았다(p=0.995).

가족력군의 연령분포는 26세에서 77세까지였으며 평균 연령은 54.1(±11.7)세이었고, 비가족력군의 평균연령은 55.7(±11.1)세이었다. 가족력군, 비가족력군 모두 50대와 60대가 가장 많았다(Table 1).

**3) 임상 및 병리학적 특성**

가족력군에서는 조기위암 15예(29.4%), 진행위암 36예(70.6%)이었고, 비가족력군에서는 조기위암 167예(20.7%), 진행위암 641예(79.3%)로 통계학적으로 유의한 차이는 없었으나(p=0.138), 침윤깊이에 따라서는 pT1, pT2가 가족력

**Table 1. Age distribution\***

Age	Family history (-)	Family history (+)
11~20	1 (0.1%)	-
21~30	7 (0.9%)	2 (3.9%)
31~40	82 (10.1%)	6 (11.8%)
41~50	127 (15.7%)	7 (13.7%)
51~60	321 (39.7%)	21 (41.2%)
61~70	218 (27.0%)	14 (27.5%)
71~80	49 (6.1%)	1 (2.0%)
81~90	3 (0.4%)	-

\*p=0.238

군에서는 각각 15예(34.1%)로 비가족력군의 167예(23.5%), 176예(24.8%)보다 통계학적으로 유의하게 높은 빈도를 나타내었다(Table 2, p=0.041). 림프절 전이정도(pN), 원격 전이 유무 및 병기의 분포는 양군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

**Table 2.** Comparison of clinico-pathological factors

	Family history (-) (n=710)	Family history (+) (n=44)	p-value
Depth of invasion			0.041
pT1	167 (23.5%)	15 (34.1%)	
pT2	176 (24.8%)	15 (34.1%)	
pT3	333 (46.9%)	11 (25.0%)	
pT4	34 (4.8%)	3 (6.8%)	
Nodal metastasis			0.893
pN0	343 (48.3%)	24 (54.5%)	
pN1	94 (13.2%)	4 (9.1%)	
pN2	203 (28.6%)	7 (15.9%)	
pN3	70 (9.9%)	9 (20.5%)	
Distant metastasis			0.746
M0	619 (87.2%)	44 (100.0%)	
M1	91 (12.8%)	0 (0%)	
Location			0.203
Lower 1/3	356 (50.1%)	21 (47.7%)	
Middle 1/3	220 (31.0%)	19 (43.2%)	
Upper 1/3	86 (12.1%)	4 (9.1%)	
Whole stomach	48 (6.8%)	—	
Gross type			0.914
Early gastric cancer			
Type I	14 (8.4%)	2 (13.3%)	
Type IIa	28 (16.8%)	2 (13.3%)	
Type IIb	90 (53.9%)	7 (46.7%)	
Type IIc	32 (19.2%)	4 (26.7%)	
Type III	3 (1.8%)	—	
Advanced gastric cancer			0.239
Borrmann I	39 (7.2%)	—	
Borrmann II	293 (54.0%)	14 (48.3%)	
Borrmann III	185 (34.1%)	15 (51.7%)	
Borrmann IV	26 (4.8%)	—	
Histologic type			0.776
Papillary	2 (0.3%)	—	
Well differentiated	107 (15.1%)	9 (20.5%)	
Moderately differentiated	205 (28.9%)	11 (25.0%)	
Poorly differentiated	350 (49.3%)	19 (43.2%)	
Signet-ring cell	21 (3.0%)	4 (9.1%)	
Mucinous	25 (3.5%)	1 (2.3%)	

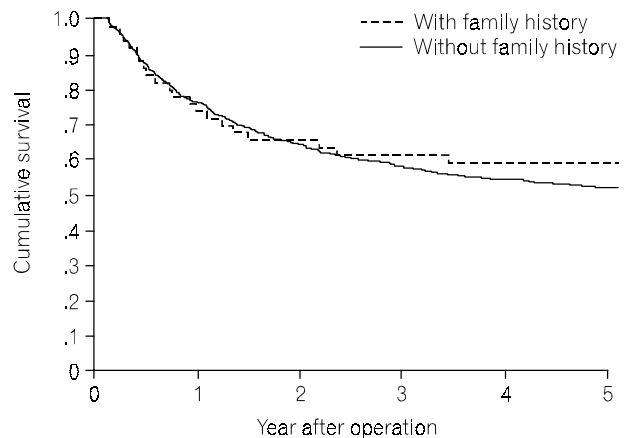
원발 종양의 위치, 종양의 육안형 및 조직학적 분화도는 가족력군과 비가족력군간에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 2). 또한 가족력군의 경우 위암진단 과정을 조사하였는데, 특별한 증상이 없는 상태에서 건강검진 등을 통해 위암이 진단된 예는 없었으나, 경미한 비특이적 소화기 증상이 있어 정기적으로 시행한 검사 도중 발견된 경우는 31예(60.8%)이었고, 증상이 있어도 검사 없이 지내다가 증상이 심해진 후 검사하여 진단된 경우나 토혈, 위 폐색 등의 심한 증상으로 최초 검사에서 위암이 진단된 경우는 20예(39.2%)이었다.

**4) 수술 술식 및 근치도**

위 절제수술을 시행한 754예 중에서 위암 가족력이 있는 환자는 44예로 5.8%이었다. 가족력군과 비가족력군간에 위 절제 범위, 림프절 광청 범위 및 근치수술의 비는 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Table 3).

**Table 3.** Operative procedures and curability of surgery

	Family history (-) (n=710)	Family history (+) (n=44)	p-value
Gastric resection			0.640
Subtotal	513 (72.3%)	33 (75.0%)	
Total	197 (27.7%)	11 (25.0%)	
Lymph node dissection			0.710
D1	27 (3.8%)	1 (2.3%)	
D2	145 (20.4%)	9 (20.5%)	
D3	538 (75.8%)	34 (77.3%)	
Curability			0.772
Curative	546 (76.9%)	33 (75.0%)	
Noncurative	164 (23.1%)	11 (25.0%)	



**Fig. 1.** Survival curves of patients according to the family history.

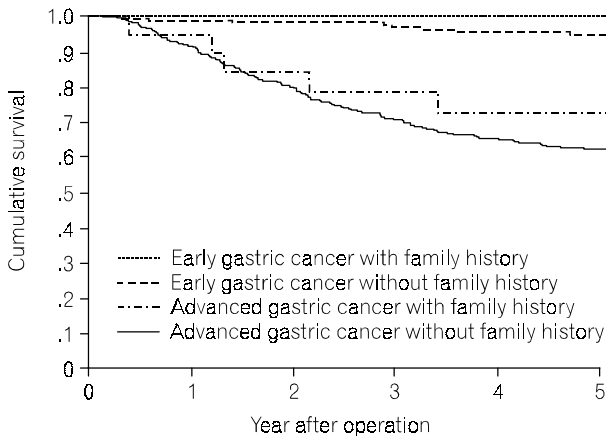


Fig. 2. Survival distribution of patients after curative resection according to the family history.

5) 생존율

가족력군에서는 암사망 20예(83.3%), 비암사망 4예(16.7%) 이었고, 비가족력군에서는 암사망 374예(84.6%), 비암사망 68예(15.4%)로 두 군간 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.866).

수술 후의 전체 5년 생존율은 가족력군은 59.1%, 비가족력군은 51.9%이었고(Fig. 1, p=0.504), 근치적 절제수술 후의 5년 생존율은 조기위암의 경우 가족력군에서 100%, 비가족력군에서 94.7%로 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며(p=0.407), 진행위암의 경우도 가족력군에서 72.5%, 비가족력군에서 62.1%로 유의한 차이가 없었다(Fig. 2, p=0.432).

고 찰

위암 환자에서 가족력을 가지는 경우는 10~19%로 보고되고 있으나(14,15,21) 본 연구에서는 5.9%의 빈도를 보였고, 위암에 이환된 가족들의 분포를 보면 부모 51.8%, 형제자매 33.9%, 자녀 3.6%로 가까운 가족이 대부분으로, 위암 가족력의 빈도가 타 연구결과와 차이를 보이는 것은 친척에 대해서 잘 모르고 있거나 별 관심을 두지 않아 발생하는 attention bias 또는 recall bias의 영향이거나 의무기록의 부실에 의한 영향도 있었을 것으로 생각된다.

대장암은 가족력 유무에 따라 암발병 연령분포에 차이를 보이지만 유방암, 위암에서는 차이가 없었다는 연구결과가 있으며,(14) 본 연구에서도 평균연령 및 연령분포에 있어 두 군간의 차이는 없었다.

Kikuchi등(13)은 부모나 조부모가 위암에 이환되어 있을 때 진행암이 더 많음을 보고하였으나 본 연구에서는 가족력군에서 침윤깊이가 얇은 경우가 비가족력군보다 통계

학적으로도 유의하게 많았다(p=0.041). 또한 가족력군의 경우 건강검진을 받은 예는 없었으나, 경미한 비특이적 증상으로 정기적으로 검사를 시행하여 위암이 진단된 예는 60.8%로, 이는 가족 중에 위암환자가 있으면 위암에 대한 관심이 많아서 그만큼 조기에 발견된 것을 반영한 것으로 판단된다. 림프절 전이에 있어서 Ogoshi등(22)은 미분화 위선암 환자에서 위암사망 가족력을 가지는 환자군에서는 더 높은 림프절 전이빈도를 보였다고 보고하였으나, Seto등(23)은 조기위암에서 위암 가족력은 림프절 전이양상과 관련이 없는 것으로 보고하였다. 본 연구에서는 유의한 수준은 아니었으나 가족력군에서 pN0군이 더 많았고, 비가족력군에서 pN1, pN2군이 더 많았으며 병기 또한 통계학적으로 유의한 수준은 아니었으나 가족력군에서 I기, II기가 더 많아서 이 또한 조기 발견을 위한 관심이 높음을 반영한 것으로 판단된다. Inoue등(7)은 위암 가족력이 있을 때 하1/3과 중1/3 부위에 더 많이 발생하고 상1/3의 암은 모계의 위암 가족력이 있을 때만 증가되기 때문에, 위암 가족력은 위암발생에 있어 위내 위치에 따라 다르게 작용하며 모계 위암 가족력의 영향이 있을 것이라고 주장하였고, Morita등(16)은 위암 가족력이 있을 때 다발성 위암의 발생이 더 많았다고 보고하였다. 그러나 본 연구에서는 원발종양의 위치에 있어서도 가족력군에서 하1/3, 중1/3, 상1/3의 순이었고 그 분포에 있어서도 비가족력군과 차이가 없었다. 또한 각각의 육안형의 분포, 조직형에 따라서도 두 군간의 차이는 없었다. Kato등(24)은 위암의 발생 원인에 대한 전향적 연구에서 위암 가족력이 있을 때 위암 사망률이 유의하게 높았음을 보고하였으나, 본 연구에서는 생존율에 있어서도 수술 후 전체 5년 생존율은 가족력군 59.1%, 비가족력군 51.9%로 가족력군이 조금 더 높으나 통계학적으로 유의한 수준은 아니었고(p=0.504), 근치적 절제수술 후의 5년 생존율은 조기위암의 경우 가족력군에서 100%, 비가족력군에서 94.7%로 통계학적으로 유의한 차이가 없었으며(p=0.407), 진행위암의 경우도 가족력군에서 72.5%, 비가족력군에서 62.1%로 유의한 차이가 없었다(p=0.432).

본 연구에서 위암의 가족력이 있는 환자는 침윤깊이가 얇은 경우가 통계학적으로도 유의하게 많았고, 통계학적으로 유의한 수준은 아니었으나 림프절 전이가 없는 경우가 더 많았으며, 병기도 I기와 II기가 더 많았다. 그러나 위암 가족력의 유무에 따라서 성별, 연령별 차이나, 암의 위치, 육안형, 조직형의 차이는 없었고, 생존율에 있어서도 차이를 보이지 않았다. 그러나, 가족력군에서 1도의 관계가 89.3%이었으므로 향후 유전학적인 접근이 따라야 할 것이며, 이런 관계의 사람들에서는 철저한 정기검진을 통하여 보다 조기에 발견하여 치료 성적을 향상시키려는 노력도 아울러 기울여야 하겠다.

## REFERENCES

- 1) Videbaek A, Mosbech J. The aetiology of gastric carcinoma elucidated by a study of 302 pedigrees. *Acta Med Scand* 1954;149:137-58.
- 2) Nagase H, Ogino K, Yoshida I, Matsuda H, Yoshida M, Nakamura H, et al. Family history-related risk of gastric cancer in Japan: a hospital-based case-control study. *Jpn J Cancer Res* 1996;87:1025-8.
- 3) Yu GP, Hsieh CC. Risk factors for stomach cancer: a population-based case-control study in Shanghai. *Cancer Causes Control* 1991;2:169-74.
- 4) Hirayama T, Waterhouse JAH. Cancer risks by site. *UICC Tech Rep Ser*; 1980. p.41.
- 5) Palli D, Galli M, Caporaso NE, Cipriani F, Decarli A, Saieva C, et al. Family history and risk of stomach cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:15-8.
- 6) Asano A, Mizuno S, Sasaki R, Aoki K. Family study of cancer among gastrectomized patients. *Gan No Rinsho* 1987;33(5 Suppl):463-8.
- 7) Inoue M, Tajima K, Yamamura Y, Hamajima N, Hirose K, Kodera Y, et al. Family history and subsite of gastric cancer: data from a case-referent study in Japan. *Int J Cancer* 1998; 76:801-5.
- 8) Tominaga K, Koyama Y, Sasagawa M, Hiroki M, Nagai M. A case-control study of stomach cancer and its genesis in relation to alcohol consumption, smoking, and familial cancer history. *Jpn J Cancer Res* 1991;82:974-9.
- 9) Wynder EL, Gori GB. Contribution of the environment to cancer incidence, An epidemiologic exercise. *J Natl Cancer Inst* 1977;58:825-32.
- 10) Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in Unites States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-308.
- 11) Haenszel W, Kurihara M. Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the Unites States. *J Natl Cancer Inst* 1968;40:43-68.
- 12) Sonia E. Munoz, Monica Ferraroni, Carlo La Vecchia, Adriano Decarli. Gastric cancer risk factors in subjects with family history. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:137-40.
- 13) Kikuchi S, Nakajima T, Nishi T, Kobayashi O, Konishi T, Inaba Y, et al. Association between family history and gastric carcinoma among young adults. *Jpn J Cancer Res* 1996;87: 332-6.
- 14) Okawa H, Kato I, Tominaga S. Family history of cancer among cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 1985;76:113-8.
- 15) Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, et al. Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer* 1990;66:2047-51.
- 16) Morita M, Kuwano H, Baba H, Taketomi A, Kohnoe S, Tomoda H, et al. Multifocal occurrence of gastric carcinoma in patients with a family history of gastric carcinoma. *Cancer* 1998;83:1307-11.
- 17) Murata M, Takayama K, Nagashima Y. Family history of cancer in a female cohort population in Japan. *Cancer Detect Prev* 1991;15:69-75.
- 18) International Union against Cancer. Sobin LH. Wittekind Ch. "TNM Classification of Malignant Tumors" 5th ed. Heiderberg; Springer-Verlag; 1997.
- 19) Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. Second English Edition. Kanehara & Co. Ltd. Tokyo; 1997.
- 20) Japanese Research Society for Gastric Cancer. Japanese Classification of Gastric Carcinoma. First English Edition. Kanehara & Co. Ltd. Tokyo; 1995.
- 21) La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A. Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer* 1992;70:50-5.
- 22) Ogoshi K, Tajima T, Mitomi T, Tsuji K. HLA antigens are candidate markers for prediction of lymph node metastasis in gastric cancer. *Clin Exp Metastasis* 1996;14:277-81.
- 23) Seto Y, Nagawa H, Muto T. Impact of lymph node metastasis on survival with early gastric cancer. *World J Surg* 1997; 21:186-89, discussion 190.
- 24) Kato I, Tominaga S, Matsumoto K. A prospective study of stomach cancer among a rural Japanese population: a 6-year survey. *Jpn J Cancer Res* 1992;83:568-75.