

REVIEW ARTICLE

# 소화기암 치료 후 발생하는 2차 원발성 암

박정엽

연세대학교 의과대학 내과학교실

## Second Primary Cancer after Treating Gastrointestinal Cancer

Jeong Youp Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

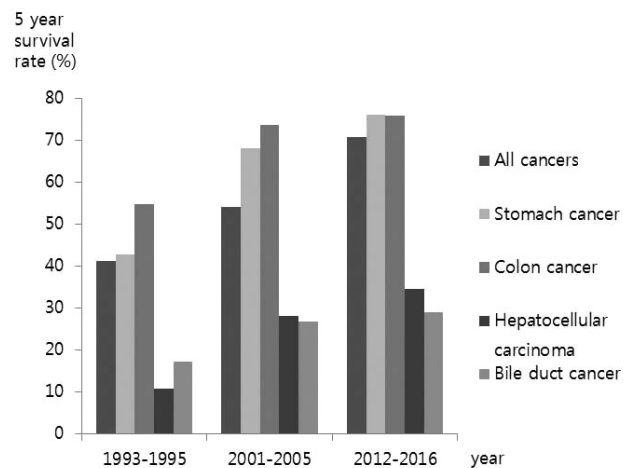
Advances in diagnosis and therapeutic technologies have brought increased life expectancy for most cancers, but paradoxically it also has increased the risk of second primary malignancies. Cancer survivors have a higher risk of developing cancer than the general population. This suggests that more studies are needed to develop screen and management programs for cancer survivors, especially patients with gastrointestinal cancers, which are the most common cancers in Korea. (Korean J Gastroenterol 2019;74:193-196)

**Key Words:** Neoplasms; Secondary primary; Gastrointestinal neoplasms

### 서론

암 진단과 치료 기술의 발달로 암 환자의 생존 기간이 점차 늘어나고 있다.<sup>1-3</sup> 2016년도에 발표된 국가암등록통계에 따르면 전체 암의 5년 생존율은 1993-1995년도에 41.2%였던 것이 2012-2016년도에는 70.6%로 상승하였다.<sup>4</sup> 생존율의 상승은 암 생존자 숫자의 상승으로 이어져 2014년도에 암 생존자의 숫자는 약 백만 명에 도달한 것으로 추정된다.<sup>5</sup> 많은 암 중에서도 소화기내과 의사가 자주 접하는 우리나라에서 가장 흔하게 발생하는 암인 위암과 대장암의 5년 생존율이 1993-1995년도에는 위암 42.8%, 대장암 54.8%, 2012-2016년도에는 위암 76.0%, 대장암 75.9%로 상승하였다는 점은 특히 주목할 필요가 있다 (Fig. 1).<sup>4</sup>

암 생존자들이 가지는 여러 문제 중 하나로 2차 원발성 암이 있다. 암을 한 번 경험하였던 환자는 또 다른 암을 가질 위험이 있으며,<sup>6,7</sup> 특히 위암이나 대장암처럼 생존 기간이 길어



**Fig. 1.** Five-year survival rates (%) of cancer at all sites, stomach, colon, liver, and bile duct according to the year of diagnosis from 1993 to 2016 in Korea.<sup>4</sup>

Received September 18, 2019. Revised October 2, 2019. Accepted October 2, 2019.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. Copyright © 2019. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박정엽, 03722, 서울시 서대문구 연세로 50-1, 연세대학교 의과대학 내과학교실

Correspondence to: Jeong Youp Park, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea. Tel: +82-2-2228-1982, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: SENSASS@yuhs.ac, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0110-8606>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

지고 있는 암의 경우 2차 원발성 암의 위험도 역설적으로 같이 증가하고 있다.<sup>8,9</sup> 암 환자들이 2차 원발성 암을 가질 위험은 일반인들이 암에 걸릴 위험과 비교하여 1.1-1.6배 정도 높다.<sup>2,3,6,10</sup> 전체 암 환자 중 2차 원발성 암을 가진 환자는 8.5%에서 16%를 차지하고 있어, 암 환자 중 상당수가 2차 원발성 암을 가지고 있음을 알 수 있다.<sup>12</sup> 아직까지 우리나라 암 통계에서 2차 원발성 암의 발생률은 따로 보고되지 않는다.

2차 원발성 암도 1차 원발성 암처럼 조기 발견 시 생존 기간의 연장을 기대할 수 있다.<sup>5,11</sup> 하지만 아직까지는 통상적인 암검진 프로그램 이외에 2차 원발성 암을 조기 진단하기 위한 검진 프로그램은 없으며, 심지어 우리나라에서는 2차 원발성 암의 위험도가 높은 위암이나 대장암의 2차 원발성 암에 대한 조기 진단 프로그램을 만들기 위하여 필요한 통계 정보도 제대로 정리되지 않아 더 많은 관심과 연구가 필요한 실정이다. 따라서, 본고에서는 현재까지 알려진 위암, 대장암 그리고 간담도암과 같은 소화기암 치료 후 발생하는 2차 원발성 암에 대하여 기술하고자 한다.

## 본 론

### 1. 위암

위암은 우리나라에서 가장 흔한 암이면서도 조기에 진단될 가능성이 높아지고 내시경과 수술 기술의 발달로 생존율도 급격하게 높아지고 있다. 우리나라 위암 생존자의 숫자는 약 200,000명에 육박하는 것으로 추정되며 이는 전체 암 생존자의 1/6에 해당된다.<sup>12</sup> 위암의 상당수가 소화기내과 의사가 진단하고 내시경 치료를 한 후 추적까지 담당하게 된다. 현재까지는 위암 치료 후 추적 관찰은 주로 재발과 이소성 위암의 진단이 주요 목적이 된다.<sup>13</sup> 아직까지 2차 원발성 암의 조기 진단을 위한 가이드라인은 제시되지 않고 있다.

위암 치료 후 약 2-8%의 환자에서 2차 원발성 암이 발생한다. 해외 보고에 따르면 북부 포르투갈 지역에서 위암으로 치료받았던 7,427명의 환자 중 331명(4.5%)에서 2차 원발성 암이 발생하였으며 남자에서는 대장, 전립선, 폐암 그리고 여자에서는 대장, 유방, 갑상선암이 흔하였다. 특히 소화기 계통의 암이 절반을 넘었다.<sup>8</sup> 2016년도에 미국에서 발표된 통계 또한 위암 환자 33,720명 중 1,838명(5.45%)에서 2차 원발성 암이 발생하였으며 특히 소화기 계통, 갑상선 그리고 췌장암이 많았다.<sup>14</sup>

효과적인 조기 진단 방법의 개발뿐만 아니라 예방법과 위험 인자를 찾기 위해서는 단순히 2차 원발성 암의 발생 건수와 함께 전체 인구와 비교하여 위험도가 더 증가하는 암이 어떤 것인지 파악하는 것도 중요하다. 아시아 국가인 대만 통계에서는 47,729명의 위암 환자 중 137,798 사람-연도(person-years)

동안 2,110명에서 2차 원발성 암이 발생하였는데 이 발생률은 전체 인구와 비교하여 더 높았으며(standardized incidence risk [SIR] 1.46; 95% CI 1.40-1.52,  $p < 0.001$ ), 발생 건수는 대장암, 간담도암, 비호지킨 림프선암, 전립선암이 많았고 전체 인구와 비교하여 발생 위험도는 식도암, 난소암, 비호지킨 림프선암이 더 높았다. 폐암의 경우 발생 건수는 많았지만 전체 인구와 비교하여 발생 위험(SIR 0.93)이 더 높은 것은 아니었다.<sup>15</sup>

우리나라 위암 생존자의 2차 원발성 암에 대한 통계는 주로 단일기관 단위의 보고였다. 2013년도에 보고된 수술을 받은 위암 환자의 추적 관찰 결과에 따르면 5년 동안 약 2.5%의 환자에서 2차 원발성 암이 발생하였다.<sup>16</sup> 2017년에 내시경 그리고 수술로 위암 치료를 받은 환자에서 발생한 2차 원발성 암에 대한 보고에서는 9.2%에서 2차 원발성 암이 발생하였다.<sup>17</sup> 두 연구 모두에서 흔하게 발생하는 2차 원발성 암은 대장암, 폐암, 간암, 식도암 등이었으며 이것은 우리나라에서 흔하게 발생하는 암의 빈도를 반영하는 것으로 추정된다. 빈도 수가 아닌 전체 인구와 비교하여 발생 위험도가 더 증가하는 암은 대장암, 담도암, 난소암, 자궁경부암 등이다.<sup>18</sup> 위험도가 증가하는 암 중 일부는 국가 검진 프로그램에 포함되어 있지만 일부는 포함되지 않았다는 점을 주목할 필요가 있다.

위암 치료 후 2차 원발성 암의 위험인자는 문헌마다 약간의 차이가 있다. 젊은 나이에서 진단되는 경우가 높다는 보고가 있는 반면, 나이에 따라서 잘 발생하는 2차 암의 종류가 다르다는 보고도 있다.<sup>14,15</sup> 보통 남자에서 더 많이 발생하며 연령이 높을수록 더 잘 발생한다.<sup>15,18</sup> 우리나라 보고에서는 진단 후 1-2년 시간이 지나면 발생 빈도가 일정하지만 외국 보고에서는 진단 후 시간이 지날수록 발생 위험이 더 증가한다.<sup>14,15,18</sup> 이러한 차이는 추적 기간의 차이로 인하여 발생하였을 가능성이 있다. 남성, 당뇨, 만성 폐쇄성 폐질환, 간경변이 2차 원발성 암의 위험을 높인다는 보고가 있으며, 수술을 하는 경우 위험이 감소하는데 반하여 방사선 치료나 항암 치료를 받으면 위험을 증가시킨다는 보고도 있다.<sup>15</sup>

### 2. 대장암

대장암은 위암에 이어 우리나라에서 두 번째로 흔한 암이다. 위암과 마찬가지로 생존율의 호전을 보이고 있어 역시 암 생존자의 숫자도 증가하고 있을 것으로 예상되지만 아직 정확한 숫자는 보고된 바 없다.

외국 보고에 따르면 대장암 환자에서 발생하는 2차 원발성 암의 위험도는 일반인과 비교하여 1.13-1.24배이다.<sup>9,19-21</sup> 대장암 치료 후 발생하는 2차 원발성 암 중 가장 흔한 것은 다른 부위에서 발생하는 대장암 또는 직장암이다.<sup>21</sup> 한편 대장직장암을 제외하고 우리나라에서 가장 흔하게 발생하는 2차 원발

성 암은 위암과 폐암이다. 이것은 우리나라에서 자주 발생하는 암의 빈도를 반영하는 것으로 보여진다.<sup>22</sup> 호주 통계에 따르면 대장암을 제외한 가장 흔한 2차 원발성 암은 전립선암, 폐암 그리고 흑색종이었다.<sup>21</sup> 전체 인구와 비교하여 발생 위험도가 증가하는 2차 원발성 암으로 대만에서는 유방, 신장, 폐 그리고 자궁암이 더 증가하였으며, 미국에서는 소장, 폐, 방광, 신장, 위암이 증가하였다.<sup>19,20</sup> 저자는 우리나라 대장암 환자에서 췌장암의 발생 위험도가 전체 인구에 비하여 증가함을 보고한 바 있다.<sup>1</sup> 이러한 차이는 같은 암이라고 할지라도 유전적 또는 환경적 요소 및 어떠한 치료를 받았는지에 따라서 2차 원발성 암의 위험도가 다를 수 있음을 의미하며, 우리나라 고유의 통계에 따라 2차 원발성 암의 관리가 필요함을 시사한다.

대장직장암은 발생 위치에 따라서 2차 원발성 암의 성격이 다르다. 대장암에서는 갑상선, 전립선, 혈액암의 위험도가 증가하는 반면에 직장암에서는 뼈와 연조직암의 위험도가 증가한다. 직장암의 경우 담도암의 위험도가 전체 인구에 비하여 오히려 감소한다.<sup>20</sup> 비장 굴곡(splenic flexure)에서 발생하는 대장암이 위험도가 가장 높으며 여기서 멀어질수록 2차 원발성 암의 위험도가 감소한다는 보고가 있다.<sup>19</sup> 그 외 위험 요소로 microsatellite stable (MSS)과 microsatellite instable (MSI) 대장암을 비교하였을 때 MSI를 가진 대장암에서 2차 원발성 암이 더 잘 발생한다. 특히 BAT25와 S17S20 돌연변이가 2차 원발성 암을 가진 환자에서 더 잘 나타난다.<sup>22</sup> 1차 원발성 암의 특성에 따라서 2차 원발성 암의 위험도를 예측할 수 있다면 고위험군을 선택하는데 큰 도움이 될 것으로 예상된다.

### 3. 간담도암

우리나라에서 간암은 6번째 그리고 담도암은 8번째로 흔한 암이다. 아직까지 생존율이 워낙 낮아서 암 생존자의 증가도 더디다. 간암의 경우 5년 생존율은 1993-1995년도에 10.7%에서 2012-2016년도에는 34.6%로 증가하였으며 담도암은 17.3%에서 29.0%로 증가하였다.<sup>4</sup> 그로 인하여 아직까지 간암과 담도암 생존자들의 2차 원발성 암에 대한 대규모 연구는 적다.

2013년도에 대만에서 발표된 보고에 따르면 45,976명의 환자를 493일 중간값으로 추적하였을 때 749명에서 2차 원발성 암이 발생하였다. 간암 환자에서 2차 원발성 암이 발생할 위험은 전체 인구와 비교하여 높지는 않았다(SIR 0.88). 그러나 추적 기간에 따라서 분석을 하면 남자의 경우는 진단 후 2년부터 그리고 여자의 경우는 4년부터 위험이 더 증가한다(남자: SIR 1.48, 여자: SIR 2.01). 간암 진단 후 위험도가 더 증가하는 2차 원발성 암은 남자에서는 방광암, 뇌종양이었고 여자에서는 신장암이었다. 2년 이상 생존한 환자의 경우 담도

암, 위암, 신장암 그리고 비뇨기계 암의 위험이 증가하였다.<sup>23</sup> 2년이 지나야 2차 원발성 암의 위험이 증가하는 것은 생존 기간의 증가에 따라서 2차 원발성 암의 위험이 증가하는 것을 보여준 것이라고 해석되며, 전체 간암 환자를 대상으로 하였을 때 위험도가 증가하지 않는 것은 아직 간암의 생존율이 위암이나 대장암만큼 좋지가 않기 때문으로 판단된다.

우리나라에서는 흔하지만 외국에서는 흔하지 않은 담도암의 2차 원발성 암에 대한 연구는 거의 전무하다. SEER 데이터를 이용하여 발표한 2019년 논문에 따르면 담도암 환자에서도 역시 전체 인구와 비교하여 2차 원발성 암이 발생할 위험이 증가한다(SIR 1.27). 특히 횡행결장(transverse colon), 간내 담도와 다른 담도 부위 그리고 갑상선암의 위험이 증가한다. 수술을 받지 않은 환자에서 위험도가 더 감소하는 것처럼 보이는 것은 수술을 받은 환자들의 생존 기간이 길어지면서 2차 원발성 암의 위험도 같이 증가하기 때문으로 해석된다.<sup>24</sup>

## 결론

국내 설문조사에 따르면 놀랍게도 암 환자와 진료하는 의사들 모두가 2차 원발성 암의 위험을 인지는 하고 있다. 하지만 암 생존자들은 단순 추적 관찰을 위하여 병원을 방문하는 것으로 2차 원발성 암에 대한 검진을 받고 있다고 생각하는 경우가 많았다.<sup>25</sup> 이러한 경향은 암 환자를 진료하는 의사들도 예외가 아니어서 진료 시간의 부족, 가이드라인의 부재 그리고 2차 원발성 검진의 유용성에 대한 의구심으로 인하여 2차 원발성의 검진 필요성은 다들 인지하지만 실제 검진은 제대로 이루어지고 있지 않다.<sup>26</sup>

2차 원발성 암에 대한 대응책을 마련하는 것은 쉽지가 않다. 1차 원발성 암의 종류, 치료 방법의 차이 그리고 유전적, 환경적 인자의 차이에 따라서 2차 원발성 암의 위험도는 달라진다. 더구나 진료 영역이 점점 세분화되어 가고 있는 경향을 고려하면 다른 장기에서 발생할 수 있는 2차 원발성 암까지 연구하면서 관리하는 것은 담당 의사들에게도 큰 부담이 된다. 따라서 2차 원발성 암에 대한 효과적 대응을 위해서는 먼저 국내 암 생존자들에 대한 정확한 통계 자료가 필요하며, 이를 바탕으로 위험인자를 찾고 조기 검진 가이드라인을 만들기 위하여 암과 연관된 여러 과들의 통합적 노력이 요구된다.

## REFERENCES

1. Chung JW, Chung MJ, Bang S, et al. Assessment of the risk of colorectal cancer survivors developing a second primary pancreatic cancer. *Gut Liver* 2017;11:728-732.
2. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958-1996. *Int J Cancer* 2001;93:155-161.

3. Tabuchi T, Ito Y, Ioka A, Miyashiro I, Tsukuma H. Incidence of metachronous second primary cancers in Osaka, Japan: update of analyses using population-based cancer registry data. *Cancer Sci* 2012;103:1111-1120.
4. Jung KW, Won YJ, Kong HJ, Lee ES. Cancer Statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2016. *Cancer Res Treat* 2019;51:417-430.
5. Shin DW, Cho B, Kim SY, Jung JH, Park JH. Management of cancer survivors in clinical and public health perspectives: current status and future challenges in Korea. *J Korean Med Sci* 2013; 28:651-657.
6. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, eds. *New malignancies among cancer survivors: SEER cancer registries, 1973-2000*. Bethesda (MD): National Cancer Institute, 2006.
7. Dong C, Hemminki K. Second primary neoplasms among 53 159 haematolymphoproliferative malignancy patients in Sweden, 1958-1996: a search for common mechanisms. *Br J Cancer* 2001;85:997-1005.
8. Morais S, Antunes L, Bento MJ, Lunet N. Risk of second primary cancers among patients with a first primary gastric cancer: a population-based study in North Portugal. *Cancer Epidemiol* 2017; 50(Pt A):85-91.
9. Guan X, Jin Y, Chen Y, et al. The incidence characteristics of second primary malignancy after diagnosis of primary colon and rectal cancer: a population based study. *PLoS One* 2015;10:e0143067.
10. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Associations between first and second primary cancers: a population-based study. *CMAJ* 2012;184:E57-E69.
11. Jo JH, Cho IR, Jung JH, et al. Clinical characteristics of second primary pancreatic cancer. *PLoS One* 2017;12:e0179784.
12. Lee JE, Shin DW, Lee H, et al. One-year experience managing a cancer survivorship clinic using a shared-care model for gastric cancer survivors in Korea. *J Korean Med Sci* 2016;31:859-865.
13. Jung HY. Current status of endoscopic resection of early gastric cancer in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2017;70:121-127.
14. Shah BK, Khanal A, Hewett Y. Second primary malignancies in adults with gastric cancer - a US population-based study. *Front Oncol* 2016;6:82.
15. Chen SC, Liu CJ, Hu YW, et al. Second primary malignancy risk among patients with gastric cancer: a nationwide population-based study in Taiwan. *Gastric Cancer* 2016;19:490-497.
16. Kim C, Chon H, Kang B, et al. Prediction of metachronous multiple primary cancers following the curative resection of gastric cancer. *BMC Cancer* 2013;13:394.
17. Kim JW, Jang JY, Chang YW, Kim YH. Clinical features of second primary cancers arising in early gastric cancer patients after endoscopic resection. *World J Gastroenterol* 2015;21:8358-8365.
18. Kim JY, Jang WY, Heo MH, et al. Metachronous double primary cancer after diagnosis of gastric cancer. *Cancer Res Treat* 2012; 44:173-178.
19. Phipps AI, Chan AT, Ogino S. Anatomic subsite of primary colorectal cancer and subsequent risk and distribution of second cancers. *Cancer* 2013;119:3140-3147.
20. Lee YT, Liu CJ, Hu YW, et al. Incidence of second primary malignancies following colorectal cancer: a distinct pattern of occurrence between colon and rectal cancers and association of co-morbidity with second primary malignancies in a population-based cohort of 98,876 patients in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1079.
21. Dasgupta P, Youlden DR, Baade PD. Multiple primary cancers among colorectal cancer survivors in Queensland, Australia, 1996-2007. *Cancer Causes Control* 2012;23:1387-1398.
22. Yun HR, Yi LJ, Cho YK, et al. Double primary malignancy in colorectal cancer patients—MSI is the useful marker for predicting double primary tumors. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:369-375.
23. Wu WC, Chen YT, Hwang CY, et al. Second primary cancers in patients with hepatocellular carcinoma: a nationwide cohort study in Taiwan. *Liver Int* 2013;33:616-623.
24. Zhuang L, Yan X, Meng Z. Second primary malignancy in patients with cholangiocarcinoma: a population-based study. *Cancer Manag Res* 2019;11:1969-1983.
25. Shin DW, Baik YJ, Kim YW, et al. Knowledge, attitudes, and practice on second primary cancer screening among cancer survivors: a qualitative study. *Patient Educ Couns* 2011;85:74-78.
26. Shin DW, Cho J, Yang HK, et al. Oncologists' experience with patients with second primary cancer and the attitudes toward second primary cancer screening: a nationwide survey. *Cancer Res Treat* 2015;47:600-606.