J Korean Gastric Cancer Assoc
2007;7(4):237-241

□원 저□

혈액질환에 속발하는 이차성 위암

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, [1]내과학교실 조혈모세포이식센터

김지훈 · 지성배 · 허 훈 · 진형민 · 김 욱 · 김동욱[1] · 이종욱[1] · 민우성[1] · 김춘추[1] · 전해명

목적: 만성 골수성 백혈병이나 만성 림프구성 백혈병에서 이차성 암의 위험은 증가하는 것으로 알려져 있다. 백혈병을 비롯한 혈액질환을 가진 환자에서 우리나라에서 가장 흔한 암 가운데 하나인 위암의 위험이 증가하는지 조사하여 혈액질환 환자를 대상으로 위암에 대한 보다 적극적인 검진이 필요한지 알아보고자 하였다. 또한 응고장애나 면역저하와 같은 수술에 관련된 위험인자가 있을 수 있는 혈액질환 환자에서 위암 수술이 안전하게 이루어질 수 있는지에 대해 조사하고자 하였다.

대상 및 방법: 지난 15년간 성모병원에서 백혈병 및 다발성 골수종, 재생불량성 빈혈로 진단받은 8,376명의 환자를 대상으로 의무기록을 후향적으로 조사하였다.

결과: 총 9예의 이차성 위암이 확인되었다. 감염이나 출혈 등 수술관련 합병증은 발생하지 않았으며, 조기에 발견된 경우 재발도 관찰되지 않았다.

결론: 위암의 빈도가 일반인에 비해 크게 증가하지 않아 혈액질환 환자에서 이차성 위암의 감시를 위한 집중적인 프로그램이 따로 도입되어야 할 필요성은 없는 것으로 생각되며, 혈액질환 환자의 위암 수술에 있어 합병증도 크게 증가하지는 않는 것으로 생각된다.

중심 단어: 혈액질환, 백혈병, 위암, 이차성 암

서 론

보건복지부에서 발표한 암발생 통계에 따르면 백혈병은 우리나라에서 1999년부터 2001년까지 3년간 총 3,225건이 보고되었으며 남자 10만명당 4.51명, 여자 10만명당 3.66명의 조발생률(crude incidence rate)을 나타내는 질병이다. 백혈병은 급성 골수성 백혈병(acute myeloid leukemia, AML), 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoid leukemia, ALL), 만성 골수성 백혈병(chronic myeloid leukemia, CML), 만성 림프구성 백혈병(chronic lymphoid leukemia, CLL)의 네 가지 종류로 구분되며, 이외에도 다발성 골수종(multiple myeloma, MM)이나 재생불량성 빈혈(aplastic anemia, AA) 등이 비교적 흔히 발생하는 혈액질환으로서 백혈병과 함께 많은 환자들이 장기적인 약물치료에 의존하게 되는 특성을 가지고 있다.

SEER (Surveillance, Epidemiology and End-Results) 암 등록사업이란 미국에서 1973년부터 2000년까지 한 가지 암으로 진단받은 뒤 이차성 암이 이어서 발병하는 경우에 대하여 대규모로 이루어진 통계적 조사결과이다.(1) 상기 기간 동안 미국에서 AML, ALL, CML, CLL 등의 4대 조혈모세포 질환으로 진단받은 총 46,000여명을 대상으로 이차성 암에 대해 조사한 결과에 따르면, AML을 제외하고 CLL, CML, ALL에서 이차성 암의 위험이 의미있게 증가하는 것으로 나타났다. 다른 연구에서는 CLL에서 이차성으로 위암을 비롯한 고형암이 유의하게 많이 발병하는 것으로 발표되기도 하였으며,(2) 이러한 결과는 혈액질환 자체가 정상 면역기능의 저하를 수반하며(3) 그 치료과정 역시 우리 몸의 면역기능에 영향을 주기 때문일 것으로 추측되고 있다.(4)

우리나라에서 위암은 1999년부터 2001년까지 3년간의 조사에서 가장 많은 수인 총 41,927건이 발생하였으며 남자 10만명당 58.58명, 여자 10만명당 30.83명의 조발생률을 가진 것으로 나타났다. 한편, 조기위암상태에서 발견될 경우 근치적 수술 후 5년 생존율은 90% 이상으로 보고되고 있다. 즉 위암은 매우 빈발하면서 조기 발견 및 치료시 다른 암보다 높은 생존율을 보이므로 적극적인 정기 검진 프로그램이 중요한 질병이라고 할 수 있다.

1983년 국내에서 최초로 조혈모세포이식에 성공한 이래 백혈병에 대하여 많은 경험을 보유하고 있는 성모병원에서, 위와 같은 흔한 혈액질환으로 진단받은 뒤 이차성 위암이 발병하는 경우에 대한 조사를 시행하게 되었다. 이를 통해 혈액질환 환자에서 위 절제술과 같은 수술을 시행하는데 있어 면역기능저하나 혈액응고기전의 이상에 의한 감염이나 출혈과 같은 합병증의 위험이 더 높은지 살펴보는 동시에, 이차성 암의 위험이 증가하는 것으로 알려진 혈액질환 환자를 대상으로 위암에 대한 집중적인 집단검진 프로그램을 적용해야 하는지에 대해 결정하고자 하였다.

방 법

1992년부터 2006년까지 15년간 가톨릭대학교 성모병원에서 CML, CLL, AML, ALL, MM, AA 등의 혈액질환으로

책임저자: 전해명, 서울시 영등포구 여의도동 62번지
가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, 150-713
Tel: 02-3779-1170, Fax: 02-786-0802
E-mail: hmjeon@catholic.ac.kr
접수일 : 2007년 10월 7일, 게재승인일 : 2007년 10월 22일

Table 1. Clinicopathological features of the secondary gastric carcinoma patients

Primary diagnosis	Sex/age	Primary treatment	Time interval *(Months)	Operation	Stage	Follow-up (Months)	Current state
AML							
	F/42	HSCT	9	Refused	IV	15	Expired
	F/30	HSCT	9	B-I, D1+β	IA	81	Alive
CML							
	M/66	Hydroxyurea	11	B-I, D2	IIIA	4	Lost
	M/56	Glivec	80	B-II, D1+β	IA	4	Alive
	M/60	Hydroxyurea	3	B-II, D2	II	38	Alive
CLL							
	M/75	Fludarabine	12	TG, D2 with T-colon segmental resection	IV	6	Hepatic metastasis, lost
AA							
	M/57	Oxymetholone	85	B-I, D1+β	IB	15	Alive
	F/46	Oxymetholone	118	Lap. B-I, 1+β	IA	66	Alive
MM							
	F/65	Carmustine Cyclophosphamide Melphalan	43	B-II, D2	II	29	Pneumonia, expired

HSCT = hematopoietic stem cell transplantation; B-I = distal subtotal gastrectomy and Billroth-I reconstruction; TG = total gastrectomy and Roux-en-Y reconstruction; B-II = distal subtotal gastrectomy and Billroth-II reconstruction. Lap = laparoscopy-assisted; *Time interval from diagnosis of hematologic disease to diagnosis of gastric adenocarcinoma.

진단받은 환자 8,376명 중 위암이 발생한 환자의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 이차성 암이란 "이시성(metachronous) 종양으로서 첫 진단으로부터 2개월 이상의 간격을 가지면서 전이 또는 재발성이 아닌 경우" 라는 일반적인 정의(1)를 따랐다.

결 과

혈액질환 환자 8,376명의 총 추적 관찰 기간의 중앙값은 90개월이었다. 위암은 AML 2,994명 중 2예, CML 1,294명 중 3예, CLL 92명 중 1예, MM 382명 중 1예, AA 2,066명 중 2예에서 발생하였으며, ALL 1,548명에서는 발생한 예가 없었다. 총 8,376명의 환자에서 15년간 9예가 발생한 것으로 조사되었다. 각 증례의 임상적 특징은 Table 1과 같다.

수술 중 의미 있는 출혈성 경향을 보인 경우는 없었다. 입원하여 수술 받고 퇴원하기까지 평균 16일이 소요되었으며, AA 2예에서는 수술 전 혈소판 수혈이 시행되었다. 수술과 관련된 사망은 없었으며 AML 1예에서 위암 4기 상태로 수술을 거부하고 15개월 뒤에 사망하였으며, MM 1예에서 위암 2기로 근치적 절제술 후 29개월 뒤에 생긴 폐렴으로 사망하였다. 1기로 진단받은 4명의 환자와 2기로 진단받은 다른 1명의 환자 모두에서 재발은 관찰되지 않았다.

고 찰

지난 15년간의 정확한 위암발생통계가 나와 있지 않으므로 혈액질환을 가진 8,376명의 집단에서 15년간 9예의 이차성 위암이 발생한 사건이 전체 인구 집단과 비교하여 어떠한 의미를 갖는지 정확한 통계적 결론을 내리기는 어려운 것이 사실이다. 그러나 단순한 산술적인 사고로 접근할 때, 15년간 9예가 발생한 것은 특별히 혈액질환 환자에서 보다 많은 수의 위암환자가 발생한다고 보기에는 그 수가 적다고 생각된다.

혈액질환 환자의 이차성 위암 발생 정도에 대한 대략적인 비교를 위하여 다음과 같은 방법을 적용하여 계산을 시행해 보았다. 즉, 보건복지부에서 발표된 1999년에서 2001년까지 3년간 우리나라 전체인구의 성별, 연령군별 위암 발생률을 3으로 나눈 수치를 1년간 우리나라의 위암의 발생률로 규정한 뒤, 이 확률이 15년간 적용될 경우 각 혈액 질환군의 성별 및 연령분포에 따른 기대되는 위암발생건수(E)를 산출하고 실제로 관찰된 위암발생건수(O)와 비교하여 비교위험도를 추정할 수 있는 값인 O/E ratio를 구해보았으며, 그 결과는 Table 2와 같았다. CLL에서 O/E ratio가 1을 약간 상회하는 것으로 나타났으며 나머지에서는 O/E ratio가 1 이하이므로 혈액질환은 대체로 이차성 위암의 비교위험도를 높이지 않는 것으로 생각된다.

Table 2. The ratio of observed to expected subsequent gastric cancer in hematologic disease

	Observed number of secondary gastric cancer (O)	Expected number of secondary gastric cancer (E)	O/E ratio
AA	2	3.51	0.57
MM	1	3.11	0.32
CLL	1	0.96	1.04
ALL	0	1.24	0.00
CML	3	3.41	0.88
AML	2	8.55	0.23

Table 3. Comparison between SEER Cancer Registry and our report about secondary stomach cancer occurrence

	SEER Cancer Registry			St. Mary's Hospital	
	No. of patients	No. of cases	O/E ratio*	No. of patients	No. of cases
AML	11,169	2	0.54	2,994	2
CML	8,005	9	1.24	1,294	3
CLL	19,631	65	1.36	92	1
ALL	7,246	0	0.00	1,548	0
MM	23,838	29	0.95	382	1
AA	–	–	–	2,066	2

*O/E ratio; ratio of observed number of subsequent gastric cancers to expected number of gastric cancers.

이차성 위암의 발생에 대한 SEER Cancer Registry의 결과는 Table 3과 같다. SEER Cancer Registry의 경우, 발생-기대 건수비율로 살펴봤을 때 CML과 CLL에서 이차성 위암 발생의 비교위험비가 1.24, 1.36으로 전체 인구군에 비해 약간 증가하는 것으로 보이며,(1) 비교적 젊은 연령대에 호발하는 ALL의 경우 두 연구 모두에서 이차성 위암의 발생이 한 건도 관찰되지 않은 것도 특징적인 점이다.

Hisada 등(5)은 SEER Cancer Registry의 중간결과로 16367명의 CLL 환자를 대상으로 조사한 결과 카포시 육종(비교위험도 5.09), 흑색종(비교위험도 3.18), 인후암(비교위험도 1.72), 폐암(비교위험도 1.66) 등 이차성 암의 발병 위험도가 증가한다고 보고한 바 있으며 그 외에도 Kyasa 등(2)도 37,912명의 CLL 환자를 대상으로 한 조사에서 이차성 암의 위험도가 의미있게 증가한다고 발표하였다.

이차성 암의 위험을 증가시키는 기전으로는 우선 백혈병 치료의 중요한 수단인 플루다라빈(fludarabine)과 같은 핵산유사물질(nucleoside analog)이 면역기능의 저하를 수반하는 것을 들 수 있다. 핵산유사물질로 치료받은 뒤 이차성 암의 위험이 더 증가하는지에 대한 조사가 Cheson 등(6)과 Robak 등(7)에 의해 이루어졌으며, 백혈병에서 이차성 암의 위험은 증가하지만 핵산유사물질 자체가 이차성 암의 위험을 더 높이지는 않는 것으로 두 연구 모두 결론지은 바 있다. 치료과정에서 방사선 조사 등에 의한 면역저하를 수반하는 조혈모세포 이식의 경우, Shimada 등(8)의 보고에 따르면 일본에서 이식을 받은 809명을 대상으로 관찰한 결과 19건의 이차성 암이 발생하여, 기대되는 것보다 2.8배 더 많은 암이 발생한 것으로 발표하였으며 이차성 암에 대한 검진 및 조기 발견이 조혈모세포 이식 환자의 생존율 향상에 중요하다고 결론내린 바 있다. 일본에서 가장 흔한 암인 위암은 이 연구에서 나타난 19건의 이차성 암 중 두 건에 불과했던 것이 특징적인 점이다.

지금까지 살펴본 바와 같이 면역체계의 교란으로 인한 종양에 대한 면역감시체계의 기능저하, 핵산 유사물질과 같은 약제나 조혈모세포 이식 등의 치료 등을 혈액질환에서 이차성 암의 발생이 증가하는 현상에 대한 몇 가지 설명으로 정리할 수 있겠다. 본 연구의 결과를 가지고 살펴 볼 때, 기존의 백혈병 및 그에 대한 치료가 이차성 위암의 발생 빈도를 크게 높일 정도로 영향을 주지는 않을 것으로 추측된다.

또한 저자들이 경험한 이차성 위암환자 9예의 수술 및 회복과정에서 수술 중 출혈이나 감염 등의 합병증이 발생하지 않은 것으로 나타나, 혈액질환에 의한 면역체계 및 응고기전의 교란이 수술 및 회복과정에 크게 영향을 주지는 않는 것으로 생각된다. 즉 혈액질환을 가진 환자일지라도 이차성 위암의 수술은 비교적 안전하게 시행될 수 있을 것으로 생각된다.

결 론

본 연구는 우리나라의 혈액질환 환자에 있어서 이차성 위암의 발생에 대해 후향적으로 조사한 첫 번째 자료이다. 우리나라에서 위암이 매우 흔하게 나타남에도 불구하고 혈액질환으로 진단, 치료받은 환자에게 있어서 이차성 위암의 위험은 크게 증가하지 않는 것으로 나타났다. 따라서 혈액질환 환자에서 더욱 엄격한 위암검진 프로그램은 필요하지 않은 것으로 보이며, 혈액질환을 가지고 있을지라도 수술은 비교적 안전하게 시행될 수 있다고 생각된다. 이차성 위암이 발생했을 경우의 치료 및 예후는 백혈병과 위암에 대하여 각각의 병기와 상태를 고려하여 결정하여야 할 것이다.

REFERENCES

1. Curtis RE, Freedman DM, Ron E, Ries LAG, Hacker DG, Edwards BK, Tucker MA, Fraumeni JF Jr. New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000. National Cancer Institute, NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, 2006.
2. Kyasa MJ, Hazlett L, Parrish RS, Schichman SA, Zent CS. Veterans with chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) have a markedly increased rate of second malignancy, which is the most common cause of death. Leuk Lymphoma 2004;45:507-513.
3. Morrison VA. The infectious complications of chronic lymphocytic leukemia. Semin Oncol 1998;25:98-106.
4. Molica S. Second neoplasms in chronic lymphocytic leukemia: incidence and pathogenesis with emphasis on the role of different therapies. Leuk Lymphoma 2005;46:49-54.
5. Hisada M, Biggar RJ, Greene MH, Fraumeni JF Jr, Travis LB. Solid tumors after chronic lymphocytic leukemia. Blood 2001; 98:1979-1981.
6. Cheson BD, Vena DA, Barrett J, Freidlin B. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemias. J Clin Oncol 1999;17:2454-2460.
7. Robak T, Blonski JZ, Gora-Tybor J, Kasznicki M, Konopka L, Ceglarek B, Komarnicki M, Lewandowski K, Hellmann A, Lewandowski K, et al. Second malignancies and Richter's syndrome in patients with chronic lymphocytic leukaemia treated with cladribine. Eur J Cancer 2004;40:383-389.
8. Shimada K, Yokozawa T, Atsuta Y, Kohno A, Maruyama F, Yano K, Taji H, Kitaori K, Goto S, Iida H, et al. Solid tumors after hematopoietic stem cell transplantation in Japan: incidence, risk factors and prognosis. Bone Marrow Transplant 2005;36:115-121.

= Abstract =

Stomach Cancer Secondary to Hematologic Diseases

Ji Hoon Kim, M.D., **Sung Bae Jee**, M.D., **Hoon Huh**, M.D., **Hyung Min Chin**, M.D., **Wook Kim**, M.D., **Dong Wook Kim**, M.D.[1], **Jong Wook Lee**, M.D.[1], **Woo Sung Min**, M.D.[1], **Choon Choo Kim**, M.D.[1] and **Hae Myung Jeon**, M.D.

Department of Surgery, [1]*Hemopoietic Stem Cell Transplantation Center, Department of Internal Medicine, The Catholic* University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: Patients with hematologic diseases such as chronic myeloid leukemia (CML) or chronic lymphoid leukemia (CLL) are known to have an increased chance of acquiring a secondary neoplasm. Stomach cancer is one of the most common malignant diseases in Korea, and we investigated whether the incidence of secondary stomach cancer in patients with a hematologic disease increases, in order to determine if a more intensive screening program for detecting secondary gastric cancer was required. We also investigated the safety of performing a gastrectomy in hematologic disease patients.

Materials and Methods: From 1992 to 2006, the medical records of 8376 patients diagnosed with one of the six common hematologic diseases were reviewed.

Results: Nine secondary stomach cancers were found among the 8376 patients during the 15-year observation period. No surgical-related complications occurred, and there was no recurrence of stomach cancer if detected early.

Conclusion: It seems that a more intensive screening program for detecting secondary gastric cancer in hematologic disease patients is not required, and surgery is not risky in these patients. **(J Korean Gastric Cancer Assoc 2007; 7:237-241)**

Key Words: Hematologic disease, Leukemia, Stomach cancer, Secondary cancer