표재성 식도암 내시경 절제 후 발생하는 이시성 암

피규영, 김도훈

울산대학교 의과대학 서울아산병원 소화기내과

Metachronous Cancer Occurring after Endoscopic Resection of Superficial Esophageal Cancer

Gyu Young Pih, Do Hoon Kim

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Esophageal cancer has a relatively high prevalence of local recurrence, which is associated with a poor prognosis. Superficial esophageal cancer has shown a metachronous recurrence rate of 2.6~35.8% with the cumulative overall 3-year and 5-year metachronous cancer incidence being 9.9~15.5% and 20.6~24.5%, respectively. In addition to recurrences in the remnant esophagus, second metachronous primary tumors have been reported to arise in 4.0~37.4% of esophageal cancer survivors. The second primary cancers arising after a diagnosis of esophageal cancer are most commonly detected in the head and neck area, followed by the lungs and stomach. The field cancerization theory explains the high prevalence of head and neck cancer among esophageal cancer patients. The reported risk factors for metachronous esophageal recurrences include scattered-type Lugol staining, circumferential endoscopic resection of the primary lesion, heavy alcohol use, smoking, inactive aldehyde dehydrogenase-2 genes, alcohol dehydrogenase-1B genes, and young age at diagnosis of the primary cancer. The risk factors for metachronous second primary tumors include heavy alcohol use, smoking, and a previous history of radiation therapy. Consequently, periodic follow-up endoscopy using narrow-band imaging is essential for the screening of metachronous esophageal cancers and second primary tumors after endoscopic resection for superficial esophageal cancer. (*Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2020;20:288-294)

Key Words: Endoscopic mucosal resection; Esophageal neoplasms; Recurrence; Second primary neoplasm

서론

식도암은 수술적 치료 후에도 국소 재발 및 원격전이가 빈번하게 발생하는 예후가 불량한 암으로,¹⁻⁴ 표재성 식도암의 근치적 내시경 절제술 후 발생하는 식도 내 재발암의 빈도는 2.6~35.8%로 보고되고 있다.⁵⁻¹⁷ 이러한 식도 내 재발뿐만 아니라, 식도암 치료 후 식도 외 장기에서 발생하는 2차암도 빈번히 보고되는데, 식도암 생존자들 중 4.0~37.4%에서 2차암이 발생한다고 알려져 있다.¹⁸⁻²³ 2차암은 원발암인 식도암과 무관하게 새롭게 진단되는 암으로 원격 전이와 감별해야 한다. 식도암 환자에서 발생하는 2차암은 두경부에서 가장 흔하고 그 다음으로 폐암이 빈번하다.^{18,24-26} 식도암, 두경부암, 폐암은 발생 순서에 상관없이 다발성으로 진단되는 경우가 많은데, 이러한 현상은 영역 암발생(field cancerization)의 개념으로 설명되고 있

다. 영역 암발생은 상부 호흡소화관(upper aerodigestive tract)에 암 유발 물질이 반복적인 유해 자극을 가하게 되면 점막 세포의 유전자 변이가 일어나게 되고 결국에는 암이 발생한다는 이론이다.²⁷

따라서 식도암 환자들은 재발 및 2차암 발생을 방지하고 조기 발견하기 위하여 정기적인 추적 검사를 받는 것이 생존율 향상에 중요한 요소이다. 일반적으로 초발암으로부터 6개월 이내에 진단되는 암을 동시성 암(synchronous cancer), 6개월 이후에 진단되는 암을 이시성 암(metachronous cancer)으로 구분하는데,²⁸ 식도암은 그 예후가 좋지 않아 장기간의 임상 경과를 추적한 연구가 많지 않고, 특히 이시성 암에 대한 연구가 부족한 실정이다. 따라서 본고에서는 식도암 치료 후 발생하는 이시성 암에 대한 문헌 고찰을 시행하여 표재성 식도암의 내시경 절제술 후 발생하는 식도 내 및 식도 외의 이시성 암의 빈도, 위험인자, 치료에 대하여 정리하여 보았다.

Received: August 22, 2020 Revised: August 26, 2020 Accepted: August 27, 2020

Corresponding author: Do Hoon Kim

Department of Gastroenterology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea
Tel: +82-2-3010-3193, Fax: +82-2-476-0824, E-mail: dohoon.md@gmail.com

Copyright © 2020 Korean College of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research

© The Korean Journal of *Helicobacter* and Upper Gastrointestinal Research is an Open-Access Journal. All articles are 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.

본 론

1. 식도암의 내시경 절제술 후 발생하는 식도 내 이시성 암

1) 식도 내 이시성 암의 발생 빈도

표재성 식도암을 내시경 근치 절제술로 치료한 후 발생하는 식도 내 이시성 재발암의 빈도는 2.6~35.8%로 알려져 있다 (Table 1).^{5-15,17} 식도 편평세포암종(squamous cell carcinoma) 환자들을 대상으로 한 대규모 연구에 따르면 194명의 내시경 점막절제술을 받은 환자와 208명의 내시경 점막하 박리술을 받은 환자들을 추적 관찰하였을 때 총 64명(15.9%)에서 식도 내 이시성 재발암이 진단되었다.¹¹ 다기관 코호트 연구에 의하면 214명의 근치적 내시경 점막하 박리술을 받은 식도암 환자들 중 식도 내 이시성 암이 30명(14%)에서 확인되었고,¹⁰ 다른 연구들에서도 내시경 점막하 박리술을 받은 식도 편평세포암종 환자들을 중앙값 39.9~40.5개월 동안 추적한 결과 14.9~29.1%에서 식도 내 이시성 재발이 진단되었다.^{7,29} 또한 내시경 점막절제술을 받은 식도 편평세포암종 환자들 중에서는 13.0~14.6%

에서 식도 내 이시성 재발이 진단되었다.^{5,30} 현재까지 내시경 점막절제술과 점막하 박리술 환자군 간의 식도 내 재발암 발생률을 비교 분석한 논문은 없지만, 재발 빈도는 비슷한 것으로 보인다.

식도 편평세포암종과 샘암종(adenocarcinoma)을 비교한 연구에 따르면 242명의 편평세포암종 환자들 중 10.8%에서 식도 내 이시성 암이 진단되었고 26명의 샘암종 환자들 중에서는 3.8%에서 이시성 암이 진단되었다.³¹ 이 연구에서는 샘암종 환자수가 26명으로 편평세포암종 환자들에 비하여 적은 수가 포함되었다. 반면 식도 샘암종 환자들을 대상으로 하였던 다른 연구들에서는 2.6~12.2%의 이시성 재발을 보고하였다.^{14,32,33} 이러한 연구들을 바탕으로 식도 편평세포암종과 샘암종에 대한 문헌들을 메타분석한 연구 결과에 따르면 두 가지 암종에서 발생하는 이시성 암의 빈도에 유의한 차이가 없었다.⁶

이 밖에 알코올 의존 환자들을 대상으로 한 연구에서는 내시경 절제술 후 발생하는 이시성 식도 편평세포암종이 35.8%로 다른 연구들에 비해 높게 보고되었다.⁹ 음주는 식도 편평세포암종의 위험인자로 잘 알려져 있는데, 식도암 발생 후 음주를 지속할 시 식도 내 이시성 암의 빈도도 높아지는 것으로 보인다.

Table 1. Incidence of Metachronous Esophageal Cancer after Endoscopic Resection of Superficial Esophageal Neoplasms

	EMR/ESD	Histologic diagnosis	Median follow-up period (months)	Metachronous cancer
Ell et al. ³³ (2000)	64 EMR	61 AC+3 HGD	Mean follow-up: 12±8	3 (4.7%)
Shimizu et al. ⁵ (2001)	82 EMR	82 SCC	25 (14~58)	12 (14.6%)
Conio et al. ¹⁴ (2005)	39 EMR	7 AC+32 dysplasia	25	1 (2.6%)
Ciocirlan et al. ¹⁷ (2007)	54 EMR	16 SCC+37 dysplasia+1 normal		2/31 (7%) (among complete remission)
Lopes et al. ⁸ (2007)	41 EMR	23 AC+18 HGD	31.6 (0~83)	5 (12.2%)
Yokoyama et al. ⁹ (2008)	81 EMR	81 SCC	41 (4~160)	29 (35.8%)
Ono et al. ⁴⁷ (2009)	107 ESD	50 SCC+57 HGD	15 (13~17)	2 (1.9%)
Urabe et al. ³⁰ (2009)	96 EMR	96 SCC	27.3 (13~45)	12 (13%)
Yamashina et al. ¹¹ (2013)	194 EMR+208 ESD	402 SCC	46 (3~187)	64 (15.9%)
Nakagawa et al. ³¹ (2014)	124 EMR+144 ESD	204 SCC+26 AC	36.5 (6~120)/45.5 (6~131)	SCC: 22 (10.8%)/AC: 1 (3.8%)
Kim et al. ¹² (2015)	39 EMR+108 ESD	117 SCC+30 dysplasia	34.8 (8~138)	5/118 (4.2%) (among curative resection)
Tsujii et al. ¹⁰ (2015)	368 ESD	237 SCC+11 AC+111 dysplasia/IEN	35 (4~98)	30/214 (14%) (among curative resection)
Kagemoto et al. ⁷ (2016)	117 ESD	117 SCC	39.9 (12~101)	15 SCCs and 19 HGDs (29.1%)
Park et al. ¹⁵ (2016)	261 ESD	191 SCC+70 dysplasia	36 (18~61)	11/201 (5.5%) (among curative resection)
Uno et al. ²⁹ (2017)	154 ESD	154 SCC	40.5 (28.8~69.5)	23 (14.9%)

EMR, endoscopic mucosal resection; ESD, endoscopic submucosal dissection; AC, adenocarcinoma; HGD, high grade dysplasia; SCC, squamous cell carcinoma; IEN, intraepithelial neoplasia.

다.^{34,35}

한편, 현실적으로 식도 재발암이 이시성인지 동시성인지 구분이 어려운 경우들이 있다. 식도 절제술 후 식도 수술 검체를 병리학적으로 검토한 연구들에 따르면 28~31%에서 식도 검체 내에 주 병변과 독립적인 또 다른 암 병변이 발견되었다.^{36,37} 이러한 다중성 병변은 동시다발적으로 발생한 동시성 암일 가능성보다 시간 간격을 두고 발생한 이시성 암이라는 가설이 더 우세한데, 식도 초발암이 발생한 후 두 번째 암 병변이 발생하기까지 2년 이상의 시간이 걸린다는 보고가 있다.⁵

장기간에 걸쳐 식도암 환자들을 추적한 연구들을 보면 3년간 식도 내 이시성 암 누적 발생률은 9.9~15.5%였고, 5년간 이시성 암 누적 발생률은 20.6~24.5%였다.^{10,11} 또한, 초발암이 발생하고 2차암이 발생한 뒤 3차암까지 진단되는 사례들도 보고되었는데, 2개의 각기 다른 연구에서 각각 12명의 환자 중 2명에게서 3차암이 발생한 사례를 보고한 바 있다.^{5,30}

이러한 연구들을 미루어 볼 때, 식도암이 비록 내시경적으로 근처 절제가 되었다 하더라도 5년 이내에 식도 내 이시성 암이 발생할 가능성이 비교적 높게 보고되므로 이를 염두에 두고 정기적인 내시경 추적 검사를 하는 것이 중요하겠다.

2) 식도 내 이시성 암 발생의 위험인자

식도암의 위험인자는 남성, 음주, 흡연, 고령으로 알려져 있다.³⁵ 식도 내 이시성 암 발생의 위험인자는 초발암의 위험인자와 다소 다르게 보고되고 있는데, 현재까지 발표된 논문들에서는 루골 용액의 염색 패턴, aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) 유전자와 alcohol dehydrogenase-1B (ADH1B) 유전자의 변이, 초발암의 내시경 절제 시 식도 점막 결손의 정도, 음주, 흡연, 나이가 식도암의 내시경 절제술 후 발생하는 이시성 암과 연관된 인자들이었다.

(1) 루골 용액의 염색 패턴

루골 용액을 이용한 색소 내시경은 식도암 병변을 발견하는데 중요한 검사법이다. 이는 루골 용액이 식도 점막의 글리코겐과 반응하는 기전을 이용한 검사로 정상 점막은 갈색 빛으로

염색되는 반면, 양성 병변은 글리코겐의 부족으로 염색이 되지 않는 것이 특징이다.³⁸ 이러한 루골 색소 내시경은 일반 백색광 내시경 검사 시 놓칠 수 있는 암 병변을 찾아내 식도암 진단의 정확성을 높인다.³⁹⁻⁴¹ 또한 루골 염색법이 식도암을 진단하는데 유용할 뿐만 아니라, 루골 염색 패턴을 통해 식도 및 두경부암의 2차암 발생이 예측 가능하다는 보고가 발표되었다.⁴² 1,060명의 식도암과 두경부암 환자들을 대상으로 한 연구에 따르면, 루골 불염대 병변의 개수가 많고 크기가 클수록 식도암과 두경부암 환자들에게서 발생하는 이시성 2차암의 위험도가 높았다.⁴²

이와 같은 맥락의 연구들을 살펴보면, 루골 용액의 요오드 염색 패턴이 분산형(scattered types)인 경우, 단일형(uniform type)일 때보다 이시성 암 발생이 유의하게 높았으며,⁵ 분산형 루골 염색 패턴을 보인 환자들 중 38%에서 이시성 식도 편평세포암종이 진단되었다.⁴³ 분산형 루골 염색 패턴은 다수의 미세한 루골 비염색 영역이 보이는 병변들을 지칭한다(Fig. 1). 또 다른 연구에서는 분산형이라는 표현 대신에 얼룩형(speckled)이라는 용어를 사용하고 있으며, 얼룩형 루골 염색 패턴이 이시성 식도 편평세포암종의 유의한 위험인자였다.³⁰ 이 외에도 이러한 루골 염색 패턴을 다중 요오드 비염색 병변이라고 정의하기도 하며, 이러한 병변이 있는 환자들의 이시성 암의 위험비는 6.0 (95% 신뢰구간: 3.4~10.6, $P<0.001$)으로 나타났다.¹¹

결국 루골 염색 패턴이 다중의 불염대 영역을 포함할 때, 즉 분산형 또는 얼룩형인 경우 이시성 식도암의 발생이 유의하게 높았다. 이러한 비염색 부위가 비전형적 점막 세포를 형성하는 잠재적인 병소가 되어 이 부위에서 양성 병변이 발생할 수 있다는 것이 하나의 가설이다.⁵

(2) ALDH2 유전자와 ADH1B 유전자

ALDH2 유전자와 ADH1B 유전자는 식도 편평세포암종에 대한 감수성 유전자이다.⁷ 비활성 ALDH2 유전자는 음주 후 알데하이드를 제거하는 능력 감소와 연관이 있어 식도암 발생에 영

Fig. 1. Lugol voiding patterns in superficial esophageal cancer. (A) Uniform-type Lugol voiding lesion. (B) Scattered/ speckled-type Lugol voiding lesion.

향을 미친다.⁴⁴ 지속적인 알데하이드 노출이 식도 편평세포암종의 재발을 유발하는 것이다.⁹ 그리고 ALDH2 유전자는 상부 호흡소화관 영역 암 발생 및 식도 내 이시성 암의 발생에 대한 유의한 연관인자였다.⁹ 또한 활성이 약해진 ADH1B 유전자가 이시성 식도암의 위험인자로 보고된 바 있다.⁷

(3) 식도 점막 절제술 후의 점막 결손 크기

식도암의 근치적 내시경 절제술 후 발생하는 점막 결손의 크기를 이시성 재발암의 위험인자로 보고한 연구가 있다.²⁹ 식도 편평세포암종 환자들을 대상으로 한 이 연구에 따르면 원주 거의 대부분을 절제하는(circumferential/subcircumferential) 점막절제술과 원주의 일부를 절제하는 점막절제술(non-sub-circumferential) 병변을 비교한 결과 식도 내 이시성 암의 발생률은 각각 24.1%와 9.0%였다.

내시경 절제술 후 발생하는 식도 점막 결손이 내강 원주의 75% 이상을 넘을 때 이시성 암의 발생률만 증가하는 것이 아니라 식도 협착 발생률도 45.5~92% 정도로 높아진다.⁴⁵⁻⁴⁷ 식도 협착은 추적 내시경 검사 시 식도 점막의 면밀한 관찰을 어렵게 하므로 추적 관찰을 할 때 이러한 점을 염두에 두고 관찰에 주의를 기울여야 하겠다.

(4) 음주와 흡연

음주와 흡연은 이미 식도 편평세포암종의 위험인자로 잘 알려져 있다. 하지만, 몇몇 연구에서 음주와 흡연이 식도 초발암 뿐만 아니라 근치적 내시경 절제술 후 발생하는 이시성 식도암의 위험인자이기도 하다는 보고들이 있다.^{7,31} 하지만, 이 연구들의 공통된 한계점은 식도의 점막 절제술 후 음주와 흡연습관 변화를 추적하지 않았다는 점이다. 음주, 흡연의 패턴 변화가 식도 이시성 암 발생에 유의한 영향을 미치는지에 대한 추적 연구가 필요하다. 한편, 음주가 루골 용액 염색 패턴과 유의한 연관이 있다는 보고가 있는데,⁴² 앞선 단락에서 언급한 바와 같이 루골 염색 패턴은 이시성 암의 유의한 연관인자이므로 이와 관련한 연관성도 유추해 볼 수 있겠다.

(5) 나이

식도 초발암을 진단받은 나이가 젊을수록 추후 식도 내 이시성 암이 발생할 확률이 높았다는 연구가 있다.³⁰ 또 다른 장기간 추적 관찰 연구에서도 젊은 나이가 표재성 식도 편평세포암종의 내시경 절제술 후 식도 이시성 재발암의 유의한 예측인자였다.¹¹

3) 식도 내 이시성 암의 특징

식도 내 이시성 재발암의 임상적 혹은 병리학적인 특징에 대하여 분석한 논문은 현재 거의 없다. 한 논문에서 식도의 초발암과 이시성 암의 특징을 간단히 언급하였는데, 식도를 4분절(cervical, upper, middle, lower)로 나누었을 때 초발암과 이시성 암이 발생하는 분절에 유의한 차이가 없었다.³⁰ 즉, 초발암

이 발생하였던 분절에서 이시성 암도 발생하는 경향을 보였다. 해당 논문에서는 이러한 현상을 영역 암 발생으로 설명하였는데, 발암 물질이 반복적으로 같은 위치에 노출되면 유전 변이가 생기고 비슷한 위치에서 암이 발생하게 된다는 것이다.²⁷ 식도 이시성 암의 임상병리학적 특징을 잘 이해하기 위해서는 추후 이에 대한 대규모 연구가 시행되어야 하겠다.

2. 식도암의 내시경 절제술 후 발생하는 식도 외 이시성 암

1) 식도 외 이시성 암의 발생 빈도

현재까지의 보고들에 따르면 식도암 생존자들 중 4.0~37.4%에서 2차암이 발생하였다.¹⁸⁻²³ 식도 편평세포암종 환자들에서 특히 상부 호흡소화관에 2차암이 잘 발생하는 것으로 알려져 있는데, 가장 흔하게 발생하는 부위가 두경부와 폐였다.²¹ 두경부, 폐, 식도의 점막이 공통된 발암 물질에 노출되어 다발성 암이 발생하게 된다는 영역 암 발생 이론이 이러한 현상을 설명한다. 술, 담배와 같은 공통 발암물질에 의한 만성 노출이 상부 호흡소화관에 암을 유발하는 것이다.²⁷

한 연구에서는 식도암 진단 이후 2차암이 진단되기까지의 평균 기간을 48개월로 보고하였다.⁴⁸ 체계적 문헌 고찰 연구에 의하면 식도 편평세포암종 이후 발생하는 두경부 2차암의 빈도는 3.0~29.6%였고, 동시성 암이 48.2%, 이시성 암이 51.8%를 차지하였다.⁴⁹ 이 중 78%가 인두부에서 발생하였고, 인두부 중 하인두(60.3%)에 가장 많이 위치하였으며 대부분이 낮은 병기(85.3%)로 진단되었다.

한편 식도암 진단 이후 진단되는 2차암의 가장 흔한 부위를 위장으로 보고한 연구들이 있었다.⁴⁸ 표재성 식도암 환자들을 대상으로 시행한 이시성 2차암 연구에서 두경부암과 위암이 동등하게 가장 흔한 빈도를 보였다.⁵⁰

2) 위험인자

상부 호흡소화관의 영역 암 발생을 유발하는 공통 위험인자는 술, 담배로 여러 차례 보고되었다.²⁷ 한 연구 의하면 방사선 치료를 받은 환자에서 2차암 발생이 유의하게 높았는데 방사선이 조사되는 범위 내에 위치한 장기들에서 유전적 변이가 일어나 암 발생률이 올라가는 것으로 유추된다.^{51,52}

3) 치료 및 예후

현재 식도암 후 발생하는 두경부암, 위암, 폐암에 대한 치료 알고리즘은 없다. 식도 편평세포암종 진단 후 발생한 두경부암 환자들의 치료에 대한 한 보고에 따르면 83%의 두경부암 병변이 내시경 절제로 치료 가능하였다.⁵³ 2차암의 병기와 환자 상태를 고려하여 그에 맞는 치료법을 결정하여야 할 것이다.

한편, 식도 편평세포암종 진단 후 발생한 두경부암 환자군과

식도 편평세포암종 단일군의 생존율을 비교한 결과 5년 생존율은 각각 9.2%, 21.0%였으며, 2차암 발생이 예후에 나쁜 인자였다.⁵⁴ 두경부암 단일군과 두경부암 진단 후 식도암이 진단된 환자군을 비교한 연구에서는 3년 생존율이 각각 71.2% 및 48.2%로 나타나 다발암 군의 예후가 더 나빴다.⁵⁵ 하지만 또 다른 연구에서는 식도암 진단 후 2차암 발생이 반드시 나쁜 예후와 연관 있지는 않았고,⁵⁶ 2차암이 발견된 식도암 생존자들이 오히려 더 나은 생존율을 보이기도 하였다.⁵⁷ 이러한 이유는 2차암이 진단된 환자군이 검진 및 추적 관찰에 협조적인 환자들이어서 2차암의 진단과 치료 그리고 지속적인 추적 관찰에 적극 동참하였고 이것이 높은 생존율로 이어졌다고 추정하고 있다.

4) 추적 관찰

현재로서는 식도암 치료 후 발생한 2차암에 관련한 진료 지침은 없는 실정이다. 유럽 종양학회(European Society for Medical Oncology)의 식도암 진료지침에 따르면 만성 음주 및 흡연을 한 식도 편평세포암종 환자의 경우 내시경 검사 시 두경부 지역을 함께 스크리닝하고 이와 더불어 기관지경도 스크리닝 검사에 포함할 것을 추천한다.⁵⁸ 하지만 실제 임상에서 이를 적용한 결과를 보고한 연구는 아직 없다. 일본의 식도암 가이드라인에서는 식도 편평세포암종 치료 후 두경부, 위, 대장의 2차암 스크리닝 검사를 권유한다.⁵⁹ 하지만 구체적인 스크리닝 시기, 간격, 방법에 대한 언급은 없다.

많은 연구에서 협대역 영상(narrow-band imaging) 내시경이 식도암 후 발생하는 두경부 암을 조기 진단하는 데 좋은 검사법이라고 하였고, 일반 백색광 내시경과 비교하였을 때 높은 정확도와 민감도로 두경부 2차암을 진단하였다.^{53,60,61} 한편, 루골 색소 내시경은 가슴 통증, 알레르기 반응, 후두 경련, 급성 위 점막 손상을 일으킬 위험성이 있어 두경부 암의 스크리닝 목적으로는 사용되지 않는 것이 일반적이다.^{62,63} 두경부 2차암 진단을 위한 영상 검사로 양전자방출단층촬영(positron emission tomography)의 효용성을 연구한 결과 진단의 민감도가 61.5%로 내시경을 통한 진단율이 더 우수하였다.⁶⁴

결 론

식도암 치료 후 발생하는 이차성 암은 크게 식도 내에서 재발하는 암과 식도 외 장기의 2차암으로 나눌 수 있다. 표재성 식도암의 내시경 절제술 후 발생하는 식도 내 이차성 암의 빈도는 2.6~35.8%로 보고되고 있고, 3년 누적 발생률 9.9~15.5%, 5년 누적 발생률 20.6~24.5%로 재발 빈도가 높다.⁵⁻¹¹ 뿐만 아니라 식도암 환자 중 4.0~37.4%에서 2차암이 발생하였는데 두경부, 위암, 폐암이 가장 흔한 2차암종이었다.¹⁸⁻²³ 식도 내 이차성 암의 위험인자는 루골 용액의 분산형 염색 패턴, 초발암의

내시경 절제 범위, ALDH2 유전자와 ADH1B 유전자 변이, 음주, 흡연, 젊은 나이였다. 그리고 2차암의 위험인자는 음주, 흡연, 방사선 치료력이었다. 식도암이 근치적 내시경 절제되었다고 하더라도 식도 내 재발암과 주변 장기의 2차암이 발생할 위험이 있으므로 주기적인 내시경 추적 검사를 하는 것이 중요하고 이 때 협대역 영상 내시경이 진단의 정확도를 높여주는 좋은 검사법이다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

ORCID

Gyu Young Pih <https://orcid.org/0000-0002-6051-8691>

Do Hoon Kim <https://orcid.org/0000-0002-4250-4683>

REFERENCES

- Oshikiri T, Takiguchi G, Miura S, et al. Current status of minimally invasive esophagectomy for esophageal cancer: is it truly less invasive? *Ann Gastroenterol Surg* 2018;3:138-145.
- Visbal AL, Allen MS, Miller DL, Deschamps C, Trastek VF, Pairolero PC. Ivor Lewis esophagogastricectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;71:1803-1808.
- McManus K, Anikin V, McGuigan J. Total thoracic oesophagectomy for oesophageal carcinoma: has it been worth it? *Eur J Cardiothorac Surg* 1999;16:261-265.
- Jung HK. Epidemiology of and risk factors for esophageal cancer in Korea. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:145-148.
- Shimizu Y, Tukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Kato M, Asaka M. Metachronous squamous cell carcinoma of the esophagus arising after endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2001;54:190-194.
- Sgourakis G, Gockel I, Lang H. Endoscopic and surgical resection of T1a/T1b esophageal neoplasms: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2013;19:1424-1437.
- Kagemoto K, Urabe Y, Miwata T, et al. ADH1B and ALDH2 are associated with metachronous SCC after endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Med* 2016;5:1397-1404.
- Lopes CV, Hela M, Pesenti C, et al. Circumferential endoscopic resection of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or early adenocarcinoma. *Surg Endosc* 2007;21:820-824.
- Yokoyama A, Omori T, Yokoyama T, Sato Y, Kawakubo H, Maruyama K. Risk of metachronous squamous cell carcinoma in the upper aerodigestive tract of Japanese alcoholic men with

- esophageal squamous cell carcinoma: a long-term endoscopic follow-up study. *Cancer Sci* 2008;99:1164-1171.
10. Tsujii Y, Nishida T, Nishiyama O, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms: a multicenter retrospective cohort study. *Endoscopy* 2015;47:775-783.
11. Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013;108:544-551.
12. Kim DH, Jung HY, Gong EJ, et al. Endoscopic and oncologic outcomes of endoscopic resection for superficial esophageal neoplasm. *Gut Liver* 2015;9:470-477.
13. Noh JH, Gong EJ, Kim DH, et al. Endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal neoplasms in elderly patients: a single-center, large-scale, retrospective study. *Geriatr Gerontol Int* 2020;20:430-435.
14. Conio M, Repici A, Cestari R, et al. Endoscopic mucosal resection for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma in Barrett's esophagus: an Italian experience. *World J Gastroenterol* 2005;11:6650-6655.
15. Park HC, Kim DH, Gong EJ, et al. Ten-year experience of esophageal endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal neoplasms in a single center. *Korean J Intern Med* 2016;31:1064-1072.
16. Gong EJ, Kim DH. Endoscopic treatment for esophageal cancer. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:156-160.
17. Ciocirlan M, Lapalus MG, Hervieu V, et al. Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus. *Endoscopy* 2007;39:24-29.
18. Nagasawa S, Onda M, Sasajima K, Takubo K, Miyashita M. Multiple primary malignant neoplasms in patients with esophageal cancer. *Dis Esophagus* 2000;13:226-230.
19. Kumagai Y, Kawano T, Nakajima Y, et al. Multiple primary cancers associated with esophageal carcinoma. *Surg Today* 2001;31:872-876.
20. Matsubara T, Yamada K, Nakagawa A. Risk of second primary malignancy after esophagectomy for squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus. *J Clin Oncol* 2003;21:4336-4341.
21. Chuang SC, Hashibe M, Scelo G, et al. Risk of second primary cancer among esophageal cancer patients: a pooled analysis of 13 cancer registries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:1543-1549.
22. Zhu G, Chen Y, Zhu Z, et al. Risk of second primary cancer after treatment for esophageal cancer: a pooled analysis of nine cancer registries. *Dis Esophagus* 2012;25:505-511.
23. Tsai HW, Chang CC, Sun JT, et al. Clinical features of patients with esophageal and second primary cancers. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:9831-9834.
24. Koide N, Yazawa K, Koike S, Adachi W, Amano J. Esophageal cancer associated with other primary cancers: a study of 31 patients. *J Gastroenterol Hepatol* 1997;12:690-694.
25. Poon RT, Law SY, Chu KM, Branicki FJ, Wong J. Multiple primary cancers in esophageal squamous cell carcinoma: incidence and implications. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1529-1534.
26. Shibuya H, Wakita T, Nakagawa T, Fukuda H, Yasumoto M. The relation between an esophageal cancer and associated cancers in adjacent organs. *Cancer* 1995;76:101-105.
27. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer* 1953;6:963-968.
28. Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasms: historical perspectives. *Cancer* 1977;40(4 Suppl):1786-1792.
29. Uno K, Koike T, Kusaka G, Takahashi Y, Ara N, Shimosegawa T. Risk of metachronous recurrence after endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2017;30:1-8.
30. Urabe Y, Hiyama T, Tanaka S, et al. Metachronous multiple esophageal squamous cell carcinomas and Lugol-voiding lesions after endoscopic mucosal resection. *Endoscopy* 2009;41:304-309.
31. Nakagawa K, Koike T, Iijima K, et al. Comparison of the long-term outcomes of endoscopic resection for superficial squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus in Japan. *Am J Gastroenterol* 2014;109:348-356.
32. Larghi A, Lightdale CJ, Ross AS, et al. Long-term follow-up of complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection (CBE-EMR) for the treatment of high grade dysplasia and intramucosal carcinoma. *Endoscopy* 2007;39:1086-1091.
33. Ell C, May A, Gossner L, et al. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2000;118:670-677.
34. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: risk factors, screening and endoscopic treatment in western and eastern countries. *World J Gastroenterol* 2015;21:7933-7943.
35. Hiyama T, Yoshihara M, Tanaka S, Chayama K. Genetic polymorphisms and esophageal cancer risk. *Int J Cancer* 2007;121:1643-1658.
36. Pesko P, Rakic S, Milicevic M, Bulajic P, Gerzic Z. Prevalence and clinicopathologic features of multiple squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;73:2687-2690.
37. Kuwano H, Ohno S, Matsuda H, Mori M, Sugimachi K. Serial histologic evaluation of multiple primary squamous cell carcinomas of the esophagus. *Cancer* 1988;61:1635-1638.
38. Inoue H, Rey JF, Lightdale C. Lugol chromoendoscopy for esophageal squamous cell cancer. *Endoscopy* 2001;33:75-79.
39. Dubuc J, Legoux J, Winnock M, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy* 2006;38:690-695.
40. Shimizu Y, Tukagoshi H, Fujita M, Hosokawa M, Kato M, Asaka M. Endoscopic screening for early esophageal cancer by iodine staining in patients with other current or prior primary cancers. *Gastrointest Endosc* 2001;53:1-5.
41. Park JM. Endoscopic techniques for early detection of esophageal cancer. *Korean J Helicobacter Up Gastrointest Res* 2019;19:149-155.

42. Hori K, Okada H, Kawahara Y, et al. Lugol-voiding lesions are an important risk factor for a second primary squamous cell carcinoma in patients with esophageal cancer or head and neck cancer. *Am J Gastroenterol* 2011;106:858-866.
43. Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in patients with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;56:517-521.
44. Baan R, Straif K, Grosse Y, et al. Carcinogenicity of alcoholic beverages. *Lancet Oncol* 2007;8:292-293.
45. Ezoe Y, Muto M, Horimatsu T, et al. Efficacy of preventive endoscopic balloon dilation for esophageal stricture after endoscopic resection. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:222-227.
46. Pih GY, Kim DH, Gong EJ, et al. Preventing esophageal strictures with steroids after endoscopic submucosal dissection in superficial esophageal neoplasm. *J Dig Dis* 2019;20:609-616.
47. Ono S, Fujishiro M, Niimi K, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal squamous cell neoplasms. *Gastrointest Endosc* 2009;70:860-866.
48. Motoyama S, Saito R, Kitamura M, Ogawa J. Outcomes of active operation during intensive followup for second primary malignancy after esophagectomy for thoracic squamous cell esophageal carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003;197:914-920.
49. van de Ven S, Bugter O, Hardillo JA, Bruno MJ, Baatenburg de Jong RJ, Koch AD. Screening for head and neck second primary tumors in patients with esophageal squamous cell cancer: a systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J* 2019;7:1304-1311.
50. Kokawa A, Yamaguchi H, Tachimori Y, Kato H, Watanabe H, Nakanishi Y. Other primary cancers occurring after treatment of superficial oesophageal cancer. *Br J Surg* 2001;88:439-443.
51. Manavoğlu O, Orhan B, Evrensel T, Karabulut Y, Ozkocaman V, Ozyardimci C. Second primary cancer due to radiotherapy and chemotherapy. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 1996;15:275-278.
52. Newhauser WD, Fontenot JD, Mahajan A, et al. The risk of developing a second cancer after receiving craniospinal proton irradiation. *Phys Med Biol* 2009;54:2277-2291.
53. Morimoto H, Yano T, Yoda Y, et al. Clinical impact of surveillance for head and neck cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2017;23:1051-1058.
54. Lo OS, Law S, Wei WI, et al. Esophageal cancers with synchronous or antecedent head and neck cancers: a more formidable challenge? *Ann Surg Oncol* 2008;15:1750-1756.
55. Lim H, Kim DH, Jung HY, et al. Clinical significance of early detection of esophageal cancer in patients with head and neck cancer. *Gut Liver* 2015;9:159-165.
56. Kagei K, Hosokawa M, Shirato H, et al. Efficacy of intense screening and treatment for synchronous second primary cancers in patients with esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:120-127.
57. Zhang G, Wu B, Wang X, Li J. Second primary malignancy in patients with esophageal adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e17083.
58. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(suppl 5):v50-v57.
59. Kuwano H, Nishimura Y, Oyama T, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus April 2012 edited by the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2015;12:1-30.
60. Nonaka S, Saito Y, Oda I, Kozu T, Saito D. Narrow-band imaging endoscopy with magnification is useful for detecting metachronous superficial pharyngeal cancer in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:264-269.
61. Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1566-1572.
62. Watanabe A, Hosokawa M, Taniguchi M, Tsujie H, Sasaki S. Head and neck cancer associated with esophageal cancer. *Auris Nasus Larynx* 2007;34:207-211.
63. Kondo H, Fukuda H, Ono H, et al. Sodium thiosulfate solution spray for relief of irritation caused by Lugol's stain in chromoendoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001;53:199-202.
64. Miyazaki T, Sohda M, Higuchi T, et al. Effectiveness of FDG-PET in screening of synchronous cancer of other organs in patients with esophageal cancer. *Anticancer Res* 2014;34:283-287.