

SPECIAL ARTICLE

담낭암의 성차 이슈: 국내 환자의 임상적 특성 및 치료, 예후를 중심으로

김의주

가천대학교 의과대학 가천대길병원 소화기내과

Gender Difference in Gallbladder Cancer: Focusing on the Clinical Characteristics, Treatment, and Prognosis of Korean Patients

Eui Joo Kim

Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

Gallbladder cancer (GBC) is a relatively uncommon malignancy of the gastrointestinal tract, but it has a poor prognosis. Most cases of GBC are initially diagnosed in advanced stage and the efficacy of currently available treatments have been disappointing. Sex and gender medicine investigates the clinical impact of sex and gender difference on diseases and it may provide a good starting point for the personalized medicine. In this article, sex and gender differences in GBC are explained based on an overview of epidemiology and risk factors focusing on recent researches. (*Korean J Gastroenterol* 2021;78:27-30)

Key Words: Gallbladder cancer; Gender

서론

담낭암은 소화기에서 발생하는 암 중에서 비교적 드물게 발생하는 암이지만, 담도계 암 중에서는 가장 흔하게 발생하는 암이다. 5년 생존율이 5%가량으로 보고될 정도로 예후가 매우 불량한데, 특히 전형적인 초기 임상증상이 없고, 현대의 영상의학 기술로도 조기 발견이 어려워, 진단 당시에 진행된 상태에서 발견되는 경우가 많을 뿐만 아니라, 진행된 담낭암에서 사용할 수 있는 치료 방법 역시 극히 제한적인 실정이다. 최근의 현대의학은 맞춤형의학(tailored medicine)의 방향으로

연구 및 발전되고 있는데, 성차의학(gender medicine)은 성별의 차이가 정상이나 질병 상태의 병리기전, 질병의 특성 등에 미치는 역할을 연구하는 분야이므로 성차의학은 맞춤의학의 관점에서도 하나의 좋은 출발점이 될 수 있는 분야이다. 따라서 본고에서는 담낭암을 성차(gender difference)의 관점에서 접근하여 기존의 연구 결과들과 최근에 국내에서 발표된 통계자료를 소개하고 정리하고자 한다.

Received March 28, 2021. Revised April 12, 2021. Accepted April 14, 2021.

© 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 © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김의주, 21565, 인천시 남동구 남동대로 774번길 21, 가천대학교 의과대학 가천대길병원 소화기내과

Correspondence to: Eui Joo Kim, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Gachon University College of Medicine, 21 Namdong-daero 774beon-gil, Namdong-gu, Incheon 21565, Korea. Tel: +82-32-460-3778, Fax: +82-32-460-3408, E-mail: imetkim@gilhospital.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5573-7083>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

*이 중설은 2021 대한소화기학회 춘계학술대회 강의를 기초하였으며, 대한소화기학회 편집위원회에서 대한소화기학회지에 특별기고로 게재하는 것에 동의함(This manuscript is based on 2021 Spring Seminar of the Korean Society of Gastroenterology. The Editorial Board of Korean J Gastroenterol agreed to publish this manuscript to Korean J Gastroenterol as a special article).

본 론

1. 담낭암의 역학

담낭암은 전 세계적으로 인구 10만 명당 2-3명 정도의 발생률이 보고되는 비교적 드문 질환이다.¹ 담낭암은 초기에 발견되어 치료를 받은 경우 75%가량의 5년 생존율이 보고되고 있지만, 수술 전에 담낭암으로 진단되는 경우는 1/3에 불과하며, 조기 담낭암으로 진단되는 환자들의 절대 다수는 다른 이유로 담낭절제술을 받은 후 우연히 진단되는 경우이고, 복강경 담낭절제술을 받은 환자들에서 담낭암으로 진단되는 경우는 전체 담낭암 환자의 2%가량으로 보고되고 있다.² 따라서 담낭암은 아직도 매우 불량한 예후를 보이며, 임상적으로 예방, 조기 진단 및 치료가 큰 난제로 남아있는 질환이다.

지역적으로는 전체적으로 동양에서 호발하는 양상으로 보고되는데, 칠레, 인도, 일본, 한국, 폴란드에서 높은 빈도로 보고되고 있다. 국내 통계청에서의 보고에 따르면 담낭 및 기타 담도계 암 조발생률(해당 관찰 기간 중 대상 인구 집단에서 새롭게 발생한 환자 수)은 2018년 기준 인구 10만 명당 14명으로 보고되었는데, 2020년에 발표된 국내 중앙암등록본부의 자료에 따르면 2018년에 우리나라에서는 243,837건의 암이 새로이 진단되었고, 이 중 담낭 및 기타 담도계 암(C23-C24)은 전체 암 발생의 2.9%로 9위에 해당하였다. 담낭 및 기타 담도계 암(C23-C24)은 남녀를 합쳐서 7,179건이었고, 담낭암(C23)은 2,646건, 기타 담도암(C24)은 4,533건으로 보고되었다.

2. 담낭암의 위험인자

담낭암의 위험인자로써 성별, 연령, 담석, 담낭벽 비후, 담췌관 합류 이상, 비만 등 여러 가지 요인들이 알려져 있다 (Table 1). 대부분의 담낭암은 편평한 형태의 점막 이형성(dysplasia)에서부터 암이 발생하는 것으로 생각하는데, 덴마크 연구에서는 이형성에서 진행암으로 진행하는 데 약 15년의 기간이 걸리는 것으로 보고하였다.³ 담석의 경우 담낭에 만성적인 염증을 유발하며 담낭 점막의 화생 변화, 이형성, 제자리암종 그리고 침습암종으로의 진행을 유발하는 것으로 여겨진다. 이러한 담석은 중년의 여성에서 호발하는 것으로 알려진

대표적인 질환이며, 여성호르몬제의 사용, 출산 등이 중요한 위험인자로 알려져 있다. 그런데 여성에서 담낭암이 더 흔하게 발생하는 이유를 찾고자 한 연구들에 따르면, 여성에서 초경이 빠르거나 혹은 첫 임신을 빨리 하였을 때, 다산 그리고 늦은 나이까지 임신을 하게 될 경우 담낭암의 위험성이 높아지며, 경구 피임약(exogenous estrogen and progesterone)은 담낭암 발생을 높이지는 않는다고 보고하였다.⁴ 이러한 현상은 여성 호르몬의 단기간 변화보다는 지속적인 상승과 담낭암의 발생이 연관되어 있을 가능성을 시사한다. 특히 일부 담낭암은 에스트로겐(estrogen)과 프로게스테론(progesterone) 등 여성호르몬 수용체를 표현하는 것으로 알려져 있고, 따라서 여성호르몬 자체가 담낭암의 위험인자일 수 있고 동시에 치료 표적이 될 수도 있음을 시사하는 보고들도 있다.^{5,6}

3. 담낭암의 성차와 역학의 변화

전통적으로 담낭암은 여성에서 남성에 비해 3배 정도 더 흔하게 발생하는 것으로 알려져 왔다. 미국에서 Surveillance Epidemiology and End Results database (SEER) 자료를 기반으로 보고한 바에 따르면, 1973-2009년의 담낭암 18,124예를 분석하였는데, 연령표준화 발생률은 10만 명당 1.4명이었고, 전체적으로는 전통적인 보고들과 마찬가지로 여성에서 더 흔하였고(71% vs. 29%), 연령표준화 발생률도 여성에서 더 높았다(1.7 vs. 1.0). 흥미로운 것은 연구 기간 중 30년간 남성에서의 발생률은 꾸준히 감소하고 있었는데 반해 여성에서는 1973년에서 1990년대 중반까지 감소 추세를 보이다가 이후로는 감소 추세가 멈춘 것으로 보고하였다.⁷ 미국 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)의 통계자료에 따르면 2007-2011의 기간 중 미국에서 매년 3,700명가량의 담낭암 환자가 발생하였고, 2,000명의 담낭암 환자가 사망하였다. 여성에서는 10만 명당 1.4명이 발생하여 0.7명이 사망하였고, 남성에서는 10만 명당 0.8명이 발생하여 0.5명이 사망하였다. 42%의 환자가 전이성 담낭암으로 진단되었고, 43%가 국소진행성으로 진단되었다. 이 보고에서는 고령, 여성, 비만 등을 담낭암의 위험인자로 제시하였다.⁸

그러나 전 세계적으로 담낭암의 발생분포는 지역적인 격차가 매우 큰 질환으로 국내에서도 암등록사업이 이루어지면서 통계자료들이 발표되고 있다. 1999년부터 2013년까지의 중앙암등록자료를 바탕으로 한 국내의 한 보고에서는 전통적인 서구의 연구 결과들과 달리 남성과 여성 간에 발병률 차이가 없는 것으로 보고하였다.⁹ 2006년에서 2015년까지 역시 중앙암등록자료를 이용하여 분석하였던 또다른 보고에서는 담낭암이 연구 기간 중 기타 담도계 암종보다 빈도가 가장 크게 감소하고 있는 것으로 보고하였고, 여성에서 남성에서보다 더 많이 발생하였지만(여성 55.4% vs. 남성 44.6%), 기존 서구의

Table 1. Risk Factors for Gallbladder Cancer

Gallstone	Abnormal pancreaticobiliary duct junction
Porcelain gallbladder	Medication
Gallbladder polyp	Carcinogen exposure
Primary sclerosing cholangitis	Obesity
Chronic infection	Female
Congenital biliary cyst	Old age

보고만큼 큰 격차를 보이고 있지는 않았다. 2018년 국내 통계 자료에서는 담낭·담도암(C23-C24)의 남녀의 성비는 1.1:1로 남성에서 오히려 더 많이 발생한 것으로 보고되었는데, 2018년 기준 발생 건수는 남성이 3,840건, 여성이 3,339건으로 보고되었다.

전통적인 서양의 보고들이나 장기간에 걸친 역학자료를 분석한 보고에서는 여성의 담낭암 위험도가 높은 것으로 보고되었지만, 비교적 최근의 국내 통계자료를 바탕으로 한 보고들에서는 남녀의 담낭암 연령표준화 발병률의 차이가 기존 보고들보다 줄어들었거나 차이가 없는 결과들이 나오고 있다. 그리고 WHO 산하의 국제암연구소(International Agency for Research on Cancer, IARC)에서 제공하는 GLOBAL CANCER OBSERVATORY의 통계 자료에서는 담낭암의 국제 역학자료를 바탕으로한 2020년 발생률 예측치를 확인할 수 있는데, 특이하게도 일본, 태국 등의 국가에서도 국내의 발생률과 유사하게 남녀 간에 차이가 없거나 오히려 남성의 발생률이 높게 예측되고 있다. 이러한 역학 자료는 담낭암의 주된 발생 원인이 서구와는 다른, 지역적인 또는 인종적인 차이가 있을 가능성을 제시한다. 또한 담낭절제술의 수술적 기법이 발달하면서 근래에는 담석, 담낭용종 등 기타 이유로 최소침습적인 복강경하의 예방적 담낭절제술이 활발하게 시행되는 것도 최근 국내 역학 변화의 한 이유일 수 있다. 2019년 국민건강보험에서 발간한 2019년 주요수술통계연보에 따르면 담낭절제술은 국내 주요 수술 중 5위의 다빈도 수술(여성 43,446건/남성 41,054건)로서, 10만 명당 160건이 시행되었고 2015년부터 연평균 7.1%씩 지속 증가되고 있는 것으로 보고되었다. 담낭암 발생률이 높은 국가 중 하나인 칠레에서는 담낭절제술 시행의 감소와 담낭암 발생 증가와의 연관성이 보고되었고, 담낭암의 발생률이 높은 인도에서는 무증상 담석증의 경우에도 예방적 담낭절제술이 필요하다는 주장도 제기되고 있다.^{10,11}

기존 서구의 전통적인 보고들을 고려하였을 때, 여성이라는 조건이 담체관합류이상, 담석, 지속적인 여성호르몬의 영향 등으로 인해 담낭암의 위험요인이 될 수 있지만, 최근의 국내 보고나 국제 역학을 고려하였을 때 현재 국내의 담낭암 발생률은 기존의 서구의 보고들과 달리 남녀 간에 성차는 없어 보인다. 여전히 조기 담낭암은 수술 전에 진단되는 경우는 거의 없고 기타 이유로 담낭절제술을 시행한 후 우연히 진단되는 경우가 절대 다수이기 때문에, 향후에는 기존의 위험인자 외의 국내의 현황을 반영하여 보다 세밀한 위험인자 분석을 통한 담낭암의 조기진단, 조기치료에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다. 이를 위해 전통적인 위험인자를 고려하여 성별에 따른 새로운 위험인자나 표지인자(biomarker)를 발굴하거나 또는 차세대염기서열분석 등을 통한 유전자 이

상을 포함한 기준에 알려지지 않은 위험인자의 분석에 대한 연구가 기대된다.^{12,13}

4. 담낭암의 치료 및 예후와 성차

담낭암의 치료는 완전한 외과적 절제가 유일한 근치적 치료법이지만, 진단 당시 진행된 상태에서 발견되는 경우가 많기 때문에 전체 담낭암 환자 중 완전절제율은 25-30%에 머물고 있다. 진단 당시 남녀간에 완전절제율의 차이나 치료 반응의 차이가 있다는 근거는 아직 없고, 남성과 여성에서 모두 가장 흔한 조직형은 선암으로 보고되고 있으며, 조직형 역시 남녀간에 큰 차이가 없는 것으로 알려져 있다. 따라서 현재까지 담낭암에서 남성과 여성의 치료법을 달리해야 한다는 근거는 부족한 상태이다. 담낭암의 예후와 성차에 따른 분석은 상이한 결과들이 보고되고 있는데, 미국에서의 보고에 따르면, 담낭암의 연령표준화 사망률이 남성은 10만 명당 1.6, 여성은 10만 명당 1.8로 보고되었고, 담낭암으로 인한 사망 누적 위험도는 남성 0.17% 여성 0.19%로 여성에서 조금 더 높은 편인 것으로 보고된 바가 있다.¹⁴ 그러나 전 세계적으로 담낭암의 연령표준화 사망률은 우리나라를 포함한 동아시아에서 높은 것으로 보고되는데, 국내는 10만 명당 4.1명으로 상당히 높은 편에 속하고 남성에서 여성에서보다 더 높은 것으로 보고된 바도 있다(9.6/10만 vs. 6.2/10만, 남성 대비 여성비 0.65 [95% CI 0.62, 0.67]).¹⁵ 그러나 최근 국내 중앙암등록본부의 자료에 따르면 1993-2017년의 담낭암(C23) 환자들의 생존율을 분석하였을 때, 전체 담낭암 환자들의 5년 상대생존율은 25.6%로 보고되었고, 이들 중 남성은 26.4%, 여성은 25%로 보고하였다. 서구나 국내의 자료에서 성별에 따른 예후 차이가 보고되기는 하지만 지역이나 인종별로 상이한 결과들이 보고되고 있고, 전반적으로는 담낭암의 예후가 성차를 구분할만큼 충분히 좋지 않아 아직까지는 성차에 따른 예후의 차이는 확립된 결론을 내리기는 어려운 상태이다.

결론

담낭암은 매우 예후가 불량한 암으로, 기타 소화기암에 비하여 비교적 드문 암으로 알려져 있지만, 지역, 인종적인 차이가 큰 악성 질환이다. 국내에서의 담낭암 발병률은 세계적인 수준에 비하여 높은 편에 속하며, 기존의 서구에서의 전통적인 자료에 근거하면, 여성에서 더욱 높은 발병위험도와 높은 사망률이 보고되었지만, 최근의 국내 역학은 기존의 전통적인 근거들과 다른 양상으로 관찰된다. 따라서 향후에는 이러한 담낭암 역학의 변화에 대한 이해와 근거를 바탕으로 보다 세밀한 성차의학, 유전체의학 등 맞춤형의학으로의 연구 및 발전이 기대된다.

REFERENCES

1. Wang SJ, Lemieux A, Kalpathy-Cramer J, et al. Nomogram for predicting the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for resected gallbladder cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4627-4632.
2. Goetze TO. Gallbladder carcinoma: prognostic factors and therapeutic options. *World J Gastroenterol* 2015;21:12211-12217.
3. Stinton LM, Shaffer EA. Epidemiology of gallbladder disease: cholelithiasis and cancer. *Gut Liver* 2012;6:172-187.
4. Sheth S, Bedford A, Chopra S. Primary gallbladder cancer: recognition of risk factors and the role of prophylactic cholecystectomy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1402-1410.
5. Saranga Bharathi R, Singh R, Gupta R, et al. Female sex hormone receptors in gallbladder cancer. *J Gastrointest Cancer* 2015;46:143-148.
6. Gupta P, Agarwal A, Gupta V, Singh PK, Pantola C, Amit S. Expression and clinicopathological significance of estrogen and progesterone receptors in gallbladder cancer. *Gastrointest Cancer Res* 2012;5:41-47.
7. Rahman R, Simoes EJ, Schmaltz C, Jackson CS, Ibdah JA. Trend analysis and survival of primary gallbladder cancer in the United States: a 1973-2009 population-based study. *Cancer Med* 2017;6:874-880.
8. Henley SJ, Weir HK, Jim MA, Watson M, Richardson LC. Gallbladder cancer incidence and mortality, United States 1999-2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015;24:1319-1326.
9. Wi Y, Woo H, Won YJ, Jang JY, Shin A. Trends in gallbladder cancer incidence and survival in Korea. *Cancer Res Treat* 2018;50:1444-1451.
10. Chianale J, del Pino G, Nervi F. Increasing gall-bladder cancer mortality rate during the last decade in Chile, a high-risk area. *Int J Cancer* 1990;46:1131-1133.
11. Mathur AV. Need for prophylactic cholecystectomy in silent gall stones in North India. *Indian J Surg Oncol* 2015;6:251-255.
12. Muszynska C, Nilsson J, Lundgren L, et al. A risk score model to predict incidental gallbladder cancer in patients scheduled for cholecystectomy. *Am J Surg* 2020;220:741-744.
13. Lee KB. Histologic and molecular pathogenesis of gallbladder cancer. *Korean J Pancreas Biliary Tract* 2018;23:1-6.
14. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424.
15. Torre LA, Siegel RL, Islami F, Bray F, Jemal A. Worldwide burden of and trends in mortality from gallbladder and other biliary tract cancers. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:427-437.