



식도암과 성호르몬

김유진

한림대학교 의과대학 강남성심병원 소화기내과

Esophageal Cancer and Sex Hormones

Yu Jin Kim

Department of Gastroenterology, Kangnam Sacred Heart Hospital, Hallym University College of Medicine, Seoul, Korea

Received August 1, 2023
Revised August 10, 2023
Accepted August 10, 2023

Corresponding author:

Yu Jin Kim

E-mail: kimyj@hallym.or.kr

<https://orcid.org/0000-0003-4581-8589>

Globally, esophageal cancer is the seventh most common cancer, and the male-to-female ratio in esophageal adenocarcinoma (EAC) is significantly imbalanced at 4:1 to 8:1. Obesity, reflux, and smoking are known risk factors for this sex difference; however, fully explaining this remains challenging. Studies have investigated the link between exogenous sex hormones and esophageal cancer occurrence. A meta-analysis revealed a lower risk of EAC in female who had undergone hormone replacement therapy. Androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer was associated with a decreased risk of EAC. Tissue-based studies have reported varied results regarding the relationship between estrogen receptor expression and survival in female patients with esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). Circulating hormone studies have suggested that higher testosterone and luteinizing hormone levels decreased EAC risk in men, and free testosterone was inversely correlated in female with ESCC. However, a high androgen-estrogen ratio in male patients with EAC was linked to increased odds of EAC. Sex hormones influence carcinogenesis, affecting cell proliferation, differentiation, metabolism, inflammation, and cell death. The studies were limited by the small sample size and varying hormone measurement methods; thus, future studies with definitive conclusions on the association between esophageal cancer and sex hormones are warranted.

Key Words: Adenocarcinoma of esophagus; Esophageal squamous cell carcinoma; Gonadal steroid hormones

INTRODUCTION

식도암은 전 세계에서 7번째로 흔한 암으로[1], 고령, 성별, 비만, 흡연, 바렛식도, 부식성 식도협착(lye stricture) 등이 위험인자이다[2]. 2019년 Surveillance, Epidemiology, and End Result (SEER) 데이터에서 식도암은 남녀비가 3.6:1로, 후두암 3.96:1에 이어 두 번째로 남성 비율이 높은 암종이다[3,4]. 식도선암(esophageal adenocarcinoma)은 남녀 유병률 비가 3-4:1, 식도 편평세포암(esophageal squamous cell carcinoma)의

남녀 유병률 비는 4-8:1이다[2]. 남녀 별로 식도선암과 식도 편평세포암의 비율도 달라 남성에서는 79%, 여성에서는 56%가 식도선암이다. 비만, 위식도역류질환, 흡연이 남성에서 흔하여 식도선암의 성별 유병률 차이의 원인 중 하나로 생각되나, 높은 성별 유병률 차이를 완전히 설명하지 못한다. 약 4,900명을 대상으로 진행한 코호트 연구에서는 식도선암 환자에서 과체중, 비만, 흡연력이 남성에서 1.3-1.9배 높았지만, 남녀 유병률 차이를 설명하기에는 그 차이가 적었다[5,6].

1998년 Lagergren과 Nyrén [7]이 처음으로 식도암의



성별 유병률 차이가 성호르몬에 의한 것이라는 가설을 세웠다. 가설을 증명하기 위해 1958년부터 1992년까지 스웨덴에서 전립선암 진단을 받은 환자를 대상으로 인구 기반 후향적 코호트 연구를 수행했는데, 총 100,215명의 항안드로겐 치료(anti-androgen therapy)를 받은 환자를 평균 4년 동안 추적관찰하였다. 추적관찰 기간 동안 14명의 식도선암 환자가 발생하여 표준화 발생비(standardized incidence ratio, SIR)는 0.9 (14/16)였다(SIR, 0.9; 95% 신뢰 구간[95% confidence interval, 95% CI], 0.5–1.5). 전립선암 진단 후 잠복기별 분석(analysis by latency interval)에서도 시간이 지남에 따라 식도암 발생 위험이 증가 혹은 감소 추세가 명확하지 않았다. 이 연구에서는 식도선암의 병인에 성호르몬이 역할을 한다는 가설을 뒷받침하지 못했다.

MAIN SUBJECTS

역학관찰

1998년 가설 이후 여러 역학연구가 발표되었다. 식도선암의 남녀 발생률 비는 연령별로 다르게 나타났다. 50–54세에서 약 10:1로 가장 높고, 80세 이상에서는 남녀비가 남성에서 더 적었다[8]. 폐경 전 여성호르몬 환경이 식도선암 발생을 막고, 여성호르몬 노출이 줄어들수록 시간이 증가할수록 식도선암의 발생이 증가한다고 추정할 수 있었다.

2012년 발표된 영국 nested case-control study에서 1,054명의 식도암 환자를 대상으로 한 연구에서 호르몬 대체요법(hormone replacement therapy)을 처방받은 여성에서 식도암 발생 위험이 유의하게 감소하였다(adjusted relative risk [RR], 0.68; 95% CI, 0.53–0.88; $p < 0.004$) [9]. 2014년 발표된 메타분석에서는 호르몬 대체요법을 받고 있는 여성에서 식도선암의 발생이 유의하게 적었다(pooled odds ratio [OR], 0.75; 95% CI, 0.58–0.98) [10]. 또한 경구피임약과 식도선암의 발생을 연구한 3개의 연구 메타분석에서 경구피임약을 처방받은 이력이 있는 여성에서 식도선암 발생 OR은 0.70–0.88, pooled OR은 약 24% 감소로 통계적 유의성은 경계에 있었다(OR, 0.76; 95% CI, 0.57–1.00).

2016년 발표된 연구에서는 경구피임약, 호르몬 대체요법, 초경 및 폐경 연령, 출산 이력, 수유력 등을 조사

한 16개의 연구를 메타분석하였다[11]. 폐경 상태는 식도암 발생의 위험이 1.47배 증가하였고(RR, 1.47; 95% CI, 1.07–2.03; $p = 0.018$), 식도 편평세포암의 발생은 1.66배 증가하였다(RR, 1.66; 95% CI, 1.12–2.48; $p = 0.012$). 식도선암과의 연관성 RR은 1.18로 유의하게 관련이 없었으나 발표된 연구가 하나로, 통계학적 의미가 충분하지 않았다. 호르몬 대체요법은 식도암의 발생 위험을 감소시켰고(RR, 0.72; 95% CI, 0.60–0.86; $p < 0.001$), 식도 편평세포암에서는 발생 위험이 감소하였으나(RR, 0.68; 95% CI, 0.48–0.97; $p = 0.031$), 식도선암에서는 위험이 유의하게 감소하지 않았다(RR, 0.92; 95% CI, 0.59–1.43; $p = 0.709$). 경구피임약은 식도암, 식도 편평세포암, 식도선암의 발생에 유의한 영향을 주지 않았다. 인종별로는 호르몬 대체요법이 백인에서는 식도암의 발생을 감소시켰지만 아시아인에서는 감소시키지 않았다. 수유는 식도암(RR, 0.79; 95% CI, 0.68–0.92; $p = 0.003$), 식도선암(RR, 0.66; 95% CI, 0.53–0.82; $p < 0.001$) 발생 감소와 연관이 있었다.

남성에서는 주로 전립선암 환자를 대상으로 식도암 발생을 조사한 연구들이 발표되었다. 1977년부터 2004년까지 West Midlands Cancer Intelligence Unit data에서 전립선암을 진단받은 44,819명의 환자를 대상으로 이차암이 발생하거나, 사망, 혹은 추적기간까지 관찰하였다[12]. 86명의 환자에서 식도암이 발생하였고, 식도암 발생의 기대치는 110명으로 SIR은 0.78 (95% CI, 0.62–0.96)이었다. 식도선암 발생은 감소하였고(SIR, 0.7; 95% CI, 0.5–0.95), 식도 편평세포암의 발생은 감소하지 않았다(SIR, 1.03; 95% CI, 0.69–1.47). 전립선암 환자에서 식도선암 발생의 감소는 항안드로겐 치료가 영향을 줄 것으로 추정할 수 있다.

비슷한 디자인의 연구가 1977년부터 2004년까지 SEER 데이터를 이용하여 발표되었다. 전립선암을 진단받은 343,538명의 환자를 대상으로 이차암이 발생하거나, 사망, 혹은 추적기간까지 관찰하였다[13]. 이 기간 동안 604명의 식도암 환자가 발생하였고 기대치는 763명이었다. 식도선암의 발생은 전립선암 환자에서 감소하였다(SIR, 0.83; 95% CI, 0.74–0.93). 식도 편평세포암의 발생 또한 감소하였다(SIR, 0.79; 95% CI, 0.69–0.89). 저자들은 항안드로겐 치료가 영향을 주거나, 전립선암 진단 후 생활습관 변화가 식도암 발생을 줄이는 데 영향을 주었을 것으로 추정하였다.

2021년 발표된 연구에서는 2006년부터 2013년까지 전립선암 환자 database와 matched cohort (출생연도와 거주지에 따라 무작위로 선정)를 대상으로 하여 항안드로겐 치료를 받은 전립선암 대조군에서 식도선암, 식도 편평세포암의 발생을 다변수 Cox 비례 위험 회귀 분석으로 조사하였다[14]. 이 연구에서는 식도선암의 hazard ratio (HR)는 1.17 (95% CI, 0.60–2.32), 식도 편평세포암의 HR은 0.99 (95% CI, 0.31–3.13)로 식도선암과 식도 편평세포암의 발생에 차이가 없었다.

순환 성호르몬(circulating sex hormones)

순환 성호르몬을 측정하여 식도암 발생의 연관성을 조사한 연구들이 최근 발표되었다. 2002년부터 2004년까지 172명의 식도선암 남성 환자와 185명의 대조군을 대상으로 진행한 환자-대조군 연구에서(Factors Influencing the Barrett/Adenocarcinoma Relationship Study) 순환 성호르몬과 식도암 발생과의 연관성을 조사하였다[15]. 호르몬 측정은 mass spectrometry를 이용하여 시행하였고, 안드로겐:에스트로겐 비가 높을수록 식도선암의 odds가 증가하였다. 그러나 이 연구는 암 진단 시점에 채혈을 한 것으로 성호르몬과 암 발생의 관계를 인과관계로 보기는 어렵다. 종양, 염증 반응, cachexia 등이 성호르몬 분비량에 영향을 줄 수 있기 때문이다.

이후 암 진단 전 측정된 순환 성호르몬을 분석한 연구들이 발표되었다. Xie 등[16]은(Norway Janus Serum Bank, 전향적 코호트 연구) 244명의 식도선암 남성 환자와 짝지은 대조군(matched control)을 대상으로 하여 식도암 진단 전 순환 성호르몬을 분석하였다. 높은 농도의 테스토스테론(testosterone)과 황체형성 호르몬(luteinizing hormone)은 식도선암의 위험을 낮췄다. 2021년 식도암, 위암, 대장암 환자를 대상으로 한 UK Biobank 코호트 연구에서는 유리 테스토스테론은 여성 식도 편평세포암 환자에서 역상관계가 있다고 하였다[17]. 반면, Petrick 등[15]은 식도선암 남성 환자를 대상으로 한 연구에서 높은 안드로겐:에스트로겐 비율이 식도선암의 odds 증가와 관련이 있음을 발표하였다. 저자들은 이후에 세 개의 전향적 연구에서 남성 환자를 대상으로 nested case-control study를 수행했는데, 디하이드로에피안드로스테론(dehydroepiandrosterone)의 높은 농도는 식도선암/위분문 선암(gastric cardiac ad-

enocarcinoma) 위험을 38% 감소시켰다. 에스트라디올(estradiol)과 유리 에스트라디올의 농도가 높을 경우 식도선암/위분문 선암의 위험을 34% 감소시켰다[18].

연구마다 성호르몬과 식도암 발생의 연관성에 대한 결과가 일치하지 않았는데, 호르몬 측정 방법이 연구마다 다른 것이 원인 중 하나로 분석된다. 또한 테스토스테론이 식도암의 발생을 증가시킬 것이라는 가설과는 반대로 순환 성호르몬 측정 연구 결과, 테스토스테론과 식도선암은 역상관계가 있는 것으로 나타났다. 한 연구에서는 이를 다음과 같은 가설로 설명할 수 있다고 제시하였다[19]. 비만이 식도선암의 강력한 위험인자인데, 비만은 염증성 싸이토카인(proinflammatory cytokine), 하부식도괄약근의 이완, 테스토스테론 감소 등을 야기하는 대사성 내독성 혈증(metabolic endotoxemia)을 일으킨다. 테스토스테론-식도선암의 관계는 대사성 내독성 혈증과 같은 다른 병인 기전의 다운스트림 효과라고 설명하였다.

조직 기반 연구-에스트로겐 수용체

식도암 및 기타 암종과 관련된 연구에서 성호르몬이 발암 과정, 즉 세포 증식, 분화, 대사, 염증 및 사망에 관여하는 것으로 알려져 있다[20–22]. 에스트로겐 수용체(estrogen receptor, ER)는 핵 수용체와 막 수용체로 나뉘며 ER α 와 ER β 는 주로 소화계와 신경계에서 발현되고 ER β , ER α 및 GPER1은 주로 뼈 조직과 생식 기관에서 발현된다[23]. 자궁경부암에서는 ER α 발현 감소와 ER β 발현 증가가 주로 관찰된다. ER α 및 ER β 의 조절장에는 신장암, 대장암, 비소세포폐암과 같은 에스트로겐 비의존성 암에서도 발견된다. 또한 에스트로겐 수용체가 두경부암, 비소세포폐암 등의 예후 인자로서의 가능성이 있음을 보여줬다[24]. 한 연구에서는 387명의 식도 편평세포암 여성 환자에서 순환 성호르몬(에스트라디올, 프로게스테론[progesterone], 테스토스테론)을 측정하고 식도암 조직에서 에스트로겐 수용체 면역화학염색을 시행하여, 생존율과의 연관성을 분석하였다[24]. 생존 기간이 5년 미만인 환자에 비해 생존 기간이 5년 이상인 환자에서 에스트라디올 수치가 유의하게 더 높았다. 면역화학염색 결과 ER α 와 ER β 발현 사이에 유의한 역상관계가 있었다. ER α (+) 발현 환자는 폐경 전, 갱년기, 폐경 후 환자에서 각각 50%, 71.7%, 78.2%로 증가하였고 ER β (+) 발현 환자는 81.8%, 71.2%에서 65.1%로 감소하였다.

다른 연구에서는 근치적 절제술을 받은 식도 편평세포암 77명의 남성 환자와 13명의 여성 환자에서 조직 에스트로젠 수용체 면역화학염색, stable transfection, reverse transcription polymerase chain reaction, cell proliferation assay를 시행하여 생존율과 연관성을 분석하였다. 핵 내의 Erβ 면역 반응성(immunoreactivity)이 높은 환자에서 유의하게 생존 기간이 더 짧고 예후가 좋지 않았다[25].

CONCLUSION

식도암은 남성에서 4-8배 호발하는 암종으로 역학 연구, 호르몬 대체요법을 받은 여성, 항안드로젠 치료를 받은 전립선암 환자의 식도암 발생을 조사한 메타분석 연구에서 성호르몬과 식도암의 발생이 연관 있음이 알려졌다. 그러나 식도암은 성호르몬에 대한 다른 암종에 비해 유병률이 낮아 충분한 통계적 검정력을 가질 수 있는 환자 수가 적었다는 점과 여성의 경우 폐경 전 환자의 여성호르몬은 호르몬 변동이 많은 점, 순환 성호르몬과 식도암의 연관성을 분석한 연구에서는 연구마다 다른 호르몬 측정법으로 상이한 결과를 보인 점 등이 지금까지 연구의 한계점이다. 남성에서 호발하나 남성호르몬이 식도암과 역상관관계임을 여러 연구에서 확인하였는데, 테스토스테론-식도선암의 관계는 대사성 내독성 혈증과 같은 다른 병인 기전의 다운스트림 효과일 것으로 추정하기도 하였다. 식도와 성호르몬의 연관성에 대한 명확한 결론을 내리기 위해서는 향후 연구가 필요하다.

FUNDING

None.

CONFLICTS OF INTEREST

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

REFERENCES

1. Abbas G, Krasna M. Overview of esophageal cancer. *Ann Cardiothorac Surg* 2017;6:131-136. <https://doi.org/10.21037/acs.2017.03.03>

2. Stabellini N, Chandar AK, Chak A, et al. Sex differences in esophageal cancer overall and by histological subtype. *Sci Rep* 2022;12:5248. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-09193-x>

3. Zhu Y, Shao X, Wang X, Liu L, Liang H. Sex disparities in cancer. *Cancer Lett* 2019;466:35-38. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.08.017>

4. Xie SH, Lagergren J. A global assessment of the male predominance in esophageal adenocarcinoma. *Oncotarget* 2016;7:38876-38883. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9113>

5. Freedman ND, Derakhshan MH, Abnet CC, Schatzkin A, Hollenbeck AR, McColl KE. Male predominance of upper gastrointestinal adenocarcinoma cannot be explained by differences in tobacco smoking in men versus women. *Eur J Cancer* 2010;46:2473-2478. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.05.005>

6. Rutegård M, Nordenstedt H, Lu Y, Lagergren J, Lagergren P. Sex-specific exposure prevalence of established risk factors for oesophageal adenocarcinoma. *Br J Cancer* 2010;103:735-740. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605804>

7. Lagergren J, Nyrén O. Do sex hormones play a role in the etiology of esophageal adenocarcinoma? A new hypothesis tested in a population-based cohort of prostate cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:913-915.

8. Mathieu LN, Kanarek NF, Tsai HL, Rudin CM, Brock MV. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973-2008). *Dis Esophagus* 2014;27:757-763. <https://doi.org/10.1111/dote.12147>

9. Green J, Czanner G, Reeves G, et al. Menopausal hormone therapy and risk of gastrointestinal cancer: nested case-control study within a prospective cohort, and meta-analysis. *Int J Cancer* 2012;130:2387-2396. <https://doi.org/10.1002/ijc.26236>

10. Lagergren K, Lagergren J, Brusselsaers N. Hormone replacement therapy and oral contraceptives and risk of

- oesophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2014;135:2183-2190. <https://doi.org/10.1002/ijc.28869>
11. Wang BJ, Zhang B, Yan SS, et al. Hormonal and reproductive factors and risk of esophageal cancer in women: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2016;29:448-454. <https://doi.org/10.1111/dote.12349>
 12. Cooper SC, Croft S, Day R, Thomson CS, Trudgill NJ. Patients with prostate cancer are less likely to develop oesophageal adenocarcinoma: could androgens have a role in the aetiology of oesophageal adenocarcinoma? *Cancer Causes Control* 2009;20:1363-1368. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9359-2>
 13. Cooper SC, Trudgill NJ. Subjects with prostate cancer are less likely to develop esophageal cancer: analysis of SEER 9 registries database. *Cancer Causes Control* 2012;23:819-825. <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9950-9>
 14. Shore R, Yu J, Ye W, et al. Risk of esophageal and gastric adenocarcinoma in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Sci Rep* 2021;11:13486. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92347-0>
 15. Petrick JL, Falk RT, Hyland PL, et al. Association between circulating levels of sex steroid hormones and esophageal adenocarcinoma in the FINBAR study. *PLoS One* 2018;13:e0190325. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190325>
 16. Xie SH, Ness-Jensen E, Rabbani S, et al. Circulating sex hormone levels and risk of esophageal adenocarcinoma in a prospective study in men. *Am J Gastroenterol* 2020;115:216-223. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000446>
 17. McMenamin ÚC, Liu P, Kunzmann AT, et al. Circulating sex hormones are associated with gastric and colorectal cancers but not esophageal adenocarcinoma in the UK Biobank. *Am J Gastroenterol* 2021;116:522-529. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001045>
 18. Petrick JL, Hyland PL, Caron P, et al. Associations between prediagnostic concentrations of circulating sex steroid hormones and esophageal/gastric cardia adenocarcinoma among men. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:34-41. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy082>
 19. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serino M, et al. Circulating lipopolysaccharide-binding protein (LBP) as a marker of obesity-related insulin resistance. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:1442-1449. <https://doi.org/10.1038/ijo.2011.256>
 20. Rashid F, Khan RN, Iftikhar SY. Probing the link between oestrogen receptors and oesophageal cancer. *World J Surg Oncol* 2010;8:9. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-8-9>
 21. Yang H, Sukocheva OA, Hussey DJ, Watson DI. Estrogen, male dominance and esophageal adenocarcinoma: is there a link? *World J Gastroenterol* 2012;18:393-400. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i5.393>
 22. Sukocheva OA, Wee C, Ansar A, Hussey DJ, Watson DI. Effect of estrogen on growth and apoptosis in esophageal adenocarcinoma cells. *Dis Esophagus* 2013;26:628-635. <https://doi.org/10.1111/dote.12000>
 23. Chen C, Gong X, Yang X, et al. The roles of estrogen and estrogen receptors in gastrointestinal disease. *Oncol Lett* 2019;18:5673-5680. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10983>
 24. Zhang D, Ku J, Liu R, et al. Characterization of serum estradiol level and tissue estrogen receptor immunostaining with clinical response and reproductive factor changes in Chinese female patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Biomed Pharmacother* 2017;93:879-884. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.020>
 25. Zuguchi M, Miki Y, Onodera Y, et al. Estrogen receptor α and β in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Sci* 2012;103:1348-1355. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2012.02288.x>