

# 항암화학요법을 받는 혈액암 환자에서 조기난소기능부 족증 예방을 위한 성선자극호르몬분비호르몬작용제의 병합 사용

전성욱<sup>1</sup> · 지용일<sup>1</sup> · 주영돈<sup>2</sup>

<sup>1</sup>인제대학교 해운대백병원 산부인과학교실, <sup>2</sup>내과학교실

## GnRH Agonist Co-treatment for Prevention of Primary Ovarian Insufficiency in Patients with Hematologic Malignancies Undergoing Chemotherapy

Sungwook Chun, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Yong Il Ji, M.D., Ph.D.<sup>1</sup>, Young Don Joo, M.D., Ph.D.<sup>2</sup>

Department of <sup>1</sup>Obstetrics and Gynecology and <sup>2</sup>Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

**Objectives:** The aim of this study was to assess the effect of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist co-treatment for gonadal protection in patients with hematologic neoplasms undergoing chemotherapy.

**Methods:** Young premenopausal women who were diagnosed with leukemia or lymphoma between March 2010 and February 2012 and undergoing chemotherapy in a university hospital were included in this study.

**Results:** Twenty-nine patients aged 15–39 years participated in this study. Among the patients, five patients were receiving leuprolide concomitant with chemotherapy, and twenty-four patients were receiving chemotherapy alone. Seventeen patients in the chemotherapy alone group stopped menstruating and were diagnosed with primary ovarian insufficiency (POI) within one year after chemotherapy; and only one patient had POI in the chemotherapy plus leuprolide group, but these differences were not statistically significant ( $P = 0.054$ ). In the chemotherapy plus leuprolide group, serum anti-müllerian hormone (AMH) levels were significantly lower than basal serum AMH levels ( $5.57 \pm 0.18$  ng/mL) ( $P < 0.001$ ) after treatment ( $1.84 \pm 0.22$  ng/mL).

**Conclusion:** GnRH agonist may be a promising option for the prevention of POF, but the effectiveness of GnRH agonist is still debatable. A large prospective multi-center trial with adequate follow-up is needed. (*J Korean Soc Menopause* 2013;19:93-100)

**Key Words:** Anti-müllerian hormone, Chemotherapy, GnRH agonist, Hematologic neoplasms, Primary ovarian insufficiency

조기폐경 (premature ovarian failure, POF), 또는 조기난소기능부전 (premature ovarian insufficiency)은 40세 이전에 발생한 난소 기능 정지에 기인한 영구적인 월경의 중단을 의미하며, 최근에는 보다 정확한 의미로서 조기난소기능부족증 (primary ovarian insufficiency, POI)이라는 용어

사용을 보다 선호하고 있다.<sup>1-3</sup> 일반적으로 1% 정도의 여성에서 발생하는 것으로 알려져 있으며, 발생 원인으로는 유전적, 자가면역질환, 대사성질환, 감염, 의인성 원인에 이르기까지 다양하게 보고되고 있으나, 대부분의 경우는 원인이 명확하지 않은 것으로 알려져 있다.<sup>1</sup> 난소기능의 조기

Received: June 19, 2013 Revised: July 9, 2013 Accepted: July 22, 2013

Address for Correspondence: Sungwook Chun, Department of Obstetrics and Gynecology, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan 612-896, Korea

Tel: +82-51-797-2020, Fax: +82-51-797-2030, E-mail: wooki1974@empal.com

Copyright © 2013 by The Korean Society of Menopause

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

소실은 이환된 여성에게 있어서 중대한 정신사회적 후유증 (psychosocial sequelae)을 초래할 수 있는 것으로 알려져 있으며,<sup>4</sup> 조기폐경 이후의 체내 에스트로겐의 감소는 심혈관계질환의 위험도를 증가시키고 골다공증 발생을 증가시킬 수 있으며, 출산력 (fertility)의 영구적 소실 및 여성다움 (femininity) 상실에 대한 자가 인식으로 인하여 심각한 정신사회적 문제 및 우울증을 초래할 수 있다. 또한 조기폐경 여성의 경우 거의 2배 정도의 사망률의 증가를 보인다고 알려져 있으며,<sup>5,6</sup> 따라서 예방 가능한, 특히 의인성 조기난소기능부족증을 예방하기 위한 노력의 필요성이 증대되고 있다.

암 환자에서의 진단 및 치료의 발전으로 인하여 젊은 여성에서의 항암치료 후의 생존율은 최근 들어 80~90%에 도달할 정도로 많이 상승함에 따라 이러한 환자들의 기대 수명 역시 증가하게 되었으며,<sup>7</sup> 이러한 생존 암환자들에 있어서 수술, 방사선 치료, 또는 항암화학요법 등 항암 치료의 결과로서 동반될 수 있는 생식능력의 상실은 매우 중요한 문제 중 하나로 인식되고 있다. 임상적으로 젊은 여성에서 흔히 발생하는 악성 종양의 경우 생식능력을 상실시킬 수 있는 항암제를 사용하여 항암화학요법을 시행해야 하는 경우가 많으며,<sup>1,8,9</sup> 따라서 이러한 여성들에서 항암화학요법에 의한 난소 손상 및 생식력 소실을 보호하기 위한 다양한 방법들이 보고되고 있다. 현재까지 확립된 유일한 방법은 치료 전 체외 수정을 통해 생성된 배아를 동결보존 하는 것이다.<sup>1,9,10</sup> 그러나 이 방법은 배우자가 없는 미혼 여성에서는 불가능하고, 치료를 미룰 수 없거나 과배란유도를 할 수 없는 호르몬의존성 암 환자의 경우에도 적용할 수 없다는 사용상의 제한점 외에도 치료 자체가 조기난소기능부족증 자체를 예방하는 방법이 아니라는 한계를 가지고 있다.

현재까지 알려진 생식력 보존 방법 중 상대적으로 덜 침습적이면서 조기난소기능부족증 예방까지 가능하다는 측면에서 가장 주목 받는 방법은 성선자극호르몬분비호르몬 작용제 (gonadotropin-releasing hormone agonist, GnRH agonist)를 사용하는 것이다.<sup>9~11</sup> GnRH agonist 장기 사용을 통한 뇌하수체 성선자극호르몬 분비 저하와 그에 따르는 난소기능 억제가 결과적으로 항암화학요법에 사용되는 약제들로부터 유발되는 성선독성효과 (gonadotoxic effect)를 예방할 수 있으리라는 것은 매우 흥미로운 가설로서, 실제로 동물 실험 결과 항암화학요법으로 유발되는 난소기능손상을 막을 수 있는 것으로 보고된 바 있다.<sup>12~14</sup> 초경 전 여성의 경우 항암화학요법의 난소 독성 영향을 상대적으로 덜 받는다고 알려져 있으므로,<sup>15</sup> GnRH agonist를 사용하여 이와 비슷한 난소 상태를 만드는 것은 이론적으로 매우 가능성이 높은 선택이라고 할 수 있다. 그러나 실제로 인간에게 적용

된 결과에 대해서는 아직까지 논란이 진행 중이다.<sup>10,16~19</sup>

본 저자들은 대학병원에서 혈액암 (hematologic malignancy)으로 진단 받고 항암치료를 시행 받은 젊은 여성들을 대상으로 항암제 사용으로 인해 발생하는 난소 예비력 (ovarian reserve) 감소 및 조기난소기능부족증 발생의 예방을 위한 GnRH agonist 병합요법의 효과에 대해 평가해 보고자 하였다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구 대상 (Subjects)

2010년 3월부터 2012년 2월까지 인제대학교 해운대백병원을 방문하여 혈액암으로 처음 진단 받고 항암치료를 시행 받은 38명의 여성을 대상으로 후향적으로 연구를 수행하였다. 이 중 조기난소기능부족증 예방 및 난소 예비력 보존 목적으로 부인과에 의뢰되어 항암화학요법 치료 기간 중 GnRH agonist 병합치료를 시행 받은 환자들을 연구군 (study group)으로, 그렇지 않은 환자들을 대조군 (control group)으로 분류하였다. 상기 목적으로 부인과 의뢰된 환자는 총 8명이었으며 이 중 GnRH agonist 치료를 거부한 환자 1명은 대조군에 포함하였다. 치료 과정 중 타병원으로 전원 또는 치료 중 사망 등의 사유로 연구에서 누락된 환자는 총 9명으로 연구군 중 2명, 대조군 중 7명이 발생하였다 (Fig. 1).

연구군의 환자수는 총 5명으로 평균 나이는  $25.2 \pm 2.9$  세이었다. 5명 중 3명은 림프종으로, 2명은 급성백혈병으로 진단 받았는데, 림프종으로 진단 받은 3명의 환자 중 2명은 비호지킨림프종 (non-Hodgkin Lymphoma, NHL), 1명은 호지킨림프종 (Hodgkin's Lymphoma, HL)이었다. 급성백혈병으로 진단 받은 2명은 모두 급성림프구백혈병 (acute

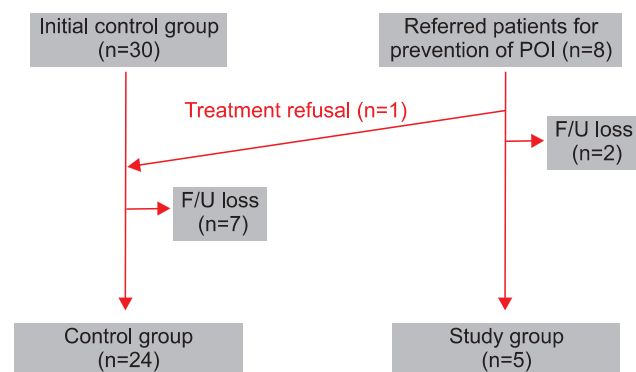


Fig. 1. Flow chart of study participants. POI: primary ovarian insufficiency

**Table 1.** The baseline characteristics of patients in study group

Diagnosis	Age at diagnosis	Regimen	BMT
NHL	27	CHOP# 6 (Cytosan, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone)	None
HL	15	ABVD#6 & ABVD#2 (Bleomycin, Doxorubicin, Vinblastin, Dacabazine) BEC regimen (BCNU, etoposide, endoxan) autologous HSCT	Autograft
ALL	23	Induction VPDL (Daunorubicin, Vincristine, L-asparaginase)	Allograft
ALL	31	Induction VPDL (Daunorubicin, Vincristine, L-No asparaginase) 1st consolidation VPDL (Daunorubicin, Vincristine, L-asparaginase, Prednisolone) Conditioning (Bulfan, fludarabine, Thymoglobulin, Methylprednisolone)	Allograft
NHL	30	CHOP# 6 (Cytosan, Doxorubicin, Vincristine, Prednisolone)	None

NHL: non-Hodgkin's lymphoma, HL: Hodgkin's lymphoma, ALL: acute lymphocytic leukemia, BMT: bone marrow transplantation, HSCT: hematopoietic stem cell transplantation

**Table 2.** Gap times between initial injection of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist and start of chemotherapy and those between termination of chemotherapy and final injection of GnRH agonist

Age	GnRH agonist cycles	Gap time 1 (day)	Gap time 2 (day)
27	7	14	31
15	8	7	33
23	4	1	25
31	6	0	42
30	6	15	18
		7.40 ± 3.14	29.80 ± 4.02

Values are mean ± SE.

Gap time 1: duration of time between onset of GnRH agonist and start of chemotherapy. Gap time 2: duration of time between termination of chemotherapy and termination of GnRH agonist

lymphocytic leukemia, ALL)이었다. 각 환자들이 치료 받은 개별 항암화학요법 (chemotherapy regimen) 및 골수이식 (bone marrow transplantation, BMT)은 Table 1과 같다.

대조군의 환자수는 총 24명으로 평균 연령은  $27.6 \pm 1.3$  세로 연구군과 비교하여 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 이 중 13명이 림프종으로, 11명이 급성백혈병으로 진단 받았으며, 림프종 환자의 경우 8명이 NHL, 5명이 HL이었고 급성백혈병 환자의 경우 10명이 급성골수세포백혈병 (acute myelocytic leukemia, AML), 1명이 ALL이었다. BMT는 총 11명이 시행 받았는데, 백혈병 환자의 경우 7명이 동종이식 (allograft)를 시행 받았으며 림프종 환자의 경우 3명이 자가 이식 (autograft), 1명이 동종이식을 시행 받았다.

## 2. 연구군에서 GnRH agonist 투여

연구군의 경우 leuprolide acetate 3.75 mg (Lorelin depo®, Dongkook Pharm, Seoul, Korea; or Leuplin DPS®, Takeda Pharm, Osaka, Japan)을 항암화학요법을 받는 전 기간에 걸쳐 4주 간격으로 피하 주사하였다. 투여 시작은 환자 상황에 따라 가능한 빨리 투여하되 최소한 첫 번째 항암 제제 투여 이전으로 하였으며, GnRH agonist와 최초 항암제 투여 간의 시간 간격 (gap time 1)은 평균  $7.40 \pm 3.14$ 일이었다 (Table 2). GnRH agonist 투여는 최종 항암제가 투여된 이후에 1-2회 추가 투여 시행 후 종료하였으며, 최종 GnRH agonist와 최종 항암제 투여간의 시간 간격 (gap time 2)은 평균  $29.80 \pm 4.02$ 일이었다.

## 3. 연구군에서 혈청 항뮐러리안호르몬 (anti-müllerian hormone, AMH) 농도 측정

연구군에서 치료 전후 난소 예비력 변화를 평가하기 위해 GnRH agonist 투여 전과 GnRH agonist 최종 투여일 4주 후에 혈청 AMH 농도를 각각 측정하였다. 혈청 AMH 측정에는 현재 상용되는 효소면역분석법 키트인 AMH Gen II assay (Beckman Coulter Inc., Brea, CA, USA)를 이용하였다. 혈청 AMH 감소율은  $\{(\text{치료 전 AMH 농도} - \text{치료 후 AMH 농도}) / (\text{치료 전 AMH 농도}) \times 100\} \%$ 로 계산하였다.

## 4. 조기폐경 진단

항암치료 후 발생한 조기폐경은 치료 후 최소 1년 이상 무월경을 보이면서 혈청난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH)이 40 IU/L 이상이거나, 최소 6개월 이상 무월경을 보이면서 3개월 간격으로 측정한 FSH가 연속으로 40 IU/L 이상인 경우로 정의하였다.

**Table 3.** Comparisons between serum AMH levels before onset of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist co-treatment and those after termination of GnRH agonist

Age	AMH <sub>pre</sub> (ng/mL)	AMH <sub>post</sub> (ng/mL)	POI within 1 year	Rate of decline (%)
27	5.86	1.71	N	70.82
15	6.13	2.63	N	57.10
23	6.08	2.55	N	58.06
31	3.25	0.82	Y	74.77
30	6.04	1.97	N	67.38
25.2 ± 2.9	5.57 ± 0.18	1.84 ± 0.11	(1/5)	67.61 ± 1.24
$P < 0.001$				$P^* < 0.001$

Values are mean ± SE.

Rate of decline:  $(AMH_{pre} - AMH_{post}) / AMH_{pre} \times 100$  (%).  $P$  value by Wilcoxon signed rank test;  $P^*$  value by Kolmogorov-Smirnov test.

AMH: anti-Müllerian hormone, POI: primary ovarian insufficiency, AMH<sub>pre</sub>: serum AMH level before GnRH agonist suppression, AMH<sub>post</sub>: serum AMH level 4 weeks after final GnRH agonist injection

## 5. 통계 분석

모든 측정치는 평균 ± 표준오차 (mean ± standard error, SE)로 표시하였고 모든 통계 계산은 SPSS 19.0 통계 프로그램 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다. 연구군과 대조군 간의 조기폐경 발생률의 차이를 비교하기 위해 Fisher's exact test를 사용하였고, 두 군간 연령 분포의 차이를 비교하기 위해 Mann-Whitney test를 사용하였다. 치료 전후 혈중 AMH 농도의 차이를 비교하기 위해 Wilcoxon signed rank test를 사용하였으며, 치료 전후 AMH 감소율의 통계적 유의성을 확인하기 위해 Kolmogorov-Smirnov test를 사용하였다. 모든 경우에서  $P < 0.05$ 인 경우만 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 조기폐경 발생 빈도

연구군 총 5명 중 치료 1년 이내 조기폐경이 발생한 환자는 총 1명이었다 (20.0%). 반면 대조군의 경우 총 24명 중 치료 1년 이내 조기폐경이 발생한 환자는 17명 (70.8%)으로, 연구군에 비해 통계적으로는 유의하지는 않으나 발생 빈도가 높았다 ( $P = 0.057$ ).

### 2. GnRH agonist 치료 전후 AMH 변화

GnRH agonist 병합 치료 후 연구군 5명의 혈청 AMH 농도는  $1.84 \pm 0.11$  ng/mL로 항암 치료 시작 전  $5.57 \pm 0.18$  ng/mL에 비해 통계적으로 유의하게 낮았으며 치료 전후 평균 혈

청 AMH 감소율 역시  $67.61 \pm 1.24\%$ 로 통계적으로 유의한 결과를 보였다 (Table 3).

## 고 찰

여성암 환자에서 항암화학요법으로 발생하는 조기난소기능부족증에 대한 처치와 관련하여 현재까지는 주로 여성의 생식력 소실과 관련한 출산력 보존 위주로 접근해온 경향이 높았으나, 실제로 이러한 출산력 보존 문제 외에도 에스트로겐 결핍 및 소퇴로 발생하는 조기난소기능부족증 자체의 제반 문제들 역시 간과되어선 안될 것으로 여겨진다. 조기난소기능부족증 여성의 경우 낮아진 혈중 에스트로겐으로 인해서 장기적으로 요로, 방광의 장애, 뇌기능의 약화로 인한 기억력 감퇴, 골다공증 및 심혈관계 이상 등이 발생할 수 있다.<sup>20</sup> Parker 등<sup>21</sup>은 양성질환으로 자궁절제술을 시행받은 29,380명의 Nurses' Health Study 참여 여성들을 대상으로 수술 당시 난소를 보존한 군과 양측 난소를 절제한 군을 비교한 결과 양측 난소절제술을 시행 받은 군의 경우 전체 사망률과 관상동맥질환으로 인한 사망률이 증가하였다고 보고하였으며, Kalantaridou 등<sup>5</sup>은 조기난소기능부족증 여성의 경우 그렇지 않은 여성에 비해 거의 2배 가까운 연령 특이적 (age-specific) 사망률 증가가 관찰된다고 하였다. 2012년 북미폐경학회 (North American Menopause Society, NAMS)에서는 조기난소기능부족증 여성의 경우 에스트로겐 결핍으로 초래되는 제반 문제를 고려하여 특별한 호르몬치료의 금기증이 없는 한 일반적인 평균 폐경 연령까지 호르



몬 치료를 지속할 것을 권장하고 있는데,<sup>22</sup> 이 지침에 따르면 만약 20대 여성이 항암 치료를 받은 직후에 조기폐경이 발생할 경우 20년 이상의 호르몬 치료를 받아야 된다는 것을 의미한다. 따라서 폐경 여성을 진료하는 의료인으로서 조기폐경의 치료에 못지 않게 조기난소기능부족증의 예방에 관심을 가져야 할 필요가 있을 것으로 생각된다.

항암화학요법 시행 시 GnRH agonist의 병합 투여는 항암 화학요법을 받는 가임기 여성 암환자에서 사용 가능한 출산력 보존 방법 중에서 상대적으로 덜 침습적이고, 항암치료 중 병합 치료에 큰 제한이 없을 뿐만 아니라 조기난소기능부족증 자체를 예방할 수 있는 선택적 치료 방법으로 적용 가능하다는 점에서 임상적으로 널리 주목 받는 방법이다. 항암화학요법의 성선독성 기전과 관련하여 Blumenfeld<sup>10</sup>는 특히 대표적인 성선독성약제로 알려진 cyclophosphamide의 경우 약제 자체의 난포 폐쇄 (follicular atresia) 효과를 통하여 혈중 에스트로디올과 인히빈의 감소를 초래하여 결과적으로 난포자극호르몬 (follicle stimulating hormone, FSH)을 증가시키게 되는데, 이러한 FSH 상승으로 인하여 원시난포 동원 (recruitment of primordial follicle)이 증가하게 되어 결과적으로 약제의 독성에 노출되는 세포분획이 증가하는 악순환 (vicious cycle)을 돌게 된다고 하였다. GnRH agonist 투여가 이러한 악순환 고리를 방해하는 효과를 나타낼 수 있을 것이라고 하였는데, 가능한 성선독성예방 기전으로는 1) 저성선자극호르몬 환경을 만듦으로써 항암제 독성에 취약한 원시난포의 분획을 줄인다 2) 저에스트로겐 상태를 만들어 난소로 가는 혈류를 감소시켜 난소로의 항암제 운반을 줄인다 3) 혈중 성선자극호르몬 농도와는 별개로 난소에 직접적인 보호작용을 한다 4) sphingosine-1-phosphate 같은 성선내 항세포자멸사분자 (antiapoptotic molecule)을 상향조절한다 5) 난소의 생식계줄기세포 (germline stem cells)를 보호한다는 다섯 가지 기전을 제시하였다.<sup>10</sup> 이미 기존의 동물연구에서는 GnRH agonist의 병합 투여가 특히 cyclophosphamide에 의해 유발되는 난소 기능손상을 막을 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>12~14</sup> Ataya 등<sup>14</sup>은 암컷 Rhesus monkeys 실험에서 GnRH agonist를 cyclophosphamide와 병용 투여한 결과 cyclophosphamide 단독 투여군에 비해 항암 화학요법 중 난포감소속도가 유의하게 억제되었다고 보고하였다.

Beck-Fruchter 등<sup>17</sup>은 난소기능 보호를 위한 GnRH agonist 사용에 대한 연구 결과들을 리뷰하여 총 579명의 환자들을 분석하였는데, 그 결과 GnRH agonist 사용군에서 조기난소기능부족증 발생률은 9%로 대조군의 발생률 59%에 비해 통계적으로 유의하게 낮은 발생률을 보였다고 보고하

였으며, Blumenfeld와 von Wolff<sup>23</sup>도 기존의 연구들에 대한 분석을 통하여 GnRH agonist를 병합 사용한 경우 조기난소 기능부족증 발생률은 11.1%인 반면, 병합 치료를 받지 않은 경우 55.5%의 발생률을 보였다고 보고하였다.<sup>23</sup> Badawy 등<sup>24</sup>은 이집트 여성을 대상으로 한 무작위대조연구 (randomized controlled trial, RCT)에서 GnRH agonist를 병합 투여한 경우 8개월 내 69.2%가 월경이 재개된 반면 그렇지 않은 경우 33.3%만이 월경이 재개되었다고 보고하였다. Kim 등<sup>25</sup>은 11개의 전향적 연구 결과를 토대로 메타분석 (meta-analysis)을 시행한 결과 항암화학요법 중 GnRH agonist 병합 투여가 난소 기능 보호에 유의한 효과를 나타내었다고 보고하였다.

그러나 GnRH agonist의 난소 보호 효과에 대해서는 아직까지 논란의 여지가 있다. 원시난포는 성선자극호르몬과 독립적인 기전에 의해서 성장이 시작된다고 알려져 있으며, 따라서 만약 GnRH agonist에 의한 난소기능 보존 기전이 단지 성선자극호르몬의 억제에 의한 것이라면 난소 예비력을 나타내는 지표인 원시난포의 보호는 기대할 수 없다고 생각할 수 있다는 것이다.<sup>9,26</sup> 실제로 Waxman 등<sup>18</sup>이 보고한 RCT 결과에서는 Buserelin 투여가 출산력 보호 효과가 없다고 하였으며,<sup>18</sup> 또 다른 RCT 결과에서도 46세 이하 유방암으로 진단받은 60명의 여성을 대상으로 신보강항암화학요법 (neoadjuvant chemotherapy) 중 goserelin 병합 투여가 무월경 발생을 유의하게 감소시키지 않았다고 하였다.<sup>27</sup> 그 외 다른 연구에서도 항암화학요법 중 GnRH agonist의 병합 투여가 유의한 가임력 보존 및 난소 보호 효과를 보이지 못하였다고 보고하였다.<sup>19,28</sup> Kim 등<sup>25</sup> 역시 자신들의 연구에 포함된 11개 연구 중 3개의 RCT에 대하여 따로 메타분석한 결과에서는 통계적으로 유의한 발생률 차이를 보이지 않았다고 보고하였으며, GnRH agonist의 유용성을 보고한 또 다른 기존 연구들의 경우도 실제 연구 고찰에서는 자신들의 연구 결과가 실험군과 대조군의 선정 및 치료 제제가 동일하지 않는 등 연구상의 제한으로 인하여 논란의 소지가 있음을 인정한 바 있다.<sup>17,23</sup>

2011년 Del Mastro 등<sup>29</sup>은 281명의 유방암 1기에서 3기까지 여성을 대상으로 GnRH agonist인 triptorelin의 항암화학요법으로 인한 조기폐경 발생 억제 효과를 보고하였는데, 이 연구는 본 이슈와 관련하여 현재까지 알려진 가장 최근의 대규모 RCT로서, 그 결과 항암화학요법만 단독으로 시행 받은 133명의 경우 치료 종료 1년 이내 폐경 발생률이 25.9%였던 반면, triptorelin을 같이 투여한 148명의 경우 폐경 발생률은 8.9%로 odd ratio 0.28의 유의한 감소를 보였다고 보고하였다.<sup>29</sup>

항암화학요법으로 인한 성선독성 효과는 결과적으로 난

소의 예비력 감소를 초래한다. 따라서 이러한 치료 종료 후 난소 예비력의 변화를 측정하는 것은 환자 예후를 예측하는데 있어서 매우 중요하다고 할 수 있다. AMH는 현존하는 여러 검사 중 난소 예비력 변화를 가장 잘 반영하는 평가 지표로 알려져 있으며,<sup>30</sup> 항암화학요법을 받은 여성에서 난소 예비력 저하에 대한 평가에 있어서도 효과적인 지표로 알려져 있다.<sup>30~32</sup> 그러나 현재까지 GnRH agonist의 성선 보호 작용에 대한 연구들은 대부분 조기폐경 발생 여부 확인에 국한되어 있으며 AMH를 사용하여 GnRH agonist 치료군과 대조군 간의 난소 예비력 감소의 차이를 비교한 전향적 연구는 저자들이 아는 한 현재까지 보고된 바가 없다. 본 연구는 GnRH agonist를 사용한 환자들의 항암제 치료 이후 실제 난소 예비력 변화를 AMH를 이용하여 평가하였다는 면에서 그 의의가 큰 연구로서, GnRH agonist 병행 치료 이후 기저 난소 예비력의 초기 변화를 평가하는 데 있어서 가장 좋은 시기라고 생각되는 치료 종료 4주 후의 혈청 AMH를 측정하여 치료 전과 비교하였다. 그러나 본 연구 역시 대조군의 경우에는 AMH 평가가 이뤄지지 않아 결과적으로 두 군간 치료 전후의 AMH 변화의 차이를 비교하지 못하였다는 한계를 가지고 있다. 따라서 차후 수행될 예정인 연구의 경우 이러한 관점에서 연구가 진행될 필요가 있을 것으로 여겨진다.

항암화학요법 중 난소 기능 보호를 위한 GnRH agonist의 효과에 대한 최근까지 연구들은 상당수가 유방암 환자들을 대상으로 수행되어 왔다. 그러나 유방암을 포함한 호르몬 의존성 종양에서 난소 기능 보호를 위한 GnRH agonist 사용은 다음과 같은 문제점을 야기할 가능성이 있다. 우선 GnRH agonist 사용 시 발생하는 “initial flare up” 효과로 인하여 종양 자체에 악영향을 일으킬 가능성을 가지고 있으며, 또한 GnRH agonist 사용으로 G0기 (G0 phase)에 들어가는 세포 분획이 증가함에 따라 항암화학요법에 반응할 세포 분획이 줄어들어 치료 효과가 감소될 가능성도 있을 것으로 보인다.<sup>16</sup> 본 연구에서는 이러한 문제에 직면하지 않을 수 있고, 또한 상대적으로 발생 연령이 타 암종에 비해 낮아 약제로 인한 난소 예비력의 변화를 상대적으로 평가하기 쉬운 젊은 혈액암 이환 여성을 대상으로 연구를 진행하였다.

본 연구에서 leuprolide 병합 투여한 5명 중 1년 이내 조기폐경이 발생된 1명의 환자의 경우를 살펴보면 나이가 31세로 가장 많았으며, 따라서 기저 혈청 AMH와 치료 후 AMH 결과 모두 다른 환자들과 비교하여 가장 낮았는데, 이러한 절대치의 차이가 다른 환자들과 비교하여 조기폐경 발생을 앞당기는데 관여하였을 것으로 생각된다. 또한 치료 시행 전 gap time 1 역시 다른 환자들과 비교하여 가장 짧았는데,

항암화학요법 시행 전 충분한 gap time을 확보하지 못함으로 인한 “initial flare up” 효과 역시 항암화학요법 후 조기폐경 발생과 연관되었을 가능성이 있을 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구 결과 항암화학요법을 받는 젊은 폐경 전 여성에서 GnRH agonist 병합 투여는 조기난소기능부족 증 예방을 위한 유용한 방법이 될 가능성이 있을 것으로 보인다. 그러나 본 연구가 대상 환자수가 너무 작은 후향적 관찰 연구이며, 또한 연구군과 대조군 간의 치료 regimen 일관성을 유지할 수 없었다는 점에서 결과의 통계적 검증력이 크지 않을 것으로 생각된다. 따라서 향후 본 이슈와 관련하여 충분한 기간에 걸친 AMH 추적관찰을 통하여 난소 예비력 감소의 차이까지 평가할 대규모 다기관 전향적 연구가 필요할 것으로 생각되며, 이 과정에서 reproductive endocrinologist들과 내과 oncologist들 간의 협조를 보다 늘려야 할 필요가 있을 것으로 생각된다.

## 감사의 글

본 연구는 2010년도 인제대학교 학술연구조성비 (과제번호: 20100715)의 지원에 의해 이루어진 것입니다. 본 연구에는 어떠한 이해의 충돌도 관여하지 않았습니다.

## References

1. Goswami D, Conway GS. Premature ovarian failure. Hum Reprod Update 2005; 11: 391-410.
2. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2010; 17: 242-55.
3. Sturdee DW, Pines A, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, Birkhauser MH, et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. Climacteric 2011; 14: 302-20.
4. Taylor AE. Systemic adversities of ovarian failure. J Soc Gynecol Investig 2001; 8: S7-9.
5. Kalantaridou SN, Davis SR, Nelson LM. Premature ovarian failure. Endocrinol Metab Clin North Am 1998; 27: 989-1006.
6. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, Burke GL, Sprafka JM, Potter J, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? Am J Public Health 1989; 79: 709-14.
7. Falcone T, Attaran M, Bedaiwy MA, Goldberg JM. Ovarian

- function preservation in the cancer patient. *Fertil Steril* 2004; 81: 243–57.
8. Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106–30.
  9. Lee JR, Kim SH. Fertility preservation in female cancer survivors. *Korean J Obstet Gynecol* 2008; 51: 820–34.
  10. Blumenfeld Z. How to preserve fertility in young women exposed to chemotherapy? The role of GnRH agonist cotreatment in addition to cryopreservation of embryo, oocytes, or ovaries. *Oncologist* 2007; 12: 1044–54.
  11. Blumenfeld Z. Gender difference: fertility preservation in young women but not in men exposed to gonadotoxic chemotherapy. *Minerva Endocrinol* 2007; 32: 23–34.
  12. Ataya KM, McKanna JA, Weintraub AM, Clark MR, LeMaire WJ. A luteinizing hormone–releasing hormone agonist for the prevention of chemotherapy–induced ovarian follicular loss in rats. *Cancer Res* 1985; 45: 3651–6.
  13. Ataya KM, Tadros M, Ramahi A. Gonadotropin–releasing hormone agonist inhibits physiologic ovarian follicular loss in rats. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 55–60.
  14. Ataya KM, Rao LV, Lawrence E, Kimmel R. Luteinizing hormone–releasing hormone agonist inhibits cyclophosphamide–induced ovarian follicular depletion in rhesus monkeys. *Biol Reprod* 1995; 52: 365–72.
  15. Tangir J, Zelterman D, Ma W, Schwartz PE. Reproductive function after conservative surgery and chemotherapy for malignant germ cell tumors of the ovary. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 251–7.
  16. Blumenfeld Z. Ovarian cryopreservation versus ovarian suppression by GnRH analogues: primum non nocere. *Hum Reprod* 2004; 19: 1924–5.
  17. Beck–Fruchter R, Weiss A, Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 553–61.
  18. Waxman JH, Ahmed R, Smith D, Wrigley PF, Gregory W, Shalet S, et al. Failure to preserve fertility in patients with Hodgkin’s disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 1987; 19: 159–62.
  19. Oktay K, Sonmezer M, Oktem O, Fox K, Emons G, Bang H. Absence of conclusive evidence for the safety and efficacy of gonadotropin–releasing hormone analogue treatment in protecting against chemotherapy–induced gonadal injury. *Oncologist* 2007; 12: 1055–66.
  20. Kim TH, Lee HH, Chung SH, Yang YJ. Non–vertebral Fractures due to Recurrent Falls after Premature Menopause. *J Korean Soc Menopause* 2010; 16: 52–4.
  21. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long–term health outcomes in the Nurses’ Health Study. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 1027–37.
  22. The North American Menopause Society. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–71.
  23. Blumenfeld Z, von Wolff M. GnRH–analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy. *Hum Reprod Update* 2008; 14: 543–52.
  24. Badawy A, Elnashar A, El–Ashry M, Shahat M. Gonadotropin–releasing hormone agonists for prevention of chemotherapy–induced ovarian damage: prospective randomized study. *Fertil Steril* 2009; 91: 694–7.
  25. Kim SS, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH, Ting A, et al. Use of hormonal protection for chemotherapy–induced gonadotoxicity. *Clin Obstet Gynecol* 2010; 53: 740–52.
  26. Meduri G, Touraine P, Beau I, Lahuna O, Desroches A, Vacher–Lavenu MC, et al. Delayed puberty and primary amenorrhea associated with a novel mutation of the human folliclestimulating hormone receptor: clinical, histological, and molecular studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3491–8.
  27. Gerber B, von Minckwitz G, Stehle H, Reimer T, Felberbaum R, Maass N, et al. Effect of luteinizing hormone–releasing hormone agonist on ovarian function after modern adjuvant breast cancer chemotherapy: the GBG 37 ZORO study. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2334–41.
  28. Meirow D. Reproduction post–chemotherapy in young cancer patients. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 169: 123–31.
  29. Del Mastro L, Boni L, Michelotti A, Gamucci T, Olmeo N, Gori S, et al. Effect of the gonadotropin–releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy–induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. *JAMA* 2011; 306: 269–76.
  30. Lee JR, Kim SH. Anti–Müllerian hormone and female reproduction. *Korean J Obstet Gynecol* 2009; 52: 285–300.
  31. Anderson RA, Themmen AP, Al–Qahtani A, Groome NP, Cameron DA. The effects of chemotherapy and long–term gonadotrophin suppression on the ovarian reserve in premenopausal women with breast cancer. *Hum Reprod* 2006; 21: 2583–92.
  32. van Beek RD, van den Heuvel–Eibrink MM, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Hakvoort–Cammel FG, et al. Anti–Mullerian hormone is a sensitive serum marker for gonadal function in women treated for Hodgkin’s lymphoma during Childhood. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3869–74.

## 국문초록

**연구목적:** 혈액암으로 진단 받고 항암화학요법을 시행 받는 환자에서 난소 기능 보존을 위한 성선자극분비호르몬작용제 병합요법의 효과를 분석하고자 하였다.

**연구재료 및 방법:** 2010년 3월부터 2012년 2월까지 대학병원에서 혈액암으로 처음 진단 받고 항암화학요법을 시행 받은 폐경 전 젊은 여성을 연구 대상에 포함하였다.

**결과:** 29명 (15-39세)의 환자가 연구 대상에 포함되었으며, 이 중 5명은 항암화학요법 중 leuprolide를 병합투여 받았고 24명은 항암화학요법만 시행 받았다. 항암화학요법만 단독으로 시행 받은 24명 중에서 17명이 치료 종료 1년 이내 조기난소기능부족증으로 진단 받았으며 leuprolide 병합 투여군 5명 중에서는 1명만 치료 종료 1년 이내 조기난소기능부족증으로 진단 받았으나, 두 군간 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다 ( $P = 0.054$ ). Leuprolide 병합 투여군에서 혈청 항뮐러리안호르몬 농도는 치료 전 ( $5.57 \pm 0.18$  ng/mL)에 비해 치료 후 ( $1.84 \pm 0.22$  ng/mL) 유의한 감소를 보였다 ( $P < 0.001$ ).

**결론:** 성선자극분비호르몬작용제는 조기폐경 예방을 위해 유용한 방법이 될 수 있으나 아직까지 그 효과는 논란의 여지가 있다. 향후 충분한 추적관찰 기간을 가지는 대규모의 다기관 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

**중심단어:** 항뮐러리안호르몬, 항암화학요법, 성선자극호르몬분비호르몬작용제, 혈액암, 조기난소기능부족증