

## ORIGINAL ARTICLE

폐경 전 호르몬 수용체 양성인 유방암 환자의  
보조요법으로 사용된 난소기능 억제주사 치료 경험이정선 · 장미애 · 구보경 · 홍수정 · 김희정 · 손병호 · 김성배<sup>1</sup> · 안진희<sup>1</sup> · 광범석<sup>2</sup> · 안세현울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실, <sup>1</sup>종양내과교실, 동국대학교 의과대학 <sup>2</sup>일반외과교실Experience of Ovarian Function Suppression Therapy: Endocrine Response  
Preand Perimenopausal Korean Breast Cancer Patients in the Adjuvant SettingJung Sun Lee, Mi Ae Chang, Bo-kyoung Ko, Soo Jung Hong, Hee Jeong Kim, Byung Ho Son, Sung Bae Kim<sup>1</sup>,  
Jin Hee Ahn<sup>1</sup>, Beom Seok Kwack<sup>2</sup>, Sei-Hyung AhnDepartments of Surgery, <sup>1</sup>Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan Collage of Medicine, Seoul; <sup>2</sup>Department of Surgery, Dongkuk University, Seoul, Korea

**Purpose:** Published Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group overview results have been the beneficial effects of tamoxifen and ovarian ablation for pre and perimenopausal women with node negative breast cancer. Chemotherapy and Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) agonists (medical ovarian ablation) have been shown to be effective adjuvant therapies for early stage breast cancer in several clinical trials however, the efficacy and tolerance of LHRH agonists in Korean breast cancer patients has not been evaluated.

**Methods:** Three thousand one hundred fifty breast cancer patients were treated at Asan Medical Center between January 2003 and December 2005. We selected 185 patients with node negative early breast cancer who were endocrine responsive (more than intermediate intensity), with a tumor size more than 1 cm, and who were reluctant to undergo chemotherapy due to the side effects. They received LHRH agonists (Zoladex<sup>®</sup> 3.6 mg) every 28 days with tamoxifen for two years. We prospectively evaluated mammography,

chest PA, and physical examination every six months and evaluated the side effects and quality of life.

**Results:** The mean age was 43.5 yr, and the mean tumor size was 1.62 cm. One hundred sixty-two patients had Stage I, and 23 Stage II disease. The incidence of severe menopausal symptoms was 24.1%, but these symptoms were reported to be "tolerable" during the two year follow-up. Quality of life and physical activity were essentially unchanged. The median follow-up duration was 18 months, and there was no local recurrence or distant metastases during the study.

**Conclusion:** Adjuvant therapy with LHRH agonists is safe and tolerable, and may be an alternative to chemotherapy for pre-and perimenopausal women with hormone responsive early breast cancer who are reluctant to undergo chemotherapy. (*J Breast Cancer 2007;10:134-40*)

Key Words : Ovarian function suppression, Luteinizing Hormone Releasing Hormone analogue, Breast cancer, Side effect

중심단어 : 난소기능억제, 황체 호르몬 분비 호르몬 유사체, 유방암, 부작용

## 책임저자 : 안세현

138-736 서울시 송파구 풍납2동 388-1, 울산대학교 서울아산병원 외과

Tel: 02-3010-3490, Fax: 02-474-9027

E-mail : ahnsh@amc.seoul.kr

접수일 : 2006년 12월 19일 게재승인일 : 2007년 3월 7일

\*본 논문의 요지는 2006년 한국유방암학회 춘계학술대회에서 구연되었음.

## 서론

우리나라 유방암은 2001년부터 여성 암의 1위가 되었으며, 호발 연령은 40-50대로 50세 미만 폐경 전 여성이 전체 환자의 60.7%를 차지한다. 유방암 조기 검진의 중요성이 일반인들에게 알려지고 유방암 선별검사가 전국적으로 활발히 진행되면서 전체 유

방암 중 조기 유방암의 빈도는 1996년도 0기 환자가 4.2%, 1기 환자가 19.6%에서 2004년에는 0기 환자가 9.6%, 1기 유방암 환자의 빈도가 35.6%로 점차 증가되고 있다. 2004년 한국유방암 학회자료에 의하면 액와 림프절 전이가 없는 유방암 환자의 빈도는 65.1%이고, 에스트로겐 수용체 양성인 환자는 60.6%, 프로게스테론 수용체 양성인 경우는 53.7%였다.(1-3) 이와 같이 폐경 전 호르몬 수용체 양성인 환자의 비율이 높은 우리나라에서는 이들에 대한 보다 환자 중심의 세부화된 보조 치료의 필요성이 대두되고 있다.

폐경 전 여성에서 난소의 기능을 차단하여 에스트로겐을 저해하는 방법으로는 영구적 방법인 수술적 난소절제술과 일시적이며 가역적인 Luteinizing Hormone Releasing Hormone (LHRH) 유사체를 투여하는 방법 두 가지가 있다. LHRH 유사체는 지속적으로 투여될 때 뇌하수체에 있는 LHRH 수용체를 하향 조절함으로써 뇌하수체에서 생성자극 호르몬의 분비를 억제하여 난소에서 에스트로겐 합성을 폐경 후 상태까지 억제시키는 것이다. 1990년대 말 국제적인 임상연구 결과들이 나오면서 국제적인 유방암 치료 권고안들은 폐경 전 호르몬 수용체 양성인 유방암 환자들, 특히 림프절 전이가 없는 환자들에게 보조 치료 방법으로 난소기능 억제제인 LHRH 유사체를 제시하였다. 최근 2005년 세인트갈렌 유방암 보조 치료에 관한 국제 포럼에서는 중등도의 위험군, 폐경 전, 호르몬 반응성 환자에서 난소억제 주사 치료 단독 내지 타목시펜 병합치료를 보조치료의 하나로 제시하였다.(4) 이와 같이 폐경 전 조기유방암 환자가 많은 우리나라 유방암 환자들을 위해서는 현재 보조 요법으로 사용 중인 항암 치료 이외에도 국제적인 치료 권고안에서 제시한 난소기능 억제제에 대한 효율성 및 부작용에 대한 연구가 필요하다.

저자들은 본 연구를 통하여 폐경 전 호르몬수용체 양성인 일차 유방암 환자의 보조 치료로 난소기능 억제제인 LHRH 유사체를 사용하여 단기간의 발생할 수 있는 부작용 및 삶의 질, 활동성의 변화, 효용성을 조사하였다.

## 방 법

### 1. 대상 환자

본원에서 2003년 1월에서 2005년 12월까지 수술한 환자 3,150명의 환자 중 50세 미만 폐경 전 환자는 2,469명(78.4%)이었다. 이중 호르몬 수용체 양성인 환자는 1,577명(66.3%)이었으며, 이중 1기 환자가 625명(39.6%), 2기 유방암 환자가 535명(33.9%)이었다.

1기 환자들의 수술 후 보조치료 방법은 타목시펜을 단독으로 치료한 경우는 292명(46.7%), 항암 치료와 타목시펜을 사용한

경우는 135명(21.6%)이었고, LHRH 유사체 고세레린(Goserelin, Zoladex<sup>®</sup>; AstraZeneca, Macclesfield, United Kingdom)과 동시에 타목시펜을 동시에 사용한 경우는 162명(26.8%)이었다. 2기 환자 중 504명(94.2%)이 항암요법과 타목시펜을 사용하였고, LHRH 유사체 고세레린과 타목시펜을 투여 받은 환자는 23명이었다.

LHRH 유사체 고세레린과 타목시펜을 투여받은 환자는 185명이었다. 환자들 중 수술 전 항암요법을 받은 환자들은 대상에서 제외되었다. 동반된 악성 종양이나 과거 악성 종양으로 치료받은 환자들, 이전 양측 난소 절제술을 받았거나, 난소에 방사선 치료를 받은 과거력이 있거나, 임신 중이나 수유 중인 환자들도 제외되었다. 또한 간 기능이나 신장 기능, 일반 혈액 검사상 이상이 있는 환자들도 제외되었다. 환자의 폐경 여부가 불확실한 경우나 자궁 절제술을 받은 경우는 난포자극호르몬 <math>< 40 \text{ pg/mL}</math>, 또는 에스트라디올 <math>20 \text{ ng/mL}</math> 이상인 경우를 폐경 전으로 정의하였다.

### 2. 치료

환자들은 유방암 수술 이후 2주 경과된 뒤 고세레린 3.6 mg를 28일 간격으로 2년 동안 피하 주사하였다. 모든 환자는 동시에 타목시펜을 5년간 복용하였다.

### 3. 호르몬 수용체 상태 측정

본원에서는 Benchmark automatic immunostaining device (Ventana medical system, tucson Ariz)를 사용하며, 에스트로겐수용체(1:50 dilution; Donna, Seoul, Korea), 프로게스테론수용체(1:100 dilution; Donna, Seoul, Korea)를 항체로 염색하고 있고, 판독은 핵염색 강도와 비율에 따라 각각 0-3으로 나누어 점수를 매긴 뒤 그 두 점수를 합하여 최종 점수를 판정하고 있다. 0점은 Negative, 1-3점은 Weak Positive, 4-6점은 Intermediate Positive, 6-7점은 Strong Positive로 정하였고, 호르몬 수용체 양성인 에스트로겐수용체 또는 프로게스테론 수용체가 4점 이상인 경우로 정하였다.

### 4. 안정성 및 효용성

안정성 대해서는 치료 기간 동안의 순응도와 부작용을 조사하였다. 우선 수술 전 환자의 일반 혈액 검사(혈색소, 백혈구, 혈소판), 일반 화학 검사(간효소 수치, 총 빌리루빈수치), 흉부 방사선 검사를 시행하였다. 골스캔 검사나 간 초음파는 림프절 전이가 의심되는 환자에게 시행하였다. 간 기능 이상 소견이 발견된 사람은 수술 전 간 초음파 내지 복부 컴퓨터 단층 촬영을 시행하였다. 6개월, 12개월, 18개월, 24개월 방문 시는 신체검사와 유방 촬영술 및 흉부 방사선검사를 통해 재발과 전이 여부를 검사하였다. 수술

후 3개월, 6개월, 12개월, 18개월, 24개월마다 한 명의 검사자에 의해 이 약과 관련된 흔한 부작용, 신체, 정신적 증상을 조사하였고, 일반 혈액검사, 간 기능, 콜레스테롤에 관한 검사, 성선 호르몬 검사, 종양표지자 검사(Ca15-3)를 시행하였다.

흔히 알려진 부작용인 구강 내 궤양, 오심, 구토, 설사, 식욕 감퇴, 체중증가, 상 복부 복통, 성욕 감퇴, 안면 홍조 등의 정도와 빈도를 면담을 통해 조사하였다. 이런 부작용의 정도는 세계보건기구(World Health Organization, WHO)의 중등도 등급을 따라 0등급은 전혀 없음, 1등급은 거의 없음, 2등급은 보통, 3등급은 약간 있음, 4등급은 매우 심함으로 구분하였다.(5)

평균 관찰기간 21개월인 환자 30명을 대상으로 환자의 일상생활의 활동에 미치는 영향을 알기 위해, 1) 무거운 물건 들기, 달리기

기 등과 같은 격렬한 운동이 제한되는지, 2) 탁자 옮기기, 쇼핑하기, 불링하기 등과 같은 가벼운 활동에 제한이 발생하는지, 3) 먼도하기, 옷 입기, 샤워하기 등과 같은 일상생활에 제한이 발생하는지 조사하였다. 이는 WHO의 등급 기준에 따라 0등급에서 2등급인 경우와 3등급에서 4등급인 경우로 구분하였다. 고세레린 투여 중 발생한 이상반응은 치료 전에 이미 있던 경우는 치료 후 더 악화된 경우만 이상 반응으로 보았다. 이상 소견을 보인 경우에는 결과가 임상적으로 유의하거나 치료를 요하는 경우를 이상 반응으로 보았으며 이런 이유로 중도 탈락한 경우를 조사하였다.

## 결 과

### 1. LHRH 유사체 고세레린과 타목시펜을 투여받은 환자의 임상적 특성

대상 환자 185명의 평균 나이는 43.5세였다. 호르몬 대체 요법을 받은 과거력이 있는 환자는 3명이었다. 미혼인 경우는 8명(4.3%)이었고, 평균 체질량 지수는 21.9 (±2.6) kg/m<sup>2</sup>였다. 유방 보존 수술은 133예(71.9%), 유방 절제술은 52예(29%) 시행되었다. 유방암의 가족력이 있는 경우는 16명(8.6%)이었다. 종양의 크기별 분류를 보면 미세 침윤암 환자가 1명(0.5%), 1 cm 미만의 환자가 5명(2.7%), 1 cm 초과 2 cm 이하인 환자가 161명(87.1%), 2 cm 이상인 환자가 15명(8.1%), 미상인 경우는 6명(3.2%)이었다. 종양의 평균 크기는 1.62 (±0.58) cm이었다. 액와부 림프절 전이가 있는 환자는 5명이었다. 2등급 이상의 조직 등급을 보인 환자는 150명(81%), 2등급 이상의 핵 등급을 보이는 환자는 155명(83.9%)이었으며, c-erb-B2가 발현된 환자는 29명(15.6%)이었다. 혈관 림프관성 전이가 있는 환자는 9명(4.8%)이었다. 병리학적 분류는 침윤성 유관암은 180명(96.8%)이며, 침윤성 소엽암은 3명(1.6%)이었다. 호르몬 수용체 중 에스트로겐 수용체와 프로게스테론수용체가 모두 양성인 경우는 146명(78.5%)이었으며, 둘 중 하나가 양성인 경우는 37명(19.9%)을 차지하였다(Table 1).

Table 1. Patient and tumor characteristics

Charateristics	Number of patients	%
Mean age (yr)	43.5 (±6.0)	
No. of positive node		
0	180	97.3
1-3	5	2.7
Size of tumor		
<0.5 cm	1	0.5
0.5<~≤1 cm	5	2.7
1<~≤2 cm	162	87.1
>2 cm	15	8.1
Hormone receptor status		
ER/PR		
Positive/Positive	146	78.5
Positive/Negative	24	12.9
Negative/Positive	13	7.0
Unknown	2	1.1
Histologic grade		
1	18	9.7
2	124	66.7
3	27	14.5
Unknown	17	
Nuclear grade		
1	11	5.9
2	130	69.9
3	26	14.0
Unknown	0	0
C-erbB <sub>2</sub>		
1+	42	22.6
2+	35	18.8
3+	29	15.6
LVI		
Yes	9	4.8
No	173	93.5
Operation		
BCO	133	70.8
MRM	52	28.1

ER=Estrogen receptor; PR=Progesteron receptor; LVI=Lymphovascular invasion; MRM=Modified Radical Mastectomy; BCO=Breast Conserving Operation.

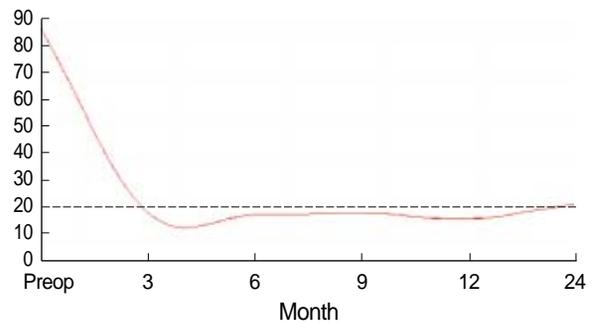


Fig 1. The change of serum mean Estradiol (E<sub>2</sub>) after Goserelin injection.

## 2. 치료 순응도

고세레린 치료 순응도는 97.8%이며, 전체 환자 중 치료 도중 탈락한 환자는 총 4명(2.2%)으로 이들 대부분 치료 초기 6개월 이내에 발생하였고, 그 이유로는 심한 근육통과 두통, 심한 안구 주변의 가려움증, 안면홍조, 발한, 불면증, 심한 관절통 등이며, 혈액학적, 간 기능, 신장 기능 등의 이상은 없었다. 또한 이들 중 각 증상에 따른 정밀 검사에서 이상 소견이 있는 환자는 없었고, 약물 투여 중단 후 증상은 경감되었다.

## 3. 무월경

투약 후 평균 1개월 이내에 무월경 상태가 된 경우는 66.6%이고, 2개월 이내에 무월경 상태가 된 경우는 26.6%였다. 투여 전 평균 에스트라디올의 수치는  $100 \pm 8.5$  pg/mL, 투여 후 3개월 후  $19.0 \pm 6.9$  pg/mL, 6개월 후  $16.12 \pm 5.4$  pg/mL, 투여 후 일 년 뒤에는  $18.0 \pm 5.6$  pg/mL로 3개월 이후는 에스트라디올의 수치가 20 pg/mL 이하인 폐경상태로 유지되었다(Fig 1).

Table 2. Quality of life according to WHO grade record before the start of the trial

	WHO grade								
	0		1-2		3		4		Un-known
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Nausea/Vomiting	23	76.6	6	20	1	3.3	0	0	0
Alopecia	26	86.6	4	13.3	0	0	0	0	0
Joint pain	22	73.3	2	6.6	5	16.6	1	3.3	0
Hot flush	23	76.6	3	10	3	10	1	3.3	0

Table 3. Quality of life according to WHO grade record at the 3 months after the start of the trial

	WHO grade								
	0		1-2		3		4		Un-known
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Nausea/Vomiting	13	44.8	13	44.8	3	10.3	0	0	1
Alopecia	21	72.4	8	27.5	0	0	0	0	1
Joint pain	6	20.6	15	51.7	8	27.5	0	0	1
Hot flush	5	17.2	6	20.7	11	37.9	7	24.1	1

Table 4. Quality of life according to WHO grade record at the 12 months after the start of the trial

	WHO grade								
	0		1-2		3		4		Un-known
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Nausea/Vomiting	9	34.6	12	46.1	5	19.2	0	0	4
Alopecia	10	38.4	14	53.8	2	7.6	0	0	4
Joint pain	5	19.2	13	50	7	26.9	1	3.8	4
Hot flush	3	11.5	10	38.4	10	38.4	3	11.5	4

Table 5. Quality of life according to WHO grade record at the 24 months after the start of the trial

	WHO grade								
	0		1-2		3		4		Un-known
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	
Nausea/Vomiting	7	23.3	9	30	2	6.7	0	0	12
Alopecia	10	33.3	8	26.6	0	0	0	0	12
Joint pain	6	20	9	30	3	10	0	0	12
Hot flush	3	10	7	23.3	7	23.3	1	3.3	12

**4. 안정성 및 부작용**

3명의 환자가 고세레린 투여 전 총 빌리루빈 수치가 1.3 mg/dL 이상이었으나 이들 모두 고세레린 투약 후 악화된 경우는 없었다. Aspartate aminotransferase (AST)가 12개월경 40 IU/L 이상 증가된 경우가 2명이었고, alanine aminotransferase (ALT)가 40 IU/L 이상 증가된 경우도 1명이었다. 이들 모두 치료 중 악화 소견 없이 호전되었다. 투여 전, 투여 후 3개월, 12개월 후 AST, ALT, total bilirubin의 평균은 변화가 없었다. 일반 혈액검사에서 혈색소 수치, 백혈구 수치, 혈소판 수치는 투여 전, 투여 후 3개월, 12개월 동안 변화 소견이 없었다.

부작용 중 3등급 이상의 중한 오심, 구토 및 탈모 현상은 치료 시점에서 24개월 종료시점까지 발생하지 않았고, 3등급 이상의 관절통은 치료 전 19.9%, 치료 후 3개월 27.5%, 치료 후 12개월에는 30.7% 발생하였으나, 24개월 뒤에는 10%에서 발생하여 치료 종료시점에는 점차 빈도가 줄어들었다. 안면 홍조는 치료 시점에는 13.3%, 3개월 뒤에는 62%, 12개월 뒤에는 49.9%, 24개월 뒤에는 26.6% 발생하여 치료 종료시점에는 점차 빈도가 줄어들었다(Table 2-5).

부작용의 발생 빈도는 치료 후 3개월에는 오심, 구토가 20%, 구강 궤양 및 구내염은 6.6%, 안면 홍조 90% 호소하였고, 설사와 탈모는 발생하지 않았고, 12개월 후에는 오심과 구토는 7.6%, 구강내 궤양, 구내염은 7.6%, 안면 홍조는 80.7%에서 발생하였고, 24개월 후에는 오심, 구토는 10%, 구강내 궤양, 구내염은 10%, 안면 홍조는 70%에서 발생하였다(Table 6). 치료 3개월 후에는

**Table 6.** Incidence of elicited side effects

	Elicited side effect number of patients (%) (WHO grade ≥ 1)		
	3 month	12 month	24 month
Cytotoxic side effect			
Nausea/Vomiting	6 (20)	2 (7.6)	2 (10)
Alopecia	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Oral soreness/Ulceration	2 (6.6)	2 (7.6)	2 (10)
Diarrhea	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Menopausal symptom			
Hot flush	27 (90)	21 (80.7)	14 (70)

**Table 7.** Incidence of limited physical activity

	Elicited side effect (WHO grade) Number of patients (%)											
	3 month				12 month				24 month			
	0-2	%	3-4	%	0-2	%	3-4	%	0-2	%	3-4	%
Lifting/Running	21	72.4	8	27.5	22	84.6	4	15.3	18	100	0	0
Shopping/Bowling	26	89.6	3	10.3	23	88.4	3	11.5	18	100	0	0
Showering/Dressing	25	86.2	3	10.3	26	100	0	0	17	94.4	1	5.6

무거운 물건 들기, 달리기 등과 같은 격렬한 운동이 3-4등급으로 제한을 느끼는 빈도는 25%였으나, 치료 후 12개월에는 15.3%, 24개월 후에는 발생하지 않았으며, 탁자 옮기기, 쇼핑하기, 볼링하기 등과 같은 가벼운 활동에서 3-4등급의 제한을 느끼는 빈도는 치료 후 3개월 후에는 10.3%, 치료 후 12개월에는 11.5%였으나 24개월에는 발생하지 않았다. 면도하기, 옷 입기, 샤워하기 등과 같은 일상생활에서 3-4등급의 제한을 느끼는 빈도는 치료 후 3개월에는 10.3%, 이후 24개월 후에는 5.6% 발생하였다(Table 7).

**5. 재발**

평균 관찰 기간은 18개월이며 186명 중 재발 및 전이는 없었다.

**고 찰**

1995년 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) 메타분석에 따르면 유방암 수술 후 난소절제술을 받거나 난소에 방사선을 조사한 환자는 수술 후 보조 요법을 시행하지 않은 군에 비해 재발률이 25%, 사망률이 24% 감소했다고 보고했다. 또한 보조 항암요법의 이익이 부분적으로는 난소 기능 억제 효과, 즉 항암제로 인한 무월경 때문이라는 보고가 나오면서 LHRH 유사체를 이용한 난소 절제술과 보조 항암요법의 효과를 비교하는 무작위 임상시험들이 진행되었다.(6)

2005년 EBCTCG의 15년간 생존 및 재발에 대한 메타 분석 결과는 50세 미만의 호르몬 수용체 양성인 8,000명의 환자 중 난소 절제 및 방사선 치료를 한 4,317명과 LHRH 유사체 사용한 3,408명 환자의 유방암 재발률( $p < 0.0001$ )과 사망률이 감소했다고 하였다( $p = 0.004$ ). (7) LHRH 유사체를 사용한 가장 큰 규모의 임상시험은 ZEBRA (Zoladex Early Breast Cancer Research Association) 연구로 액와 림프절 양성인 폐경 전 유방암 환자에서 고세레린과 CMF 요법을 비교했는데, 전체적인 무병생존율은 고세레린이 CMF 요법에 비해 낮았지만 호르몬수용체 양성인 경우에는 CMF 요법과 동등한 성적을 보였다.(8)

International Breast Cancer Study Group은 CMF 요법 6회 시행 후 고세레린을 2년 동안 투여한 군과 고세레린 또는 CMF 요법을 단독으로 시행한 세 가지 군을 비교했다. 호르몬 수용체

음성인 경우에는 CMF 요법에 고세레린을 추가한 군이 더 우수한 치료성적을 나타냈으나, 호르몬 수용체 양성인 경우에는 2년간 고세레린을 투여하거나 또는 CMF 요법을 6회만 시행한 군과 치료 성적은 유사했다.

이러한 임상시험 결과들은 호르몬수용체 양성인 폐경 전 유방암에서 LHRH 유사체에 의한 보조 치료가 CMF 요법과 동등하며 항암요법의 대체요법으로의 가능성을 시사하였다.(9) 이런 임상 연구 결과들을 토대로 세계적인 유방암 치료 권고안들에서 유방암 환자의 위험도를 분류하여 폐경 전 호르몬 반응성 환자들에게 선택적으로 난소기능 억제치료가 논의되었다.

2000년 미국 국립보건원(National Institutes of Health, NIH)은 폐경 전 조기 유방암 환자 중 호르몬 수용체 양성인 환자에게 난소기능억제 치료(ovarian function suppression)가 치료 방법으로 제시되었고,(10) 2003년 세인트 갈렌 유방암 심포지엄에서는 난소기능억제 치료가 폐경 전 호르몬 수용체 양성인 환자에서 림프절 전이가 없는 저위험군 환자에서 사용될 수 있다고 하였다.(11) 2005년 세인트갈렌 심포지엄에서는 폐경 전 호르몬 반응성 유방암 환자의 표준적인 항호르몬 치료는 타목시펜이지만 타목시펜이 금기되는 상황에서 타목시펜의 대체 방법으로 난소기능 억제 치료가 가능하다고 이야기했다. 타목시펜과 난소기능억제 치료 병합요법에 대한 결론적인 연구 결과들이 부족하기는 하나, 젊은 연령, 특히 중등도, 고위험군의 환자에게 사용하는 것은 타당하다고 하였다.(4)

난소억제 주사 치료는 2005년 세인트 갈렌에서 유방암 환자를 위험도에 따라 나눌 때 중등도 위험군의 환자를 대상으로 하였다. 이는 액와부 림프절 전이가 없으면서, 1) 종양의 크기가 2 cm 이상이거나, 2) 조직등급내지 핵등급이 2-3등급이거나, 3) 림프혈관 내 전이가 있거나, 4) HER-2/neu가 과발현되거나, 5) 나이가 35세 미만이거나, 림프절 전이가 1-3개면서 HER-2/neu 과발현이 있는 경우로 모두 호르몬 반응성이어야 한다.(4)

본원에서 2003년 1월에서 2005년 12월까지 수술한 환자 3,150명의 환자 중 50세 미만 폐경 전 환자는 2,469명(78.4%)을 차지하였다. 이중 호르몬 수용체 양성인 환자는 1,577명(66.3%)이었으며, 이중 1기 환자가 625명(39.6%), 2기 유방암 환자가 535명(33.9%)으로 세인트 갈렌에서 분류한 중등도 위험 군에 해당하는 환자의 수가 상당한 것을 알 수 있었다. 고세레린을 28일 간격으로 투여 시 투약 후 7-14일경 황체 호르몬 및 여포 자극 호르몬이 상승하나 14-21일경 감소하기 시작하고, 지속적으로 투여 시 투여 후 14-21일경 폐경 전, 난소 절제 상태 수준으로 프로게스테론과 에스트라디올이 감소된다.(12) 본 연구에서도 환자들 대부분에서 투여 후 2개월 이내에 무월경 상태가 되었다.

난소기능억제 주사 치료는 항암치료나 방사선 치료에 비해 무월

경 상태에 빠르게 도달하고, 치료 종료 이후 월경이 돌아오는 것도 환자의 나이에 따라 차이가 있으나 환자의 70-90%에서 월경이 돌아왔다.(13) 본 연구는 관찰 기간이 짧아 치료 이후 월경이 돌아오는 빈도에 대해 조사하지 못하였으나, ZEBRA 연구에 의하면 난소기능억제 주사 치료 종료 이후 1년이 경과된 경우에 무월경 상태에 있는 상태는 22.6%로, 항암치료 받은 환자 중에서는 76.9%로 영구적인 난소억제 상태인 경우가 항암치료 환자에서 빈번하였다.(8)

ZEBRA 연구에서는 고세레린 투여 후 일반 혈액검사 및 일반 화학 검사상 이상소견은 WHO 3-4등급인 백혈구감소증은 8.4% 발생하였고, 간기능수치상 이상도 2% 미만에서 발생하였으나 본 연구에서는 발생하지 않았다.(8) 이는 다른 연구인 TABLE 연구에서도 비슷하여 심각한 부작용의 발생은 3.6% 정도 보고되어 항암요법에 비해 적었다.(14)

현재 유방암치료에서 보조요법 및 전이성 유방암에서 연구된 난소기능억제 주사제는 Buserelin, Goserelin, leuprorelin, triptorelin 등이 있으며 이중 가장 많이 사용된 약제는 고세레린으로 현재 난소기능억제 주사 치료제를 이용한 임상연구의 90%를 차지한다.(14, 15) 아직까지 이들 간의 비교된 연구는 없으나 향후 임상연구를 통해 다양한 난소기능 억제제의 효과를 비교할 수 있으리라 생각된다.

중등도 위험군 환자에게 타목시펜과 난소기능억제 치료 병합요법에 대해서는 아직 증거가 부족하기는 하나 현재 진행 중인 SOFT (suppression of ovarian function trial)와 TEXT (IBCSG 25-02/BIG 3-02) 임상 연구 결과가 나오면 전략적으로 도움이 되리라 생각된다. 난소기능억제 주사 치료와 타목시펜 병합 투여 시 종양 억제 기전에 대해서는 난소 기능을 억제하는데 Combined Estrogen Blockade 효과가 있다는 보고가 있다.(16) 즉 난소억제 주사 투여 이후 환자가 폐경이 되면 이후 타목시펜의 효과를 볼 수 있다는 것이다. 이런 효과 이외 처음 고세레린 단독 치료시 나타나는 에스트로겐 급상승 현상으로 인한 종양 자극을 막아준다고 한다.(17)

본 연구는 국내에서는 최초로 폐경 전 호르몬수용체 양성인 조기 유방암 환자의 보조 치료로 LHRH 유사체 고세레린을 사용한 환자들의 임상 경과를 보고한 것이다. 항암 치료와 부작용과 안정성에 대해 동시에 비교하지는 않았으나 세로 독성의 부작용은 낮고 환자의 일상생활의 제한이 적다는 것을 알 수 있어, 선택적으로 중등도의 위험군 환자에게 항암 요법과 함께 보조 치료로 환자에게 선택할 수 있는 기회를 주어야 한다고 생각된다. 그러나 효용성에 대해서, 1) 관찰 기간이 짧고, 2)조기 유방암의 기본 생존율이 높다는 점, 3) 현재 주로 사용 중인 anthracycline을 포함한 요법의 항암 치료와 비교한 자료가 없다는 점과, 4) LHRH 유사체 고

세레린 단독 치료와 타목시펜과의 병합 치료의 효과를 비교하지 못했다는 제한점이 있다.

2006년부터 국내에서도 유방암의 항암 치료 약제로 난소기능 억제 주사제가 일차 유방암 환자 중 호르몬 수용체 양성인 폐경 전 환자에서 보조요법으로 난소기능억제 주사 치료 단독 또는 타목시펜과 병합요법이 의료 보험적용 대상이 되고 있다. LHRH 유사체에 관한 다양한 임상 결과들이 보고 되고, 의료 보험이 적용되는 의료 환경들과 유방암 치료를 담당하는 여러 의료인들이 항호르몬 치료에 대한 인식이 확대되면서 치료의 부작용과 삶의 질이 개선되는 점에서 선택적인 환자를 대상으로 난소기능억제 주사 치료를 사용할 수 있으리라 생각된다.

## 결 론

한국 여성의 유방암은 서구사회에 비해 폐경 전 유방암 환자의 비율이 높기 때문에 환자들의 삶의 질과 치료효과를 고려한 보조 치료 방법을 고려하는 것이 필요하다. 본 저자들은 폐경 전 호르몬 수용성 양성인 유방암 환자들의 보조 요법으로 난소기능 억제 주사 치료는 안전하고 심각한 부작용이 적은 치료로 항암 요법의 부작용을 꺼리는 환자들에게 선택적으로 사용하는 것은 고려할 만하다고 생각된다.

## 참고문헌

1. Son BH, Kwack BS, Kim JK, Kim HJ, Hong SJ, Lee JS, et al. Changing patterns in the clinical characteristics of Korean Patients with breast cancer during the last 15 years. *Arch Surg* 2006;141:155-60.
2. Korean Breast Cancer Society. Nationwide Korean Breast Cancer Data of 2002. *J Korean Breast Cancer Soc* 2004;7:72-83.
3. Ahn SH. Korean Breast Cancer Society. Clinical Characteristics of breast cancer patient in Korea in 2000. *Arch Surg* 2004;139:27-30.
4. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting Highlights: International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
5. Miller AB, Hoogstraten B, Staquw M, Winkler A. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207-14.
6. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Effect of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15 year survival; an overview of the randomized trials. *Lancet* 2005;365:1687-717.
7. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-42.
8. Jonat W, Kaufmann M, Sauerbrei W, Blamey R, Cuzick J, Namer M, et al. Goserelin versus cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil as adjuvant therapy in premenopausal patients with node-positive breast cancer: The Zoladex Early Breast Cancer Research Association. *J Clin Oncol* 2002;20:4628-35.
9. International Breast Cancer Study Group. Adjuvant chemotherapy followed by goserelin versus either modality alone for premenopausal lymph node-negative breast cancer: a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1833-46.
10. National Institutes of Health Consensus Development Conference statement. Adjuvant therapy for breast cancer. 2000. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001;93:979-89.
11. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3357-65.
12. Williams MR, Walker KJ, Turkes A, Blamey RW, Nicholson RI. The use of anjHRH agonist in advanced premenopausal breast cancer. *Br J Cancer* 1986;53:629-36.
13. Jonat W. Zoladex versus CMF adjuvant therapy in pre/perimenopausal breast cancer: tolerability and amenorrhea comparisons. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2000;19:87a.
14. Wallwiener D, Possinger K, Bonder G, Schmid P, Untch M, Koss V, et al. Leuprorelin acetate vs. CMF in the adjuvant treatment of premenopausal women with ER/PR- positive, node-positive breast cancer: interim results of the TABLE study. *Pro Am Soc Clin Oncol* 2001;20:34a.
15. Klijn J, de Jong F. Treatment with a leuteinising-hormone releasing hormone analogue (buserelin) in premenopausal patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1982;1:1213-6.
16. Robertson JF, Blamey RW. The use of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist in early and advanced breast cancer in pre- and perimenopausal women. *Euro J Cancer* 2003;39:861-9.
17. Robertson JF, Walker KJ, Nicholson RI, Blamey RW. Combined endocrine effects of LHRH agonist (Zoladex) and tamoxifen (Nolvadex) therapy in premenopausal women with breast cancer. *Br J Surgery* 1989;76:1262-5.