

ORIGINAL ARTICLE

에스트로겐 수용체 양성 조기 유방암에서 보조
호르몬 치료제로서 토레미펜의 효과와 자궁
내막에 미치는 영향하헌균 · 한원식 · 고은영 · 강소영¹ · 이종원 · 조지형 · 정소연 · 김은규 · 오승근 · 윤여규 · 노동영서울대학교 의과대학 외과학교실, ¹암연구소Toremifene as an Adjuvant Hormone Therapy for Estrogen Receptor Positive
early Breast Cancer: Therapeutic Efficacy and Effect on EndometriumHeon-Kyun Ha, Wonshik Han, Eunyong Ko, So Young Kang¹, Jong Won Lee, Jihyoung Cho, So-Youn Jung,
Eun-Kyu Kim, Seung Keun Oh, Yeo-Kyu Youn, Dong-Young NohDepartment of Surgery, ¹Cancer Research Institute, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: This study was conducted to evaluate the use of toremifene as an adjuvant hormonal therapy for estrogen receptor (ER) positive early breast cancer patients in terms of therapeutic efficacy and effect on endometrium as compared with tamoxifen.

Methods: Between January 2001 and December 2003, 451 patients with stage 0, I and II breast cancer, received adjuvant hormone therapy that consisted of either tamoxifen (N=387) or toremifene (N=64). The recurrence rate and survival rate were compared between two groups and the incidence of endometrial event was evaluated in 273 of the patients.

Results: The median follow up period was 57 months and the median hormonal therapy period was 51 months. During the follow up period, there were 3 (2.0%) recurrence in the stage I tamoxifen group, 19 recurrences (8.7%) and 3 deaths (1.4%) in the stage II tamoxifen group (n=219), however

there were no instances of recurrence or death in all of the toremifene group. In addition, endometrial cancer developed in 2 patients in the tamoxifen group, but in no patients in toremifene group during the follow up period. Further 21 of the patients who began treatment using tamoxifen changed to toremifene due to adverse side effects. The toremifene was well tolerated by 15 of the patients that changed treatment regimes.

Conclusion: Toremifene was found to be as effective and safe as tamoxifen, when used as an adjuvant hormonal therapeutic agent in ER-positive early breast cancer, therefore toremifene may be a good option in place of tamoxifen for patients who are experiencing adverse effects as a result of tamoxifen treatment.

Key Words : Breast cancer, Tamoxifen, Toremifene, Endometrial cancer

중심단어 : 유방암, 타목시펜, 토레미펜, 자궁내막암

서 론

호르몬 수용체 양성인 유방암 환자의 치료에 있어서 보조적 호

책임저자 : 노동영

110-744 서울시 중로구 연건동 28, 서울대학교 의과대학 외과

Tel: 02-2072-2921, Fax: 02-3673-4250

E-mail : dynoh@plaza.snu.ac.kr

접수일 : 2007년 9월 28일 게재승인일 : 2007년 10월 30일

르몬 치료는 표준적 치료로 널리 인정되고 있다.(1, 2) 타목시펜(tamoxifen)은 1977년 진행성 유방암에 처음 사용되어 그 효과가 입증된 이래 수술 후 보조적 치료 요법 뿐만 아니라 고식적 목적으로도 널리 사용되고 있다. 타목시펜은 선택적 에스트로겐 수용체 조절자로서, 유방암에서는 에스트로겐 길항제로 작용하여 병의 재발을 억제하고 생존 기간을 연장시킨다. 그런 반면 자궁내막암의 위험을 높이는 것으로 알려져 있고,(3) 안면 홍조, 질 분비

물 증가, 안구 질환 등의 부작용 발생이 보고되고 있다.(4)

1988년부터 새로 도입된 토레미펜(toremifene)은 타목시펜의 유사 물질로 전이성 유방암이나, 진행성 유방암에서 안전성과 효용성이 입증되고 있다.(5, 6) 몇몇 동물 실험의 보고에 따르면 토레미펜은 타목시펜과는 달리 그 대사 물질이 유전자 독성을 나타내지 않으며(7, 8) 타목시펜을 사용한 환자군에 비해 자궁내막암 발생이 적다는 결과가 여러 임상 연구에서 보고되고 있다.(9-12) 국내에서는 90년대부터 토레미펜을 사용하기 시작하였고, 한 등(13)은 타목시펜과 토레미펜의 부작용과 자궁내막암에 미치는 영향을 25개월간 추적 조사한 결과 토레미펜의 재발률과 부작용, 자궁내막암에 미치는 영향은 타목시펜과 유사하며, 두 약물 모두에서 자궁내막암 발생은 없었다고 보고한 바 있다. 그러나 조기 유방암의 호르몬 치료제로서 타목시펜과 토레미펜의 효과와 부작용을 비교한 연구는 많지 않으며, 국내에서 토레미펜의 치료 효과와 부작용, 그리고 자궁내막암에 미치는 영향에 대해 장기간 추적 관찰한 연구는 아직 보고된 바 없다.

본 연구에서는 상피내암 혹은 조기 유방암으로 보조적 호르몬 치료를 받은 에스트로겐 수용체 양성 환자들을 대상으로 하여 평균 57.6개월간 추적 관찰한 결과를 분석하여 타목시펜과 토레미펜의 치료 효과와 자궁내막의 변화 및 자궁내막암 발생에 미치는 영향에 대하여 비교하고자 하였다.

방 법

1. 연구 대상

2001년 1월부터 2003년 12월까지 서울대학교병원 외과에서 상피내암 혹은 침윤성 유방암으로 근치적 유방암 수술을 받은 환자들 중, 면역 화학 검사 결과 에스트로겐 수용체 양성으로 수술 후 타목시펜 혹은 토레미펜을 12개월 이상 복용한 환자를 대상으로 하였다. 이들 중 3분기 이상이거나 수술 전 항암 화학 요법을 시행 받은 경우는 연구 대상에서 제외하였다. 타목시펜을 사용한 환자군은 387명, 토레미펜을 사용한 환자군은 64명이었다.

2. 약물 투여 및 추적 관찰

약물 투여는 창상이 완전히 치유되고 수술 후 합병증이 없음이 확인되었거나, 항암 화학 치료를 시행 받은 환자의 경우 치료 종결 시점부터 시작하였다. 타목시펜은 10 mg 하루 2회, 토레미펜은 40 mg 하루 1회의 용량으로 5년까지 투여하였다. 수술 후 5년까지는 6개월 이내 간격으로, 5년 이후에는 1년 간격으로 임상 진찰 및 영상학적 유방 검사를 시행하였으며, 부인과 신체 검진과 초음파 검진을 시행하여 자궁 내막 이상 유무를 확인하였다. 환자의 특성, 약물의 부작용과 재발 및 자궁 내막 이상 발생 여부는 의

무 기록을 검토하여 자료를 수집하였다.

3. 자료 분석 및 통계

각 환자군의 특성을 비교한 후, 총 생존 기간 및 무병 생존 기간은 병기 별로 나누어 비교하였다. 사망은 유방암에 의한 사망만을 생존기간 산출에 사용하였고, 재발은 국소재발, 전신재발, 반대측 유방암 발생을 포함하였다. 타목시펜과 토레미펜군 환자의 일반적인 특성에 대한 유의도 검정은 범주형 변수에 대해서는 카이제곱 검정(chi-square test) 또는 피셔의 정확 검정(Fisher's exact test)을 사용하였고, 연속변수에 대해서는 독립표본의 t 검정(independent samples t-test)을 SPSS 13.0 통계 프로그램을 이용하여 계산하고, p 값이 0.05 이하인 경우 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 생존곡선은 카플란-마이어(Kaplan-Meier)방법을 사용하였고, 타목시펜군과 토레미펜군의 생존경험을 총괄적으로 비교하기 위해, 비모수적 검정법인 로그순위 검정법(log-rank test)을 사용하였다. 두 군 간 유의한 차이를 보인 교란변수(confounder)는 콕스 모형(Cox model)과 로지스틱 회귀(logistic regression) 분석으로 보정하였다.

결 과

1. 환자군의 특성과 유방암 치료 결과 비교

환자군의 중앙 호르몬 치료 기간은 타목시펜 51.0개월, 토레미펜 48.5개월이었고, 중앙 추적 관찰 기간은 타목시펜 57.0개월, 토레미펜 54.0개월이었다. 환자군의 연령은 타목시펜 48.3세, 토레미펜 52.1세로 토레미펜군이 유의하게 높았다($p=0.005$). 신체 질량지수(body mass index, BMI) ($p=0.853$), 폐경 여부($p=0.121$), 수술 방법($p=0.344$), 추적관찰 기간($p=0.068$) 및 호르몬 치료 기간($p=0.111$)에서 두 군 간 유의한 차이는 보이지 않았다. 수술 후 항암 화학 요법을 받은 환자는 타목시펜군에서 토레미펜군보다 유의하게 비율이 높았다($p<0.001$). 반면, 수술 후 방사선 치료 유무는, 두 군 간 유의한 차이는 없었다($p=0.052$) (Table 1).

상피내암 환자의 경우, 양 군 모두 재발 혹은 사망한 예가 없었다. 1병기와 환자의 경우 타목시펜군에서 147명 중 3명(2.0%), 재발하였으나, 토레미펜군에서는 재발이 없고, 두 군 모두에서 사망이 없어, 로그순위 검정법을 시행하였고, 두 약물의 효과는 통계적으로 차이가 없는 것으로 나타났다($p=0.434$) (Table 2, Fig 1A). 2병기 환자는 타목시펜군 219명 중 19명(8.7%)에서 재발하였고(Table 2, Fig 1B), 3명(1.4%)이 사망하였다. 반면, 토레미펜 군에서는 재발 및 사망이 없었으나, 역시 통계적으로 유의하지는 않았다($p=0.308$, $p=0.693$) (Table 2, Fig 2).

로지스틱 분석 결과에서, 토레미펜과 타목시펜의 치료 효과에

는 1병기, 2병기에서 모두 통계적으로 차이가 없었다($p=0.9605$, $p=0.9749$). 또, 콕스 모형과 다변량 로지스틱 회귀모형 분석 결

Table 1. Patients characteristics of tamoxifen and toremifene group

	Tamoxifen N=387 (%)	Toremifene N=64 (%)	<i>p</i>
Median follow up period (months)	57.0	54.0	-
Median hormone therapy period (months)	51.0	48.5	-
Age (yr)	48.3	52.1	0.005
<50	232 (59.9)	28 (43.8)	
≥50	155 (40.1)	36 (56.3)	
BMI (kg/m ²)	23.5	23.5	0.853
Menopause			
Pre	237 (61.2)	34 (53.1)	0.121
Post	122 (31.5)	27 (42.2)	
Unknown	28 (7.2)	3 (4.7)	
Operation			
Mastectomy (%)	236 (61)	43 (67.2)	0.344
Breast conserving surgery (%)	151 (39)	21 (32.8)	
Chemotherapy			
Yes	226 (58.4)	6 (9.4)	0.000
No	157 (40.6)	58 (90.6)	
Unknown	4 (1.0)	0 (0)	
Radiation therapy			
Yes	235 (60.7)	47 (73.4)	0.052
No	152 (39.3)	17 (26.6)	

BMI=Body Mass Index, body weigh (kg)/height² (m²).

과에서도 토레미펜과 타목시펜의 치료 효과는 통계적으로 차이가 없었다(Table 3, 4).

2. 부인과 검진 추적 관찰 결과

부인과 검진은 273명(60.3%)에서 시행하였으며, 추적 관찰 중 37명(14.3%)에서 자궁 내막에 이상이 발견되었다. 이들 중 타목시펜군은 235명 중 32명(13.6%), 토레미펜군은 38명 중 5명(18.4%)으로 두 군 간 유의한 차이는 없었다($p=0.588$).

자궁내막비후를 보여 정기적 추적 관찰중인 환자는 타목시펜, 토레미펜군 각각 22명(9.4%), 5명(13.2%), 자궁내막 용종은 4명(1.7%), 0명(0%), 자궁내막 증식은 4명(1.8%), 0명(0%)에서 관찰되었다. 자궁내막암의 발생은 타목시펜 사용 군에서만 2명(0.9%)에서 발생하였다. 1예는 타목시펜을 60개월간 사용한 환자로

Table 3. Cox model and logistic regression model of recurrence for adjusting confounding variables between tamoxifen and toremifene

	Adjusted variables	Coefficient	Wald*	<i>p</i>
Cox model	Tamoxifen-toremifene	-15.071	0.0001	0.993
	Age	-0.0411	2.628	0.105
	Chemotherapy	0.969	1.396	0.237
Logistic regression model	Tamoxifen-toremifene	-9.803	0.007	0.932
	Age	-0.045	2.833	0.092
	Chemotherapy	1.022	1.501	0.221

*Wald chi-square statistics.

Table 2. Recurrence and death rate of tamoxifen and toremifene group in early stage

	DCIS			Stage I			Stage II		
	Tamoxifen (N=21)	Toremifene (N=19)	<i>p</i>	Tamoxifen (N=147)	Toremifene (N=31)	<i>p</i>	Tamoxifen (N=219)	Toremifene (N=14)	<i>p</i>
Recurrence (%)	0 (0)	0 (0)	-	3 (2.0)	0 (0)	0.434*	19 (8.7)	0 (0)	0.308*
Death (%)	0 (0)	0 (0)	-	0 (0)	0 (0)	-	3 (1.4)	0 (0)	0.693*

DCIS=ductal carcinoma in situ. *Log-rank test.

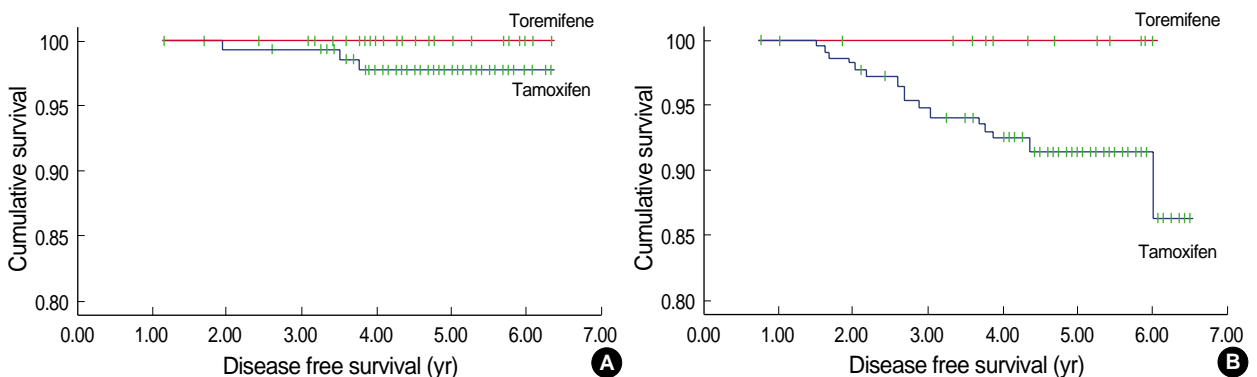


Fig 1. Disease free survival of tamoxifen and toremifene in stage I (A) and stage II (B).

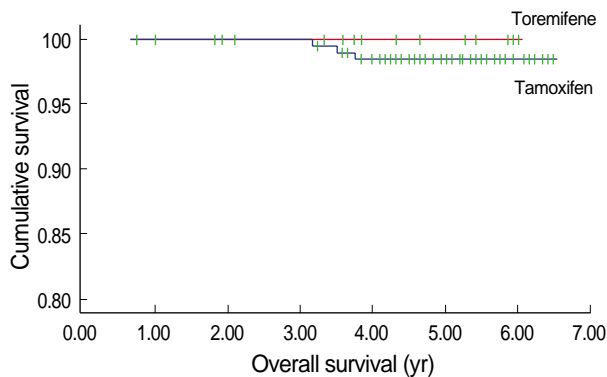


Fig 2. Overall survival of tamoxifen and toremifene.

타목시펜 복용 완료 2개월 후에 발병하였고, 1예는 복용 25개월째에 발병하였다(Table 5).

3. 타목시펜에서 토레미펜으로 약물 변경한 사례 분석

타목시펜 사용 환자들 중, 21명은 평균 17.6개월의 치료 기간 후 안면 홍조, 질 분비물 증가 및 질 출혈, 위염, 환자의 비협조 등의 이유로 토레미펜으로 변경하였고, 이들 가운데 15명의 환자(71.4%)는 증상의 경감을 보여 평균 46.7개월 동안 복용을 지속할 수 있었다. 이 환자들 가운데 재발, 사망, 자궁내막암이 발생한 예는 없었으나, 12개월 이내에 모든 약물 복용을 중단한 3명의 환자는 생존 및 자궁내막에 미치는 영향에 대한 분석 대상에서는 제외하였다.

고 찰

본 연구에서 상피내암과 1병기, 2병기의 조기 유방암 환자에서 토레미펜의 효용성을 타목시펜과 비교한 결과, 토레미펜군에서는 재발 및 사망 모두 보이지 않았다. 반면, 타목시펜군에서는 1병기 중 3예(2.04%)에서 재발하였고 사망은 없었으나, 2병기 중에서는 재발은 19예(8.7%), 사망은 3예(1.4%)에서 발생하였다.

이에 대한 통계학적 분석을 시행하며, 토레미펜군에서 재발 및 사망례가 없기 때문에, 로그순위 검정카플란-마이어 생존분석 뿐만 아니라, 로지스틱 분석을 시행한 결과, 토레미펜과 타목시펜의 치료 효과에는 1병기, 2병기에서 모두 통계적으로 차이가 없었다($p=0.9605$, $p=0.9749$). 또, 두 군 간 유의한 차이를 보인 항암화학치료 여부와 연령 변수를 보정하기 위해, 콕스 모형델과 다변량 로지스틱 회귀모형을 사용하여 분석해본 결과에서도 토레미펜과 타목시펜의 치료 효과는 통계적으로 차이가 없었다. 이와 같이 조기 유방암 수술 후 보조호르몬 요법으로서 토레미펜과 타목시펜의 치료 효과가 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않은 것은, 두 약의 치료 효과가 동등하다는 기존의 연구 결과와 일치하

Table 4. Cox model and logistic regression model of death for adjusting confounding variables between tamoxifen and toremifene

	Adjusted variables	Coefficient	Wald*	p
Cox model	Tamoxifen-toremifene	-14.925	0.000	0.9977
	Age	0.068	1.262	0.2612
	Chemotherapy	0.095	0.004	0.9494
Logistic regression model	Tamoxifen-toremifene	-7.234	0.006	0.9350
	Age	0.068	1.251	0.2633
	Chemotherapy	0.186	0.014	0.9038

*Wald chi-square statistics.

Table 5. Endometrial abnormality found during medication

	Tamoxifen N=235 (%)	Toremifene N=38 (%)	p
Endometrial thickening	22 (9.4)	5 (13.2)	0.467
Endometrial polyp	4 (1.7)	0 (0)	0.547
Endometrial proliferation	4 (1.7)	0 (0)	0.547
Endometrial cancer	2 (0.9)	0 (0)	0.568
Total	32 (13.6)	5 (18.4)	0.588

는 것이다(6).

Pukkala 등(14)은 토레미펜이 자궁내막암 발생에 미치는 영향을 타목시펜과 비교하여 토레미펜에서 더 적은 빈도를 보이거나 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다고 보고한 바 있다. 국내에서는 타목시펜 사용 환자에서 자궁내막암의 발생을 박 등(15)이 2예 보고한 바 있으나 토레미펜에서는 아직까지 발생했다는 보고가 없다. 본 연구에서 자궁내막암은 타목시펜군에서 2예(0.9%) 발생하였고, 대상 환자 수가 많지 않아 통계적으로 유의하지는 않았지만, 토레미펜군에서는 발생하지 않았다.

Marttunen 등(16)은 자궁내막 증식, 자궁내막 용종 등의 발생은 토레미펜 사용자에서 낮은 빈도를 보이고, 타목시펜과 토레미펜 사용 환자 모두에서 자궁내막 비후를 보인다고 보고한 바 있다. 본 연구 결과에서는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았으나, 자궁내막 증식 및 자궁내막 용종의 빈도는 토레미펜 군에서 적게 나타난 반면, 자궁내막 비후는 토레미펜군에서 높은 빈도를 보였다.

본 연구에서 타목시펜을 사용하던 환자 중 21명은 부작용으로 토레미펜으로 약물을 변경하였는데 변경 후 대부분의 환자에서 약물 치료를 지속할 수 있었다. 안면 홍조, 두통, 오심, 식욕 부진, 불면, 질 출혈, 질 분비물 증가 등의 부작용은 두 약물간에 유의한 차이가 없는 것으로 보고되고 있으나, (6, 10, 13) Bertelli 등(17)이 주장한 바와 같이 타목시펜에 비순응적인 환자의 경우, 토레미펜으로의 약물 변경을 고려할 수 있겠다.

결론

에스트로겐 수용체 양성, 상피내암 및 조기 유방암 환자에서 수술 후 보조 치료제로 사용되고 있는 타목시펜과 토레미펜은 재발률, 생존율에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 타목시펜의 치명적인 부작용인 자궁내막암 발생이 토레미펜군에서는 보이지 않았고, 안면 홍조, 질 분비물 증가 등 타목시펜의 부작용이 있는 환자에서는 토레미펜으로 교체하였을 때 약물 치료를 지속할 수 있었다. 이번 연구를 통해 토레미펜의 타목시펜에 대한 비열등성과, 타목시펜을 대체할 약물로서의 가능성을 볼 수 있었다.

참고문헌

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Tamoxifen for early breast cancer. An overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;351:1451-67.
2. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-8.
3. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527-37.
4. Osborne CK. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1609-18.
5. Pyrhönen S, Valavaara R, Modig H, Pawlicki M, Pienkowski T, Gundersen S, et al. Comparison of toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer: a randomized double-blind, the 'nordic' phase III study. *Br J Cancer* 1997;76:270-7.
6. Pagani O, Gelber S, Price K, Zahrieh D, Gelber R, Simoncini E, et al. Toremifene and tamoxifen are equally effective for early-stage breast cancer: first results of International Breast Cancer Study Group Trials 12-93 and 14-93. *Ann Oncol* 2004;15:1749-59.
7. Shibutani S, Ravindernath A, Terashima I, Suzuki N, Laxmi YR, Kanno Y, et al. Mechanism of lower genotoxicity of toremifene compared with tamoxifen. *Cancer Res* 2001;61:3925-31.
8. Hard GC, Iatropoulos MJ, Jordan K, Radi L, Kaltenberg OP, Imondi AR, et al. Major difference in the hepatocarcinogenicity and DNA adduct forming ability between toremifene and tamoxifen in female Crl:CD(BR) rats. *Cancer Res* 1993;53:4534-41.
9. Pyrhönen S, Ellmen J, Vuorinen J, Gershanovich M, Tominaga T, Kaufmann M, et al. Meta-analysis of trials comparing toremifene with tamoxifen and factors predicting outcome of antiestrogen therapy in postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999;56:133-43.
10. Milla-Santos A, Milla L, Rallo L, Solano V. Phase III randomized trial of toremifene vs tamoxifen in hormonodependant advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2001;65:119-24.
11. Holli K, Valavaara R, Blanco G, Kataja V, Hietanen P, Flander M, et al. Safety and efficacy results of a randomized trial comparing adjuvant toremifene and tamoxifen in postmenopausal patients with node-positive breast cancer. Finnish Breast Cancer Group. *J Clin Oncol* 2000;18:3487-94.
12. Harvey HA, Kimura M, Hajba A. Toremifene: an evaluation of its safety profile. *Breast* 2006;15:142-57.
13. Han SH, Yang KH, Kim HY. Comparison of tamoxifen and toremifene as adjuvant treatment in node-negative postmenopausal breast cancer. *J Korean Surg Soc* 2002;63:283-6.
14. Pukkala E, Kyyrönen P, Sankila R, Holli K. Tamoxifen and toremifene treatment of breast cancer and risk of subsequent endometrial cancer: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2002;100:337-41.
15. Park WC, Lee DH, Choi SH, Kim JS, Oh SJ, Jung SS, et al. Two cases of endometrial carcinoma in tamoxifen-treated breast cancer patients in Korea. *J Korean Breast Cancer Soc* 2003;6:196-200.
16. Marttunen MB, Cacciatore B, Hietanen P, Pyrhönen S, Tiitinen A, Wahlström T, et al. Prospective study on gynaecological effects of two antioestrogens tamoxifen and toremifene in postmenopausal women. *Br J Cancer* 2001;84:897-902.
17. Bertelli G, Queirolo P, Vecchio S, Angiolini C, Bergaglio M, Del Mastro L, et al. Toremifene as a substitute for adjuvant tamoxifen in breast cancer patients. *Anticancer Res* 2000;20:3659-61.