

호르몬 대체요법 중 발생한 유방암의 특징

성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 일반외과, ¹방사선과

허민희 · 이해경 · 강성수 · 이경상¹ · 조병제¹ · 이성공 · 이지현

Characteristics of Breast Cancer in Women Undergoing Hormone Replacement Therapy

Min Hee Hur, M.D., Hae Kyung Lee, M.D., Sung Soo Kang, M.D., Kyung Sang Lee, M.D.¹, Byung Jae Cho, M.D.¹, Sung Kong Lee, M.D. and Jee Hyun Lee, M.D.

Departments of Surgery and ¹Radiology, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Cheil Hospital & Women's Healthcare Center, Seoul, Korea

Purpose: Hormone replacement therapy (HRT) has been associated with an increased risk for breast cancer. Cancers in women who undergo HRT are often less advanced, and a lower mortality has been reported in those who use HRT vice nonusers. We sought to explain this by a comparison of indicators of tumor aggressiveness in patients who received HRT with those in patients who did not.

Methods: A population-based cohort of 370 postmenopausal women with breast cancer were interviewed for the use, type, and duration of HRT. Clinical variables and indicators of tumor aggressiveness (nuclear grade, hormone receptors, c-erb B2 overexpression, tumor size, lymph node) were analyzed.

Results: Breast tumors from 268 HRT patients were smaller ($P=0.001$), had less involved axillary lymph nodes ($P=0.0$), and had a lower overexpression of c-erb B2 ($P=0.047$) than the tumors from 102 non-recipients. These differences persisted after adjustments for age at diagnosis and screening with mammography by multiple logistic regression. No significant differences were observed in estrogen (ER) or progesterone receptor content (PR) or, nuclear grade. Neither the type of HRT (estrogen versus combination of estrogen and progesterone), nor the duration of HRT was not associated with the tumor size or with the involvement of lymph nodes. The use of HRT was significantly associated with a

longer metastasis free survival in women with breast cancer ($P=0.028$), but was not associated with longer overall survival. The use of HRT was not significantly associated with longer overall survival or with a longer metastasis free survival after adjustment for T-stage, N-stage, age at diagnosis or screening mammography.

Conclusion: The results indicate that breast cancer in women who receive HRT is biologically less aggressive than those without previous HRT. This may at least partly explain why breast cancer in HRT users has a more favorable clinical course. (*Journal of Korean Breast Cancer Society* 2002;5:7-13)

Key Words: HRT, Breast cancer, Overall survival

중심 단어: 호르몬대체요법, 유방암, 전체 생존율

서 론

호르몬 대체요법(hormone replacement therapy; HRT)은 폐경기 여성의 폐경기 증상을 경감시키기 위해 널리 시행되고 있으며, 폐경의 장기 후유증인 심혈관계 질환과 골다공증의 예방 등 많은 이차적인 건강증진효과를 보이고 있다. 이런 작용과는 반대로 여성호르몬의 장기복용자에서 유방암의 발생률이 증가하고 있다고 보고되기도 한다.(1,2) 여성호르몬의 사용자에서 유방암의 발생률이 증가함에도 불구하고 유방암으로 인한 사망률은 증가하지 않는다는 보고가 있으며,(3-5) Willis 등(6)과 Grodstein 등(7)에 의하면 오히려 여성호르몬 사용자에서 발생한 유방암은 사망률이 낮다는 보고도 있다. 이처럼 여성호르몬 사용자에서 발생한 유방암이 다른 폐경기 여성의 유방암보다 좋은 생존율을 보이는 것은 호르몬 사용자에서 발생한 경우 임상적 병기가 덜 진행된 유방암이라는 것을 반영한다고 설명하기도 한다.(8-10)

호르몬 사용자에서 발생한 유방암이 임상적으로 병기가 덜 진행되고, 생존율이 좋은 원인에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않으나 건강한 사람의 에스트로젠 호르몬 복용 효과,(1) 선택 오류,(4) 감시 오류,(11) 유방암 자체에 대한 HRT의 생화학적 효과(10,12-16) 등으로 주장되고 있

책임저자 : 이지현, 서울시 중구 목정동 1-19

☎ 100-380, 성균관대학교 의과대학 삼성제일병원 일반외과

Tel: 02-2000-7168, Fax: 02-2000-7791

접수일 : 2001년 11월 13일, 게재승인일 : 2001년 11월 15일

본 연구는 2001년 추계외과학회에서 포스터 발표되었음.

다. 이중 유방암에 대한 HRT의 생화학적 효과에 대해서는 잘 분화된 종양,(10,13,14,16) 낮은 유사분열수,(12) 낮은 S상 분획(15,16)으로 설명되고 있다.

본 저자들은 HRT 중 발생한 유방암과 다른 폐경기 여성에서 발생한 유방암의 종양 관련인자들을 비교하고, 이에 따른 술후 5년 생존율을 비교하여 HRT 시행 중 발생한 유방암의 특징을 확인하고, 유방암에 대한 HRT의 효과를 알아보고자 한다.

방 법

본 연구는 1995년 1월부터 2000년 12월까지 본원에서 유방암으로 수술받은 1,105명의 환자 중 폐경기에서 발생한 유방암 370예를 추출하여 폐경시 나이, 진단시 나이, 종양의 크기 액와림프절 상태, 핵분화도, HRT 시행여부, HRT 유형 및 기간, 유방촬영술 정기 검진수진여부, 생존 유무를 문진하거나 의무기록을 열람하여 확인하였다.

폐경기의 정의는 자연적 무월경 후 6개월이 경과하거나, 유방암으로 수술당시 50세 이상으로 정하였으며, 수술 당시 50세 이하인 경우 양측 난소 절제술을 시행하거나, 자궁절제만 시행하였더라도 5년이 경과하면 포함시켰다. 수술 후 폐경된 경우는 총 63예였으며, 이들 중 자궁암이나 난소암 환자는 포함되어 있지 않았다. 102명의 환자는 HRT 시행 중 진단되었으며, HRT를 시행하지 않은 폐경기 유방암 환자는 268명이었다. HRT 사용자 중 수술로 폐경이 된 예는 27명(26.5%), HRT 비사용자는 36명(13.4%)으로 HRT 시행자에서 수술로 폐경이 된 예가 많았다($P=0.005$).

HRT 사용자는 사용기간이 최소 6개월이 경과했을 때로 정의하였다. 에스트로젠 단독요법은 주로 수술적으로 자궁을 적출한 경우에 사용되었으며, 에스트로젠과 프로게스테론 병합 요법은 자궁적출술을 시행한 경우를 제외한 대부분의 경우에 사용되어졌다.

HRT 사용 중 발생한 유방암 환자중 3명은 유관암으로 진단은 되었으나 본원에서 수술을 시행받지 않은 경우였고, 이들은 종양관련인자에 대한 비교시 결측치로 처리하여 통계에서 제외시켰다. 종양관련인자와 HRT 사용 유무의 관련성을 비교시 종양의 크기 2 cm 이하의 군과 상피내암을 동일한 군으로 구분하여 비교하였다.

자료의 통계처리는 Window용 SPSS 10.0 통계프로그램을 이용하였다. 두 군간의 임상적 특징을 알기 위해 Chi-square test를 사용하였으며, 종양관련인자의 위험도 차이는 multiple logistic regression analysis를 사용하여 진단시 나이와 유방촬영술 정기검진 수진여부로 조절하여 분석하였다. 생존분석은 Kaplan-Meier 방법을 사용하여 누적생존율을 구하고 Log-rank test를 이용하여 HRT 사용자와 비사용자의 생존율의 차이를 분석하였다. Cox regression

model을 이용하여 진단시 나이, 유방촬영술 정기검진 수진여부, 종양의 크기, 액와림프절 전이 유무, 호르몬 수용체 유무를 고려하여 생존율에 미치는 영향을 분석하였다.

결 과

1) 임상적 특징

HRT 사용자는 진단시 평균연령은 55.7 ± 5.3 세였고, HRT를 시행하지 않은 폐경기 유방암 환자의 진단시 평균연령은 57.1 ± 5.9 세였으며, HRT 사용자의 진단시 연령이 유의하게 낮았다($P=0.04$). 폐경시 나이는 HRT 사용자는 48.9 ± 3.9 세, HRT 비사용자는 49.7 ± 3.8 세였다. HRT 사용자에서 HRT 유형은 에스트로젠 단독요법 사용자는 21예(20.6%), 에스트로젠과 프로게스테론 병합요법은 45예(44.1%), 유형을 모르는 경우는 36예(35.3%)였다. HRT 사용기간은 평균 45.9 ± 32.1 개월이었다. 유방촬영술 정기검진 수진자는 HRT 사용자에서 87명(85.3%), HRT를 시행하지 않은 유방암환자에서 40명(14.9%)으로 HRT 사용자에서 유방촬영술 정기검진이 더 많이 시행되었다(Table 1).

2) 종양관련인자

HRT 사용자와 비사용자간의 임상병리학적 차이를 비교해 보면, 2 cm 이하의 크기가 작은종양은 HRT 사용자에서 비사용자보다 더 많았으며, 이는 유의한 차이를 보였다(odd ratio, 0.43; $P=0.001$). 액와림프절 전이는 음성인 경우가 HRT 사용자에서 의미있게 많았으며(odd ratio, 0.35; $P=0.0$), 핵분화도는 두 그룹간에 차이를 보이지 않았다. 종양의 에스트로젠 수용체와 프로게스테론 수용체유무도 HRT 사용자와 비사용자간의 차이를 보이지 않았다. 그러나 c-erbB-2 양성률은 HRT 비사용자에서 많이 발현되었고 유의한 차이를 보였다($P=0.047$).

종양관련인자와 HRT 사용의 연관성을 비교시 multiple logistic regression analysis로 진단시 나이와 유방촬영술 정

Table 1. Clinical characteristics of 370 postmenopausal patients with breast cancer according to the use of HRT

| Variable | No HRT (n=268) | | HRT (n=102) | | p-value |
|-------------------------|----------------|------|-------------|------|---------|
| | No. | % | No. | % | |
| Age, years | 57.1±5.9 | | 55.7±5.3 | | 0.04 |
| Age at menopause, years | 49.7±3.8 | | 48.9±3.9 | | 0.09 |
| Type of HRT | | | | | |
| Estrogen | | | 21 | 20.6 | |
| Estrogen+progesterone | | | 45 | 44.1 | |
| Not known | | | 36 | 35.3 | |
| Duration of HRT, months | | | 45.9±32.1 | | |
| Screening mammography | 40 | 14.9 | 87 | 85.3 | 0.00 |

Table 2. Association of HRT with established prognostic factors in 370 breast cancers

| Variable | No HRT | | HRT | | OR [†] | 95%CI [‡] | p-value |
|------------------------------------|--------|------|-----|------|-----------------|--------------------|---------|
| | No. | % | No. | % | | | |
| Primary tumor size, cm (n=367) | | | | | | | |
| ≤2 or in situ | 140 | 52.2 | 71 | 71.7 | 0.43 | 0.26~0.71 | 0.001 |
| >2 | 128 | 47.8 | 28 | 28.3 | 0.52 | 0.27~0.99 | 0.046* |
| Axillary lymph node status (n=367) | | | | | | | |
| Negative | 160 | 59.7 | 80 | 80.8 | 0.35 | 0.20~0.61 | 0.0 |
| Positive | 108 | 40.3 | 19 | 19.2 | 0.44 | 0.22~0.89 | 0.023* |
| Nuclear grade (n=287) | | | | | | | |
| I | 40 | 18.3 | 16 | 23.5 | | | |
| II | 78 | 35.6 | 25 | 36.8 | | | 0.35* |
| III | 101 | 46.1 | 27 | 39.7 | | | 0.94* |
| Estrogen receptor (n=327) | | | | | | | |
| Negative | 108 | 45.4 | 37 | 41.6 | 1.17 | 0.71~1.91 | 0.54 |
| Positive | 130 | 54.6 | 52 | 58.4 | 1.52 | 0.79~2.94 | 0.21* |
| Progesterone receptor (n=327) | | | | | | | |
| Negative | 136 | 57.1 | 44 | 49.4 | 1.36 | 0.84~2.22 | 0.21 |
| Positive | 102 | 42.9 | 45 | 50.6 | 1.58 | 0.83~3.02 | 0.16* |
| C-erbB-2 overexpression (n=302) | | | | | | | |
| Negative | 100 | 46.1 | 50 | 58.8 | 0.59 | 0.36~0.99 | 0.047 |
| Positive | 117 | 53.9 | 35 | 41.2 | 0.39 | 0.19~0.79 | 0.008* |

*After adjusting for the effect of age and screening mammography using multiple logistic regression; [†] Odd ratio; [‡] confidence interval.

Table 3. Association between HRT type, HRT duration and primary tumor size in HRT user

| HRT use | Primary tumor size | | | | p-value |
|-----------------------------|--------------------|------|----------------|------|---------|
| | ≤2 cm or in situ | | > 2 cm | | |
| | No. of patient | % | No. of patient | % | |
| HRT type (n=63) | | | | | |
| Estrogen | 14 | 66.7 | 7 | 33.3 | 0.77 |
| Estrogen +Progesterone | 30 | 71.4 | 12 | 28.6 | |
| HRT duration, months (n=98) | | | | | |
| < 36 | 29 | 70.7 | 12 | 29.3 | 0.95 |
| 36~95 | 37 | 72.5 | 14 | 27.5 | |
| ≥96 | 4 | 66.7 | 2 | 33.3 | |

Table 4. Association between HRT type, HRT duration and lymph node in HRT user

| HRT use | Lymph node | | p-value |
|-----------------------------|--------------------|--------------------|---------|
| | Negative | Positive | |
| | No. of patient (%) | No. of patient (%) | |
| HRT type (n=63) | | | |
| Estrogen | 16 (76.2) | 5 (23.8) | |
| Estrogen + progesterone | 35 (83.3) | 7 (16.7) | 0.51 |
| HRT duration, months (n=98) | | | |
| <36 | 33 (80.5) | 8 (19.5) | |
| 36~95 | 41 (80.4) | 10 (19.6) | |
| ≥96 | 5 (83.3) | 1 (16.7) | 0.98 |

기검진 수진여부가 미치는 영향을 조절한 후에도 HRT 사용유무와 종양의 크기, 액와림프절 전이유무, c-erbB-2 발현율은 동일한 연관성을 보였다(Table 2).

3) HRT 유형 및 기간에 따른 종양의 크기, 액와림프절 전이의 관련성

HRT 유형에 따라 종양의 크기 2 cm 이하인 경우와

2cm 초과인 경우를 비교시 에스트로젠과 프로게스테론 병합요법을 시행한 경우가 에스트로젠 단독요법을 시행한 경우보다 2 cm 이하의 종양이 많았으나 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다.

HRT 사용기간에 따라 3년 미만, 3년 이상에서 8년 미만, 8년 이상으로 구분하여 종양의 크기를 비교할 때 HRT 기간간의 차이는 보이지 않았다(Table 3).

HRT 유형, HRT 기간과 액와림프절 전이유무를 비교시

종양의 크기비교와 같이 각 군간의 차이는 없었다(Table 4).

4) 5년 생존율과 무전이 5년 생존율

HRT 사용 유무에 따른 생존율을 비교시 HRT 사용자에게서 추적관찰기간은 평균 33.9개월, 중앙값은 32개월이었다. 이들의 5년 생존율은 97.4%였으며, 총 102명 중 사망한 예는 2예였다. HRT 비사용자에서 평균 추적관찰기간은 32개월, 관찰기간의 중앙값은 29개월이었으며, 5년 생

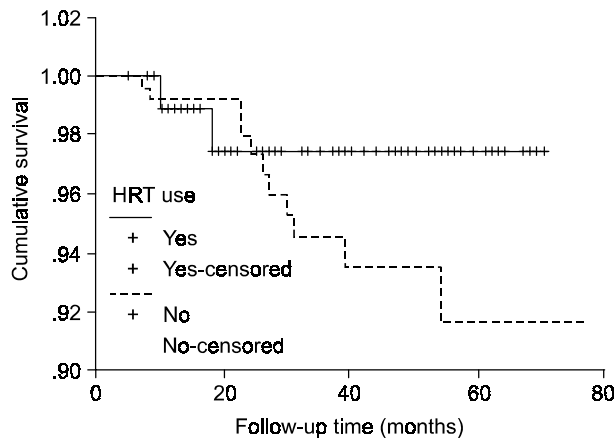


Fig. 1. Overall survival time in relation to hormone replacement therapy (HRT) use in breast cancer patients diagnosed at postmenopause (log-rank $p=0.3$, Kaplan-Meier).

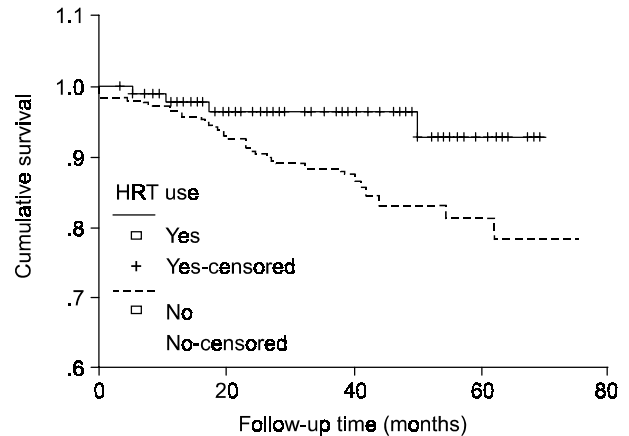


Fig. 2. Metastasis free survival time in relation to hormone replacement therapy (HRT) use in breast cancer patients diagnosed at postmenopause (log-rank $p=0.028$, Kaplan-Meier).

Table 5. Overall survival by Cox regression model for 370 breast cancers

| Variable | B | s.e | Wald | p-value | OR | (95% CI) |
|----------------------------|-------|------|-------|---------|------|---------------|
| HRT | 0.42 | 0.95 | 0.002 | 0.96 | 1.04 | (0.16 ~ 6.65) |
| T-stage (Low/High)* | -0.82 | 0.61 | 1.8 | 0.17 | 0.44 | (0.13 ~ 1.45) |
| N-stage (-/+) | -2.18 | 0.78 | 7.71 | 0.005 | 0.11 | (0.02 ~ 0.52) |
| Age | -0.04 | 0.05 | 0.79 | 0.37 | 0.95 | (0.87 ~ 1.06) |
| Screening MMG [†] | 0.55 | 0.94 | 0.34 | 0.55 | 1.73 | (0.27 ~ 10.9) |

*low: tumor ≤ 2 cm, high: tumor > 2 cm; [†] MMG = mammography.

Table 6. Metastasis free survival by Cox regression model for 370 breast cancers

| Variable | B | s.e | Wald | p-value | OR | (95% CI) |
|----------------------------|--------|-------|-------|---------|------|---------------|
| HRT | -0.46 | 0.65 | 0.48 | 0.48 | 0.63 | (0.17 ~ 2.28) |
| T-stage (Low/High)* | -0.59 | 0.38 | 2.41 | 0.12 | 0.55 | (0.26 ~ 1.16) |
| N-stage (-/+) | -2.19 | 0.5 | 19.35 | 0.00 | 0.11 | (0.42 ~ 0.29) |
| Age | 0.014 | 0.027 | 0.25 | 0.61 | 1.01 | (0.96 ~ 1.07) |
| Screening MMG [†] | -0.064 | 0.55 | 0.013 | 0.91 | 0.93 | (0.31 ~ 2.76) |

*low: tumor ≤ 2 cm, high: tumor > 2 cm; [†] MMG = mammography.

존율은 91.6%였다. HRT 사용유무에 따른 단변량 분석시 HRT 사용자가 생존율이 더 높으나 통계적으로 유의하지는 않았다($P=0.3$)(Fig. 1).

그러나, 무전이 5년 생존율을 두 군간 비교해 보았을 때, HRT사용자는 무전이 5년 생존율이 92.9%, HRT 비사용자는 81.4%였다. HRT 사용자가 비사용자보다 무전이 5년 생존율이 높았으며, 이는 통계학적으로도 유의하였다($P=0.028$)(Fig. 2).

폐경기 유방암 환자의 5년 생존율을 진단시 나이, 유방촬영술 정기검진 수진여부, 종양의 크기, 액와림프절 전이, HRT 사용 유무에 따른 다변량 분석시 액와림프절 전이 유무만이 생존율에 영향을 미치고 나머지 인자는 생존율에 영향을 미치지 않았다. 무전이 5년 생존율도 액와림프절 전이만이 관련이 있었으며, HRT 사용 유무는 관련이 없었다(Table 5, 6).

고 찰

우리 나라 여성의 평균 수명은 2000년 보건복지부 통계에 의하면 79세이며, 대한가정의학회 동년 보고가 평균 폐경 연령이 51세인 점을 감안하면 폐경 후에도 거의 30년 정도 생존하게 된다. 이처럼 평균수명의 연장으로 노후의 삶의 질을 중요시하게 되고 건강에 대한 많은 관심을 갖게 된 것이 사실이다. 이에 따른 호르몬 대체요법이 폐경기 여성의 폐경기 증상 완화와 폐경의 장기 후유증인 심혈관계 질환과 골다공증의 예방 등 이차적인 건강증진 효과를 위해 널리 이용되고 있다. 그러나, 여성호르몬의 장기복용은 유방암의 발생률을 증가시킨다는 보고(1,2)와 함께 한편으로는 여성호르몬의 사용자에서 발생한 유방암은 유방암으로 인한 사망률이 변화가 없거나 오히려 감소시킨다는 보고도 있다.(3-7)

여성호르몬 사용자에서 발생한 유방암이 다른 폐경기 여성의 유방암에서 보다 좋은 생존율을 보이는 것에 대해서는 건강한 사람의 에스트로젠 호르몬 복용 효과,(1) 선택 오류,(4) 감시 오류,(11) 유방암 자체에 대한 HRT의 생화학적 효과 등으로 설명되고 있다.(10,12-16) 선택오류는 유방암의 가족력이 있는 경우와 같이 유방암에 대한 위험도가 높은 사람은 에스트로젠의 복용을 제한하기 때문에 발생할 수 있으며, HRT를 하는 사람은 유방암에 대한 보다 주의깊은 관찰을 하게 됨으로써 감시 오류가 발생할 수도 있다. 단순히 감시 오류로 설명되지 않는 부분도 있는데, Gapstur 등(17)은 HRT시 발생한 유방암은 HRT를 시행하지 않은 폐경기 여성의 유방암에서보다 유두상암, 낭종내 유두상암, 점액성 유방암, 수질암 등 예후가 좋은 조직소견을 갖는 경우가 많은 것으로 보고하면서, HRT시 발생한 유방암에서 예후가 더 좋은 이유는 이러한 좋은 조직소견을 갖는 유방암이 많기 때문이라 추측하였다. 그

리고 이런 예후가 좋은 조직소견을 갖는 종양은 유방암 중 가장 흔한 침윤성 유관암이나 침윤성 엽상암의 전구암 병변이 아니므로 의학적으로 감시를 자주 시행한다고 해서 예후가 좋은 조직소견을 갖는 종양의 발생률이 높아지는 것은 아니라고 주장하였다. 유방암 자체에 대한 HRT의 생화학적 효과에 대해서는 HRT 시행 중 발생한 유방암은 분화도가 좋은 종양이며, 낮은 유사분열수를 보이고, S상 분획이 적은 것으로 설명되어지고 있다.

본 연구에서 HRT 시행 중 발생한 유방암은 다른 폐경기 유방암보다 종양의 크기가 작고, 액와림프절 전이가 적으며, c-erbB-2 발현도가 낮은 것으로 나타났다. 이는 HRT 시행 중 발생한 유방암이 생화학적으로 덜 침습적이라는 다른 보고들(10,12-16)과 동일한 결과로 보인다. 그러나, HRT가 종양생성의 초기에 작용하여 종양의 특징을 변화시키는지, 이미 생성된 종양의 성장이나 파급을 조절하게 되는지는 명확하지 않다. Holli 등(16)은 HRT 사용자에서 발생한 종양은 크기가 작고, 낮은 종양 성장률을 보이는 것을 보아 아마도 이미 생성된 종양의 성장이나 파급의 조절과 관련이 있으리라 주장하고 있다. 조직병리학적 분화도를 비교해 보면, 다른 보고에서는 HRT 사용자에서 발생한 유방암은 분화도가 좋은 것으로 보고하고 있으나,(14,18) 본 연구에서 종양의 핵분화도는 HRT 사용 유무와 무관한 결과를 보인다. 이는 HRT 시행 중 발생한 유방암이 생화학적으로 덜 침습적이라는 결과에 반하는 소견이나, 종양의 성장률 자체를 측정할 다른 보고에서처럼 종양 분화도를 다각도로 측정하지 못하면서 생긴 부족한 점으로 사료된다.

연구 결과 중 가장 흥미로운 것은 에스트로젠 수용체, 프로게스테론 수용체와 HRT 시행 중 생긴 유방암의 연관성이 없다는 것이다. 외부에서 주입된 호르몬은 여러 실험 모델에서 세포의 호르몬 수용체 농도를 저하시킨다고 알려져 왔고, Bonnier 등(18)과 Jones 등(19)은 호르몬 수용체와 HRT 유무는 관련성이 있다는 보고를 하였다. HRT 사용 유무와 호르몬수용체는 관련이 없다는 보고도 있다.(10,12-14,20) HRT와 호르몬 수용체의 관련성이 없는 것에 대해서는 원인이 밝혀져 있지는 않으나, 호르몬 수용체에 대한 검사 중 dextran-coated charcoal 분석법이 사용되었을 때는 이 분석법이 에스트로젠이나 프로게스테론이 결합하지 않는 수용체만을 감지해내면서 호르몬 수용체에 대한 충분한 정량분석이 안되었기 때문으로 생각되었다.(22) 그러나 본 연구에서 사용한 호르몬 수용체에 대한 검사는 면역조직화학적 방법으로, 호르몬이 결합된 수용체와 결합되지 않은 수용체 모두를 측정할 검사 방법이므로 호르몬 수용체와 HRT가 연관성이 없는 것은 최소한 방법론적인 결함에 의한 결과는 아닐 것이다. 사실 이에 대해서는 아직도 논란이 많으며 좀 더 연구가 이루어져야 할 것이다.

1997년 21개 나라에서 51개의 역학적 조사로 52,705여성에 대한 분석 결과에 의하면, (2) 평균 11년 호르몬 사용시 사용기간 1년마다 유방암 발생의 위험도가 2.3% 증가하는 것으로 보고되었다. Schairer 등(21)은 HRT 유형 중 에스트로젠 단독요법보다는 에스트로젠과 프로게스테론 병합요법을 사용시 유방암의 위험도를 증가시킨다고 보고하였다. 본 연구에서는 호르몬 요법의 유형이나 사용기간에 따라 유방암 자체의 특징이 차이가 나는지를 알기 위해 종양의 크기와 액와림프절 전이 유무를 비교해 보았으나 통계학적으로 차이가 없었다. 그러나 본 연구는 각 군에 해당되는 표본수가 적어 적절히 통계분석이 될 수 없었으므로 아마도 충분한 표본수가 얻어지면 호르몬 사용시 생긴 유방암과 호르몬 대체요법 유형 및 기간과의 관계를 좀 더 명확하게 규명할 수 있으리라 생각한다.

본 연구에서 호르몬 사용자와 비사용자의 생존율을 비교한 결과 전체 생존율은 차이가 없으나 무전이 생존율은 호르몬 사용자에서 유의하게 높았다. 다른 보고(6,7)에 의하면 호르몬 사용자에서 발생한 유방암이 그렇지 않은 유방암에서보다 낮은 사망률을 보고하고 있으며, 특히 HRT 사용자에서 호르몬 수용체 양성시 더욱 생존율이 좋은 것으로 보고하고 있다.(23) 본 연구는 HRT 사용 유무와 호르몬 수용체 양성과 관련된 생존율은 구할 수 없었으나, 무전이 생존율에 대한 단변량 분석시 HRT 사용자에서 비사용자에 비해 좋은 생존율을 보이는 것으로 보아 추적 관찰기간이 길어진다면 HRT 사용군에서 더 좋은 전체 생존율을 보일 것으로 생각되어진다. 아쉬운 점은 진단시 나이, 유방촬영술 정기검진 수진여부, 종양의 크기, 액와림프절 전이를 고려하여 HRT 유무에 따른 생존율에 대한 다변량 분석시 전체 생존율, 무전이 생존율 모두 차이가 없다는 것이다. 이에 대해서는 많은 연구가 필요할 것이다.

결 론

호르몬 대체요법 중 발생한 유방암은 다른 폐경기 유방암에 비해 덜 침습적이었으나, 에스트로젠 수용체나 프로게스테론 수용체에 대해서는 호르몬 대체요법 시행여부가 영향을 미치지 않았다. 호르몬 대체요법 중 발생한 유방암의 특성은 HRT 유형이나 기간과는 무관하였다. HRT 사용자와 다른 폐경기 유방암 환자를 비교시 전체 생존율은 차이가 없으나, 무전이 생존율은 좋은 것으로 나타났다. HRT 시행 중 발생한 유방암은 종양관련인자와의 관계 및 무전이 생존율을 볼 때 임상경과가 양호할 것으로 예측되고, 추적관찰기간이 길어지면 호르몬 대체요법을 시행하지 않은 유방암에서보다 낮은 사망률을 보일 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Colditz G, Hankinson S, Hunter D, Willett W, Manson J, Stampfer M, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
- 2) Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Collaborative analysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
- 3) Yuen J, Persson I, Begkvist L, Hoover R, Schairer C, Adami HO. Hormone replacement therapy and breast cancer mortality in Swedish women: results after adjustment for "healthy drug-user" effect. *Cancer Causes Control* 1993;4:369-74.
- 4) Hunt K, Vessey M, McPherson K. Mortality in a cohort of long-term users of hormone replacement therapy: An updated analysis. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:1080-6.
- 5) Henderson B, Paganini-Hill A, Ross R. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-8.
- 6) Willis D, Calle E, Miracle-McMahill H, Heath C. Estrogen replacement therapy and risk of fatal breast cancer in a prospective cohort of postmenopausal women in the United States. *Cancer Causes Control* 1996;7:449-57.
- 7) Grodstein F, Stampfer M, Colditz G, Willett W, Manson J, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75.
- 8) Bergqvist L, Adami HO, Persson I, Bergstrom R, Krusemo U. Prognosis after breast cancer diagnosis in women exposed to estrogen and estrogen-progesterone replacement therapy. *Am J Epidemiol* 1989;130:221-8.
- 9) Brinton L, Hoover R, Fraumeni J. Menopausal oestrogens and breast cancer risk: An expanded case-control study. *Br J Cancer* 1986;54:825-32.
- 10) Magnusson C, Holmberg L, Norden T, Lindgren A, Persson I. Prognostic characteristics in breast cancers after hormone replacement therapy. *Breast Cancer Res Treat* 1996;38:325-34.
- 11) Schairer R, Byrne C, Keyl P, Brinton L, Sturgeon S, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin therapy and risk of breast cancer (United states). *Cancer Causes Control* 1994;5:491-500.
- 12) Squitieri R, Tartert P, Ahmed S, Brower S, Theise N. Carcinoma of the breast in postmenopausal hormone user and nonuser control groups. *J Am Coll Surg* 1994;178:167-70.
- 13) Bonnier P, Romain S, Giacalone P, Laffargue F, Martin P, Pianna L. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1995;85:11-7.
- 14) Harding C, Knox W, Faragher E, Baidam A, Bundred N. Hormone replacement therapy and tumour grade in breast cancer: Prospective study in screening unit. *BMJ* 1996;312:1646-7.

- 15) Salmon R, Remvikos Y, Ansquer Y, Asselain B. HRT and breast cancer. *Lancet* 1995;346:1702-3.
- 16) Holli K, Isola J, Cuzick J. Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. *J Clin Oncol* 1998;16:3115-20.
- 17) Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology. Result of the Iowa women's health study. *JAMA* 1999;281:2091-7.
- 18) Bonnier P, Bessenay F, Sasco AJ, Beedassy B, Lejeune C, Romain S, et al. Impact of menopausal hormone-replacement therapy on clinical and laboratory characteristics of breast cancer. *Int J Cancer* 1998;79:278-82.
- 19) Jones C, Ingram D, Mattes E, Hahnel R. The effect of hormone replacement therapy on prognostic indices in women with breast cancer. *Med J Australia* 1994;161:106-10.
- 20) Cobleigh MA, Norlock FE, Oleske DM, Starr A. Hormone replacement therapy and high S phase in breast cancer. *JAMA* 1999;281:1528-30.
- 21) Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturteon S, Brinton L, Hoover R. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000;283:485-91.
- 22) Jacobs HS. Hormone replacement therapy and breast cancer. *Endocrine-related Cancer* 2000;7:53-61.
- 23) Jernstrom H, Frenander J, Ferno M, Olsson H. *Br J Cancer* 1999;80:1453-8.