

ORIGINAL ARTICLE

항암화학요법 후 무월경이 발생한 젊은 여성 (<45)에서 아로마타제 억제제 사용 시 난소 기능의 회복

이재환 · 신동선 · 김현아 · 김양희¹ · 백남선 · 문난모 · 노우철한국원자력의학원 원자력병원 외과, ¹강원대학교 의과대학 외과학교실

Recovery of Ovarian Function with Aromatase Inhibitors: In Young Breast Cancer Patients (<45) with Chemotherapy-induced Amenorrhea

Jea-Hwan Lee, Dong-Sun Shin, Hyun-Ah Kim, Yang-Hee Kim¹, Nam-Sun Paik, Nan-Mo Moon, Woo-Chul NohDepartment of Surgery, Korea Institute of Radiological & Medical Science, Korea Cancer Center Hospital, Seoul; ¹Department of Surgery, Kang-Won National University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Purpose: The role and safety of aromatase inhibitors (AIs) in young breast cancer patients with chemotherapy-induced amenorrhea (CIA) has not been established. The goal of this study was to investigate the safety and efficacy of AIs in young breast cancer patients with CIA.

Methods: From December 2000 to December 2006, 58 patients with hormone receptor positive breast cancer under the age of 45 were treated with AIs as adjuvant therapy. All patients had amenorrhea for more than three consecutive months at the time of treatment. We evaluated the rates of recovery of ovarian function during the treatment, and analyzed the association of the recovery of ovarian function with age, body mass index (BMI), chemotherapy regimen, radiation therapy, and the use of tamoxifen.

Results: Recovery of ovarian function was observed in 16 patients (27.6%). The univariate analysis showed that ovarian function was more frequently recovered in patients

younger than 40 yr of age, treated with chemotherapy regimens other than Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil (CMF), without a history of tamoxifen therapy, and with a higher BMI. The multivariate analysis confirmed that the type of chemotherapy ($p=0.034$) and the history of tamoxifen therapy ($p=0.043$) were independent factors significantly associated with the restoration of ovarian function.

Conclusion: The results of this study suggest that AIs should be considered, with caution in young women with CIA; these agents may promote the unwanted recovery of ovarian function. Especially, in those patients who were not treated with CMF chemotherapy or tamoxifen, where the rates of recovery of ovarian function were higher.

Key Words : Breast cancer, Aromatase inhibitor, Chemotherapy-induced amenorrhea, Ovarian function suppression

중심단어 : 유방암, 아로마타제 억제제, 항암화학요법 후 무월경, 난소 기능 억제

서 론

우리나라 여성에서 유방암은 생활양식의 변화 및 조기 진단으로 급속히 증가하고 있다. 그러나 폐경 후 환자가 대부분을 차지하는 서구와는 달리 전체 유방암 환자 중 폐경기 이전의 환자의

비율이 약 60%를 차지하고 있으며, 이 비율은 유방암 환자의 전체 숫자의 증가에도 변함없이 유지되고 있다.(1)

불행히도 우리나라에서 많은 비율을 차지하는 폐경 전 유방암 환자는 객관적인 예후 지표나 치료에 대한 반응에서 폐경 후 환자에 비하여 나쁜 결과를 보인다.(2-4) 따라서 폐경 전에 발생한 유방암환자의 생존율을 향상시킬 수 있는 치료법의 확립이 시급하다.

최근 아로마타제 억제제가 호르몬 수용체 양성 종양을 가진 유방암 환자에서 타목시펜보다 우월하게 유방암의 재발을 감소시킨다는 연구 결과들이 보고되고 있지만,(5-11) 난소 기능이 유지되

책임저자 : 노우철

139-706 서울시 노원구 공릉2동 215-4, 한국원자력의학원 원자력병원 외과
Tel: 02-970-1221, Fax: 02-978-2005

E-mail : nohwoo@kcch.re.kr

접수일 : 2008년 6월 17일 게재승인일 : 2008년 8월 28일

고 있는 여성에게 아로마타제 억제제의 사용은 오히려 난소 기능을 활성화시키며 다낭성 난소질환을 발생시킬 수 있기 때문에 금기 시되고 있다.(12,13) 그러나 항암화학요법에 의하여 조기폐경이 된 환자들에 있어서의 아로마타제 억제제의 사용이 폐경 후 여성에서와 같이 유방암의 재발을 억제하는 효과를 나타낼 수 있는가에 대하여서는 아직 명확한 해답이 알려지지 않았으며, 이러한 환자에서 아로마타제 억제제의 사용이 항암화학요법에 의하여 기능이 억제된 난소에 어떠한 영향을 나타낼 것인가도 확실한 답이 제시되지 않고 있다. 최근 항암화학요법 후 발생한 무월경 환자에게 아로마타제 억제제를 투여했을 경우 난소의 기능 회복이 촉진될 수 있다는 보고가 있어,(14) 항암화학요법에 의해 무월경이 유도된 폐경 전 유방암 환자를 대상으로 아로마타제 억제제를 사용하였을 때 난소 기능의 변화와 그 위험요소에 대하여 연구해보고자 하였다.

방 법

2000년 12월부터 2006년 12월까지 본원에서 아로마타제 억

Table 1. Clinicopathologic characteristics of patients (N=58)

Characteristics	No. of patients (%)
Age at diagnosis (yr)	
≤40	21 (36.2)
>40	37 (63.8)
Stage	
I	13 (22.4)
II	28 (48.3)
III	16 (27.6)
IV	1 (1.7)
HER-2	
Negative (immunohistochemistry 0 or 1+)	18 (31.0)
Positive (immunohistochemistry 2+ or 3+)	32 (55.2)
Unknown	8 (13.8)
Chemotherapy regimen (cause of amenorrhea)	
CMF	44 (75.9)
Anthracyclin-based	14 (24.1)
Radiation therapy	
Yes	19 (32.8)
No	39 (67.2)
Tamoxifen therapy history	
Yes	46 (79.3)
No	12 (20.7)
BMI	
<23	26 (44.8)
≥23	25 (43.1)
Unknown	7 (12.1)

CMF=Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil; BMI=body mass index.

제제로 치료받았던 45세 이하의 호르몬 수용체 양성 유방암 환자 58명을 대상으로 하였다. 모든 환자는 항암화학요법 전 규칙적인 월경을 하고 있었으나, 항암화학요법 후에는 연속 3개월 이상의 무월경이 지속된 상태였다.

근치적 수술 후 아로마타제 억제제를 사용한 경우를 보조요법으로, 수술 여부와 관계없이 원격 전이가 있는 환자에서 사용한 경우를 고식적 요법으로 정의하였다.

양측 난소절제술 등의 원인으로 조기 폐경 상태인 환자, 자궁절제술을 받은 환자, 수술 후 보조치료요법으로 화학적 난소기능 억제제를 시행한 환자는 연구 대상에서 제외하였다.

환자의 연령, 종양의 임상병리학적 특성, 항암화학요법의 종류, 방사선 치료의 유무, 환자의 신체비만지수(body mass index, BMI)에 대한 정보는 의무기록을 조사하였다.

추적 관찰은 6개월 간격으로 시행하였으며 평균 추적 관찰 기간은 15.2개월이었다. 항암화학요법 및 선행 호르몬 치료 전후의 생리상태와 그 후 무월경의 지속 및 회복을 외래에서 면담과 설문 통하여 확인하였다. 환자가 불규칙한 질출혈을 호소한 경우는 혈청 난포자극호르몬(follicular stimulating hormone, FSH)을 측정하였다. 난소 기능의 회복은 규칙적인 생리의 시작이나 혈청 난포자극호르몬 ≤30 mIU/mL로 규정하였다.

아로마타제 억제제 사용과 월경의 회복 및 임상병리학적 특성과의 관계는 Kaplan-Meier method와 Cox proportional hazard model을 사용하여 분석하였으며, $p<0.05$ 일 경우 통계학적으로 의미가 있다고 판정하였다.

결 과

총 58명의 환자가 포함되었다. 44명(75.9%)은 보조적 요법으

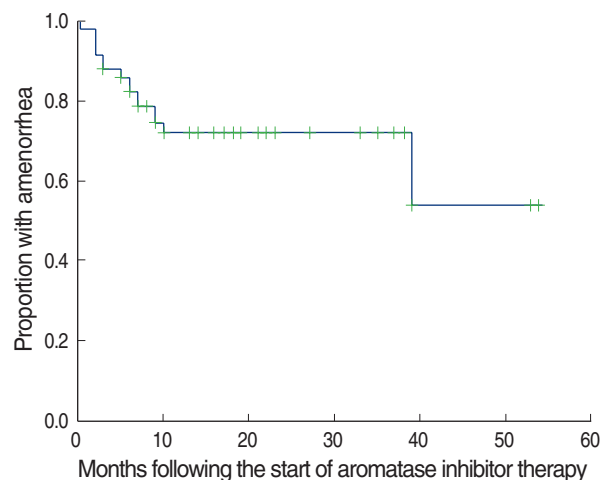


Fig 1. Proportion of amenorrhea after aromatase inhibitor therapy.

로, 14명(24.1%)은 고식적 요법으로 아로마타제 억제제를 사용하였다. 평균 나이는 40.1세(범위: 29-45세)였다(Table 1). 평균 추적 관찰기간은 15.2개월이었다.

아로마타제 억제제 치료를 시작한 후 난소기능이 회복된 경우는 16명(27.6%)이었다. 이 중 13명은 월경이 다시 시작되었으며, 3명에서는 생화학적 표식자(혈청 난포자극 호르몬)에서 난소 기능이 회복된 소견을 보였다. 아로마타제 억제제 치료를 시작한 후 6, 12, 24개월에서 무월경인 환자의 비율은 각 86.1%, 72.0%, 72.0%였다(Fig 1).

환자 연령의 정중값은 40세였으며, 이를 기준으로 난소 기능의 회복률을 분석하였다. 40세 이하의 환자에서 41세 이상의 환자에 비하여 난소 기능이 회복이 더 많이 관찰되었다($p=0.032$) (Fig 2).

무월경을 유도한 항암화학요법의 종류에 따라서는 anthracy-

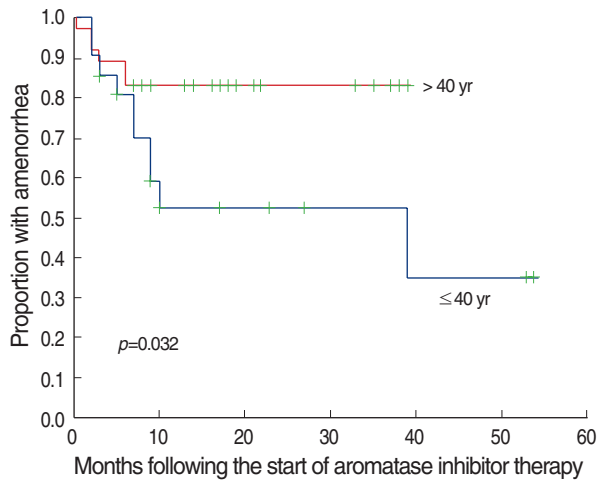


Fig 2. Recovery of ovarian function after aromatase inhibitor therapy according to the age of patients.

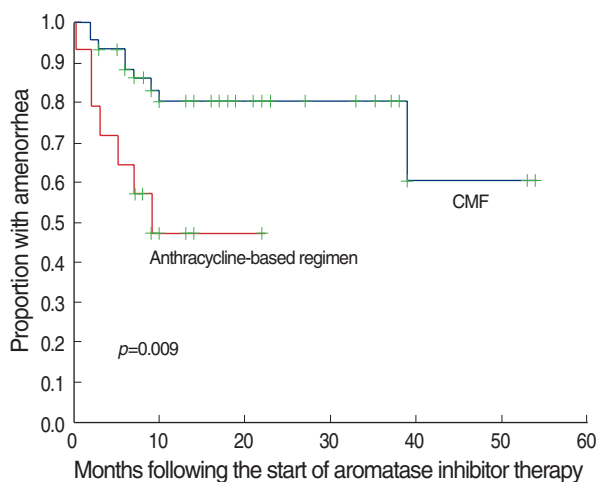


Fig 3. Recovery of ovarian function after aromatase inhibitor therapy according to the type of chemotherapy regimen.

clin을 포함한 항암화학요법을 시행받은 환자에서 Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil (CMF) 요법을 시행받은 환자에서보다 난소 기능의 회복률이 높았다($p=0.009$) (Fig 3). 또한, 아로마타제 억제제를 사용하기 전에 타목시펜을 복용한 과거력이 없었던 환자에서 유의하게 난소기능의 회복률이 높았다($p=0.004$) (Fig 4). 유방 혹은 액와부에 시행된 방사선치료는 난소 기능의 회복과 연관성이 없었으며, 환자의 신체비만지수가 23 이상일 경우에 난소 기능의 회복이 더 많았다($p=0.032$) (Fig 5). 아로마타제 억제제를 보조요법으로 사용한 군과 고식적 요법으로 사용한 군 사이에는 난소 기능 회복의 차이가 없었다($p=0.775$).

다변량 분석에서는 항암화학요법으로 anthracycline을 포함한 항암화학요법을 사용한 환자이거나 아로마타제 억제제 사용

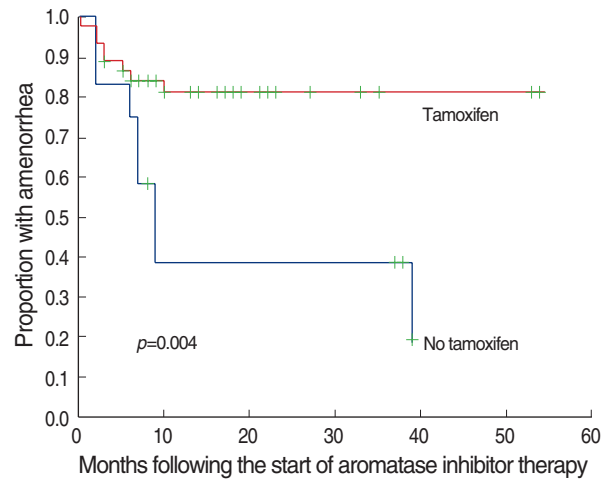


Fig 4. Recovery of ovarian function after aromatase inhibitor therapy according to the history of tamoxifen therapy.

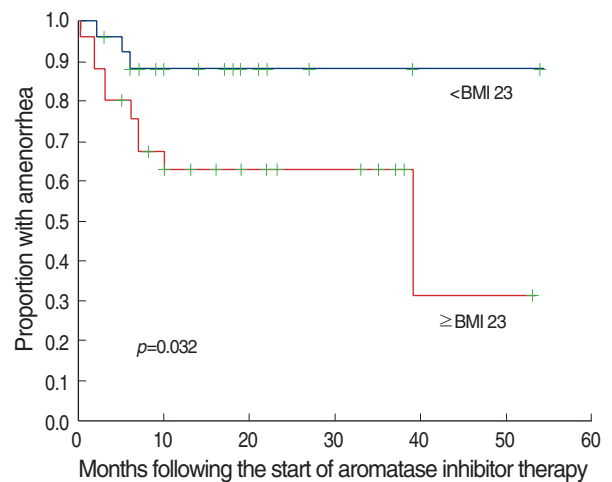


Fig 5. Recovery of ovarian function after aromatase inhibitor therapy according to the body mass index (BMI).

Table 2. Risk factors of recovery from amenorrhea

Risk factors	No. of recovery from amenorrhea (%)	Mean interval to recovery from amenorrhea (\pm SE, months)	p-value	
			Univariate	Multivariate
Age at diagnosis (yr)				
≤40	10 (47.6)	28.7 \pm 5.4	0.032	NS
>40	6 (16.2)	33.1 \pm 2.2		
Chemotherapy regimens				
CMF	9 (20.5)	41.31 \pm 3.9	0.009	0.034
Anthracycline-based	7 (50.0)	12.7 \pm 2.5		
Tamoxifen therapy history				
Yes	8 (17.4)	44.7 \pm 3.0	0.004	0.043
No	8 (66.7)	18.9 \pm 5.2		
Radiotherapy				
Yes	5 (26.3)	40.2 \pm 5.3	0.982	
No	11 (28.2)	36.4 \pm 4.3		
BMI*				
<23	3 (11.5)	47.9 \pm 3.3	0.032	NS
≥23	10 (40.0)	30.6 \pm 5.1		
Purpose of aromatase inhibitor treatment				
Adjuvant	11 (25.0)	40.9 \pm 3.4	0.775	
Palliative	5 (35.7)	34.4 \pm 6.4		

CMF=Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-Fluorouracil; NS=no significance; BMI=body mass index.

*Three patient's data was missed.

전에 타목시펜을 사용하였던 과거력이 없는 환자에서 난소기능의 회복률이 높은 것으로 나타났다(Table 2).

고 찰

본 연구에서 항암화학요법에 의하여 난소 기능이 억제된 유방암 환자에서 아로마타제 억제제 사용 후에 난소 기능이 회복된 환자는 27.6%였으며, 이는 Smith 등(14)이 보고한 27%와 유사한 결과이다. 이러한 난소 기능의 회복이 자연적인 경과인지, 아니면 아로마타제 억제제를 사용함으로써 유도되었는지에 대하여는 논란의 여지가 있다. 그러나 항암화학요법 후 발생한 무월경이 항암화학요법이 끝난 후 3년째에도 지속적으로 회복됨을 고려하면, 본 연구 중 난소 기능이 회복된 환자의 대부분에서 아로마타제 억제제를 사용하기 시작한 후 1년 이내에 난소 기능이 회복된 것은 아로마타제 억제제에 의한 뇌하수체-성선 축의 활성화에 의한 것으로 추정할 수 있을 것이다.(15)

아로마타제 억제제 사용 후 난소 기능 회복의 위험 요소로는 무월경을 일으킨 항암제의 종류와 아로마타제 억제제를 사용하기 전에 타목시펜의 복용 유무가 독립적으로 중요한 역할을 하는 것으로 관찰되었다.

Anthracycline을 포함하는 항암화학요법이 CMF 요법에 비하여 난소 기능의 회복이 용이하다는 것은 많은 연구에서 보고되었으며, 본 연구 결과 이러한 경향은 아로마타제 억제제에 의하여 더 촉진될 가능성이 있다고 사료된다.(15)

타목시펜이 폐경 전 여성에서 무월경을 일으키는 현상은 몇몇 연구자에 의하여 보고된 바 있다.(15,16) 본 연구에서 타목시펜 사용의 과거력이 아로마타제 억제제에 의한 난소 기능의 회복을 저하시킨 것은 아마도 이러한 타목시펜의 약리작용에 의한 결과일 것이다.

비록 다변량 분석에서는 아로마타제 억제제에 의한 난소 기능 회복의 위험요소로 나타나지 않았지만, 환자의 연령과 신체비만 지수가 단변량 분석에서 난소 기능의 회복과 유의하게 연관이 있었던 것은 환자의 치료방침의 결정에 있어서 고려해볼 만한 요소로 사료된다.

항암화학요법에 의한 무월경과 아로마타제 억제제, 신체비만 지수의 연관성에 대하여는 잘 연구되어 있지 않다. 그러나 비만 여성이 불임이 되거나 다낭성난소증을 일으키는 경우가 많은 것을 미루어 생각해보면 신체비만지수와 호르몬 균형 간에 영향이 있을 것으로 추정된다.(21) 신체비만지수와 성 호르몬 균형 간의 관계는 비만 환자에서 혈중 에스트로겐 농도 증가와 혈청난포자극호르몬 농도 감소가 발견됨을 통해서도 알 수 있으며, 이러한 환자에서 아로마타제 억제제를 투여하여 혈청난포자극호르몬과 황체형성호르몬의 증가를 유도할 수 있다는 보고 및 비만 여성에게서 항암화학요법에 의해서 유도되는 무월경의 빈도가 정상 체중을 가진 여성에 비하여 낮다는 보고 등을 종합하여 볼 때, 아로마타제 억제제가 비만 여성에서 뇌하수체-성선 축을 자극하여 난소 기능을 더 잘 회복시킨다고 추정된다.(22,23)

대부분의 연구에서 환자의 연령이 높을수록 항암화학요법에 의해 발생한 무월경에서 회복되기 어려운 것으로 보고하고 있으며,(17-20) 본 연구에서 역시 아로마타제 억제제 사용 후 40세 이하의 환자에서 41세 이상의 환자에 비하여 난소 기능의 회복이 더 잘 나타났다.

이와 같은 위험 요소들을 고려하여 볼 때 항암화학요법을 시행 받은 후 폐경에 이른 젊은 유방암 환자에 아로마타제 억제제를 사용 시에는 난소 회복의 가능성을 반드시 생각하여야 하며, 혈청난포자극호르몬, 황체형성호르몬, 에스트라디올(estradiol)과 같은 생화학적 지표의 지속적인 추적과 질출혈이나 열감의 소실과 같은 난소 기능 회복의 징조에 대하여 계속적인 주의가 필요할 것이다. Smith 등(14)은 아로마타제 억제제를 사용할 때에 주의할 몇 가지 기준을 제시하였는데, 40세 미만의 환자나, 40세 이상의 환자이면서 에스트로겐의 지속적인 추적관찰이 용이하지 않은 경우에서 아로마타제를 사용해야 한다면 난소 기능억제를 동시에 시

행하는 방법을 추천하였다. 40세 이상의 환자에서 에스트로겐과 성선자극호르몬을 적절한 방법으로 지속적으로 관찰하는 것이 가능하고 그 결과에서 폐경으로 확인된다면 아로마타제를 단독으로 사용할 수 있을 것으로 추천하였다. 이와 같은 기준과 더불어 본 연구 결과에서는 특히 anthracyclin을 포함하는 항암화학요법을 받은 후 무월경이 발생한 환자나 아로마타제 억제제의 사용 전 타목시펜을 사용한 병력이 없었던 경우는 난소 기능의 회복이 더 잘 나타날 수 있으므로 특히 주의를 요해야 할 것으로 생각된다. 이론적으로는 이러한 환자에서 황체형성호르몬 분비호르몬 유사체 (luteinizing hormone releasing hormone analogue, LHRH analogue)를 사용할 수 있겠으나, 이에 대한 전향적 무작위 임상 결과는 아직 보고되고 있지 않다. 따라서 현재로서는 이러한 환자에서 난소 기능의 회복이 나타났을 때는 타목시펜을 기본으로 하는 호르몬요법을 권장하며, The Suppression of Ovarian Function Trial (SOFT) 혹은 the Tamoxifen and Exemestane Trial (TEXT)의 결과가 발표되면 황체형성호르몬 분비호르몬 유사체와 아로마타제 억제제 혹은 타목시펜의 병합 사용에 대한 해답을 얻을 수 있을 것으로 기대된다.

결 론

항암화학요법에 의해 무월경이 유도된 폐경 전 유방암 환자에서 아로마타제 억제제를 사용하였을 때 27.6%의 환자에서 난소 기능의 회복되었다. CMF 이외의 항암화학요법을 사용한 후 무월경이 되었거나 타목시펜을 복용한 과거력이 없는 환자에서는 난소 기능이 더 잘 회복되었다. 따라서 항암화학요법에 의해 무월경이 유도된 폐경 전 유방암 환자에서 아로마타제 억제제를 사용할 때에는 생화학적 지표와 환자의 월경 상태에 대한 세심한 추적 관찰이 필요하며, CMF 이외의 항암화학요법을 시행하였거나 타목시펜을 사용하지 않았던 환자에서는 더욱 주의를 요할 것으로 사료된다.

참고문헌

1. The Korean Breast Cancer Society. Nationwide Korea breast cancer data of 2002. *J Breast Cancer* 2004;7:72-83.
2. Adami HO, Walker B, Holmberg L, Persson I, Stone B. The relation between survival and age at diagnosis in breast cancer. *N Engl J Med* 1986;315:559-63.
3. Chung M, Chang HR, Bland KI, Wanebo HJ. Younger women with breast carcinoma have a poorer prognosis than older women. *Cancer* 1996;77:97-103.
4. Kollias J, Elston CW, Ellis IO, Robertson JF, Blamey RW. Early-onset breast cancer-histopathological and prognostic considerations. *Br J Cancer* 1997;75:1318-23.
5. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, Forbes J, Houghton J, Howell A, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003;98:1802-10.
6. Breast International Group 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747-57.
7. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, Paridaens R, Jassem J, Delozier T, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081-92.
8. Boccardo F, Rubagotti A, Puntoni M, Guglielmini P, Amoroso D, Fini A, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian tamoxifen anastrozole trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5138-47.
9. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, Mittlboeck M, Greil R, Tausch C, et al. Switching of postmenopausal women with endocrine responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial. *Lancet* 2005;366:455-62.
10. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA. 17. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1262-71.
11. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American society of clinical oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619-29.
12. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431-42.
13. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril* 2001;75:305-9.
14. Smith IE, Dowsett M, Yap YS, Walsh G, Lønning PE, Santen RJ, et al. Adjuvant aromatase inhibitors for early breast cancer after chemotherapy-induced amenorrhoea: caution and suggested guidelines. *J*

- Clin Oncol 2006;16:2444-7.
15. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006;24:1045-51.
 16. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau M, Hood N. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999;17:2365-70.
 17. Tham YL, Sexton K, Weiss H, Elledge R, Friedman LC, Kramer R. The rates of chemotherapy-induced amenorrhea in patients treated with adjuvant doxorubicin and cyclophosphamide followed by a taxane. *Am J Clin Oncol* 2007;30:126-32.
 18. Fomier MN, Modi S, Panageas KS, Norton L, Hudis C. Incidence of chemotherapy-induced, long-term amenorrhea in patients with breast carcinoma age 40 years and younger after adjuvant anthracycline and taxane. *Cancer* 2005;104:1575-9.
 19. Petrek JA, Naughton MJ, Case LD, Paskett ED, Naftalis EZ, Singletary SE, et al. Incidence, time course, and determinants of menstrual bleeding after breast cancer treatment: a prospective study. *J Clin Oncol* 2006;24:1045-51.
 20. Vanhuysse M, Fournier C, Bonnetterre J. Chemotherapy-induced amenorrhea: influence on disease-free survival and overall survival in receptor-positive premenopausal early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2005;16:1283-8.
 21. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obesity Reviews* 2007;8:515-23.
 22. Zumoff B, Miller LK, Strain GW. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism* 2003;52:1126-8.
 23. Mehta RR, Beattie CW, Das Gupta TK. Endocrine profile in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 1992;20:125-32.