

호르몬 대체요법과 유방암

성균관의대 삼성서울병원 산부인과

윤 병 구

Hormone Replacement Therapy and Breast Carcinoma

Byung-Koo Yoon, M.D., Ph.D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University
School of Medicine, Seoul, Korea.

I. 서 론

폐경 후 호르몬대치요법(hormone replacement therapy)은 폐경 후 중후군과 비노생식기의 위축에 의한 불편함을 해소시켜 삶의 질을 향상시키고, 골다공증의 예방 및 치료제로서 가장 우수한 효과를 보인다. 또한 여성의 사망 제일 원인인 심혈관질환의 위험을 반감시켜 수명을 연장시킬 것으로 기대된다. 그리고 호르몬대치요법으로 불치병으로 알려진 치매의 위험을 낮추고 발병을 지연시킬 수 있다는 몇몇 임상관찰이 최근 보고되고 있다. 여성 건강에 대한 호르몬대치요법의 중요하고 다양한 장점에도 불구하고 폐경 후 여성에서 호르몬치료는 널리 사용되지 않고 있다(미국: 25%내외, 한국: 10% 미만으로 추정). 더욱이 호르몬치료를 받는 여성중 일년내 반수이상이 치료를 중단하는 실정이다. 암 특히 유방암에 대한 과장된 염려가 중요 원인중의 하나이다.

유방암은 미국의 경우 가장 흔한 여성암으로 연령이 높아질수록 그 위험이 증가하며, 일생

위험이 12.5%이다. 폐경 이후 그 증가 속도가 약간 감소하나 폐경 후 환자가 2/3를 차지한다. 그리고 유방암은 폐암에 이어 두번째로 중요한 암사망 원인이다. 한국의 경우 매년 유방암 발생이 증가하여 최근 통계에 의하면 여성암의 제 3위를 차지한다(표 1). 그러나 미국과 비교하면 전체적인 빈도는 1/6-1/8이며, 특징적으로 50세에 최고에 이른 후 발생율이 감소

Table 1. 한국 여성암 통계

순위	발병률(서울, 93-97 ¹⁾)	사망률(통계청, 1999 ²⁾)
1위	위암 (26.9)	위암 (17.6)
2위	자궁경부암 (22.3)	폐암 (11.3)
3위	유방암 (22.2)	간암 (9.5)
4위	대장-직장암 (15.7)	대장-직장암 (7.2)
5위	간암 (11.4)	자궁경부암 (5.6)
6위	폐암	유방암 (4.8)

인구 10만명당

하여 폐경 전 유방암이 61%로 폐경 후보다 더 많다. 암사망 순위상 유방암은 제 6위를 차지 하며, 미국에 비하여 유방암 사망률은 1/10로 낮다. 따라서 한국의 경우 폐경 후 여성에서 유방암의 중요성은 미국에 비하여 상대적으로 아직은 작다.

유방암은 초기(제 1, 2기)에 발견될 경우 기 타 암에 비하여 예후가 우수하다고 보고되어 있다(10년 생존률: 70-80%). 그리고 초기 환자 에서 유방절제술대신 유방보존술이 많이 사용 되고 있다. 현재 유방암이 치료된 환자는 세계 적으로 수백만명이며 미국의 경우만 2백50만명 이상으로 추정된다. 조기 진단된 유방암이 증 가하며 보조적 항암 화학요법의 사용으로 예후 가 개선되어 그 수는 향후 더 증가할 것으로 예상된다. 그러나 항암 화학요법에 따른 난소 부전증(인공 폐경)이 합병된 젊은 여성 환자도 급증하고 있다. 한국의 경우 폐경 전 발병환자 가 많아 인공 폐경 환자의 비율이 특히 높을 것으로 사료된다.

II. 호르몬대치요법과 전체 암 위험

현재까지 호르몬대치요법과 전체 암 위험에 대한 연구는 많지 않은 상태이다. 1989년 Adami 등³⁾은 호르몬치료가 전체 암 발생을 13% 증가시킨다고 주장하였으나, 최근 보고들^{4,5)}에 의하면 유의한 차이가 없다. 또한 암 사망률의 경우 일부 연구에서는 변화가 없으며 일 부는 유의한 감소를 보고하여⁵⁻⁷⁾, 일관되게 호 르몬대치요법은 전체적인 암 사망률을 증가시 키지 않는다.

III. 호르몬대치요법과 유방암

1. 호르몬대치요법과 유방암 위험

유방은 여성호르몬의 중요한 목표장기이며

생식과 관련된 여러 위험인자는 여성호르몬과 유방암사이에 밀접한 관계가 있을 것으로 암시 하고 있다. 그러나 여성호르몬은 유방암의 initiator(true carcinogen)라기보다는 세포분 열을 촉진하는 promoter로 작용할 것으로 생각 된다.

1) 난포호르몬 단독요법

현재까지 약 50 여종의 관찰연구 결과가 발 표되었지만 확실한 위험성은 증명된 바 없다. 이는 현재 흔히 사용되는 역학분석으로 쉽게 증명가능한 뚜렷한 위험변화가 아님을 역설적 으로 암시하고 있다. 그리고 과거 사용자나 현 재 사용자중 단기간(5년 이내) 호르몬을 투여 받은 경우는 유방암 위험이 증가하지 않는다고 비교적 일관되게 보고하고 있다. 그러나 호르 몬요법을 장기간 시행할 경우 그 위험이 크지 는 않지만 일부에서 증가될 수도 있다고 우려 하고 있다. 그리고 현재 널리 사용되는 난포호 르몬 용량(0.625mg conjugated estrogen, 1.0mg micronized estradiol)을 사용한 호르몬 요법은 과거의 고용량보다 위험이 낮을 것으로 생각된다.

2) 황체호르몬 병합요법

자궁이 있는 경우 난포호르몬 단독요법은 자 궁내막을 지속적으로 자극하여 자궁내막증식증 및 암을 유발할 수 있으므로 황체호르몬이 주 기적 혹은 지속적으로 함께 투여된다.

1995년에 발표된 초기 논문들은 난포호르몬 단독요법과 차이가 없다고 발표했으나 1999년 이후 최근에 발표된 세 논문은 난포호르몬 치 료에 비하여 황체호르몬 병합요법으로 위험이 증가한다고 주장하고 있다(표 2). 그러나 이 논문들은 공통적으로 난포호르몬 단독요법은 위험을 증가시키지 않는다고 보고하였다. 흥미 로운 점은 스웨덴¹⁰⁾과 미국¹¹⁾ 연구에서 호르몬 치료에 의한 위험증가는 비대한 여성에서는 관 찰되지 않았다. 이는 호르몬치료에 따른 위

Table 2. HRT and risk of breast cancer
- E alone vs. E+P -

Author	Study Design	Number of women	RR (95% CI)		Difference (E vs. E+P)
			E alone	E+P	
Newcomb ^{8,*} (1995)	population-based, case-control study	case: 3,130 control: 3,698	0.88 (0.72-1.08)	0.90 (0.66-1.24)	NS
Colditz ^{9,+} (1995)	prospective cohort study	725,550 women-yr (1,935 case)	1.32 (1.14-1.54)	1.41 (1.15-1.74)	NS
Magnusson ^{10,++} (1999)	population-based, case-control study	case: 3,345 control: 3,454	1.03 (0.98-1.08)	1.07 (1.02-1.11)	Significant
Schairer ^{11,+++} (2000)	retrospective cohort study	46,355 for 15yr (2,082 case)	1.2 (1.0-1.4)	1.4 (1.1-1.8)	Significant
Ross ^{12,++++} (2000)	population-based, case-control study	case: 1,897 control: 1,637	1.06 (0.97-1.15)	1.24 (1.07-1.45)	Significant

*RR in recent users; +RR in current users; **RR per yr of use; ***RR in current and recent (< 4yr) users; ****RR for each 5yr of use

협증가가 비만정도에 따른 차이를 반영하는 정도의 미약한 변화일 수 있음을 시사하고 있다. 그리고 testosterone-derived progestin이 더 나쁘고 지속적 복합요법보다 주기적 복합요법이 더 위험을 올릴 것이라는 하위그룹분석이 보고되어 있다. 또한 호르몬치료법에 따른 유방암의 병리학적 연구¹³⁾상, 주종(80-85%)을 이루는 ductal cancer는 호르몬치료로 증가하지 않으며 치료법간 차이가 없다. 그러나 lobular cancer의 경우 난포호르몬 단독효법은 차이가 없으나 황체호르몬 병합치료시 그 위험이 증가하는 등 아직 병합요법에 대한 명확한 결론이 없는 상태이다. 현 시점에서 추론하기로는 장기간 호르몬치료에 의한 유방암의 위험은 있다 하여도 크지 않을 것으로 사료된다.

2. 유방암 고위험군에서 호르몬대치요법에 따른 유방암 위험

유방암 환자에서 유방암 위험인자는 25% 정

도에서만 발견된다. 유방암의 삼대 중요 위험인자로서 유방암의 과거력(상대적위험 [relative risk: RR]: 7), 유방 상피세포의 atypical hyperplasia를 동반한 양성 유방질환의 병력(RR: 3-5) 그리고 어머니 여자형제 딸 등 가까운 친척에서의 유방암 가족력(RR: 2-3) 등이 알려져 있다.

1) 유방암의 가족력

미국통계에 의하면 전체 유방암 환자 중 5-15%에서 가족력이 동반된다. 유전적 요인을 갖는 경우 다수의 친척이 유방암 병력이 있고 젊은 나이에 발병하며 양측성 유방암 등의 특성을 보인다. 유전적 요인은 주로 폐경전 유방암의 위험을 높이며, 폐경후 유방암에는 큰 영향이 없을 것이다. 따라서 폐경후 호르몬대치요법은 유방암의 가족력이 있는 경우에 큰 악영향이 없을 것으로 생각된다. 여러 관찰 연구상 비교적 일관되게 호르몬치료로 유방암 위험

이 더 증가하지는 않는다.

2) Atypical hyperplasia

후향적 추적조사^{14,15)}와 환자-대조군 연구¹⁶⁾상 폐경후 호르몬투여는 유방암 위험을 증가시키지 않는다.

3) 유방암의 과거력

유방암의 과거력은 호르몬대치요법의 가장 중요한 금기증이다. 유방암은 호르몬의존성 종양이고 진단시 occult micrometastasis를 갖는 전신질환으로 알려져 있으므로 이론상 호르몬요법은 매우 위험할 것이다(Fuel-on-the-Fire theory)는 추측이 지배적이다. 그러나 호르몬요법이 유방암의 예후에 나쁜 영향을 준다는 직접적인 증거는 아직 없다.

유방암 위험인자중 reproductive factor는 minor factor에 속한다. 난포호르몬과 황체호르몬이 모두 크게 상승하는 임신중 유방암은 진단이 늦어질 수는 있지만 같은 병기의 비임신 여성의 유방암에 비하여 그 예후는 차이가 없다. 유방암 진단후 임신중절로 예후가 좋아지지 않으며, 치료후 임신을 한 경우 경과가 더 나쁘지 않다. 또한 경구용 피임약과 폐경후 호르몬요법은 유방암 위험에 큰 영향이 없다. 그리고 폐경전 유방암환자에서 항암화학요법후 난소기능이 남아있는 경우 조기폐경된 경우에 비하여 유방암 예후는 차이가 없다. 폐경전 환자에서 tamoxifen의 투여로 혈중 난포호르몬치가 상승한다고 알려져 있으나 치료효과가 있다. 유방암은 임상적으로 진단될 때까지 수년이 경과하므로 유방암 진단시 호르몬 대치요법을 사용한 경우 상당기간 그 효과가 이미 있었으나 유방암 사망율을 높이지 않는다. 이상의 임상 관찰은 유방암 환자에서 호르몬치료가 절대적 금기가 아닐 수 있다는 이론적 근거가 된다.

점점 늘어가는 유방암 완치환자에서 여성호

르몬 결핍에 따른 문제점의 예방 및 치료를 어떻게 해야하는 지는 큰 과제로 등장하고 있다. 갱년기 증후군이 심한 환자에서 제한적으로 호르몬대치요법이 실험적으로 시도되어왔고, 1993년 이후에는 치료된 유방암 환자에서 호르몬투여에 대한 보고들이 출판되었다. disease-free interval, 병기, 림프절 전이 유무, 그리고 난포호르몬 수용체 유무에 상관없이 1년 이상 기존 상용량 (conjugated equine estrogen 0.625-1.25mg)의 호르몬 치료 결과 재발은 예상보다 훨씬 적었다. 2001년 Col 등¹⁷⁾은 4편의 controlled study(호르몬 사용자: 214명, 평균 disease-free interval: 52개월, 평균 호르몬 사용기간: 22개월)를 종합 분석한 결과, 평균 30개월동안 추적조사한 재발의 상대적 위험도는 0.64(95% 신뢰구간[confidence interval: CI]: 0.36-1.15)로 유의한 증가는 없었다. 2001년 O'Meara 등¹⁸⁾은 유방암으로 진단받은 2,755명중 병력상 진단 후 호르몬치료를 시행한 174명에 대한 대단위 환자-대조군 연구 결과를 발표하였다. 호르몬 사용군의 경우 유방암 재발의 위험 (RR:0.50, 95% CI: 0.30-0.85)은 비사용군에 비하여 유의하게 낮았다. 그리고 유방암 사망률 및 전체 사망률은 각각 66%와 52%의 유의한 감소를 보였다. 또한 호르몬 용량이나 사용기간 의존적인 효과는 없었으며, 난포호르몬 수용체가 존재할 경우에도 비슷한 경향을 보였다. 더욱이 추적조사 초기에 더 큰 감소를 보인 결과는 흥미롭다. 유방암 환자에서 시도된 호르몬 투여법으로 난포호르몬 단독요법, 황체호르몬 복합요법, tamoxifen과의 병합요법 등이 보고되었으나 투여법간의 차이는 아직 연구된 바 없다. 현재 유방암 환자에서 미국¹⁹⁾과 유럽(HABITS trial: Hormone replacement therapy in Breast cancer survivors- Is it Safe?)에서 장기간 호르몬대치요법의 효과를 밝히기 위한 임상시험이 진행 중이며, 향후 10년 이후에나 그 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

3. 호르몬치료중 발견된 유방암의 예후

유방암 위험과는 달리 호르몬대치요법은 일관되게 유방암 사망률을 상승시키지 않는다고 보고되어 있다. 최근 대단위 전향적 연구에 의하면 호르몬대치요법은 오히려 유방암의 사망을 감소시킨다²⁰⁻²²). Selection bias나 detection bias에 의한 결과일 수도 있으나, 호르몬대치요법이 tumor biology에 직접 영향을 미쳐 악성도가 호르몬 비사용자보다 낮다는 연구보고²³)가 최근 주목받고 있다.

IV. 결 론

폐경 후 여성에서 호르몬대치요법이 유방암의 위험을 증가시킨다는 뚜렷한 증거는 없다²⁴. 과거 사용자나 현재 사용자에서 단기간 사용일 경우 위험은 증가하지 않는다. 그러나 장기간 사용자, 특히 황체호르몬과 복합요법은 일부 그 위험을 약간 올릴 수도 있다는 우려가 있으며 현재 이에 대한 임상시험(Women's Health Initiative)이 진행중이다. 유방암의 고위험군 중 유방암의 가족력이나 상피세포의 atypical hyperplasia가 있는 경우 여성호르몬요법의 금기증이 아니다. 유방암의 과거력이 있는 경우 호르몬부족에 의한 장단기 문제점으로 비호르몬성 대체제가 우선 권장되며, 급성 폐경 증상이 호전되지 않을 경우, 환자의 동의하에 단기간 저용량의 호르몬요법을 시도할 수도 있다. 현재 유방암의 병력이 있는 환자에서 호르몬요법의 효과에 대한 임상시험이 진행중이다. 호르몬치료중 유방암 조기진단을 위한 규칙적인 유방진찰은 아무리 강조하여도 지나치지 않다.

참 고 문 헌

1. 암 발생과 통계. : 국립암센터, 2001.

2. 통계청. : 1999년 사망원인 통계연보 (인구동태신고에 의한 집계). 문전사, 2000.
3. Adami H-O, Persson I, Hoover R, Schairer C, Bergkvist L. : *Risk of cancer in women receiving hormone replacement therapy. Int. J. Cancer* 1989; 44: 833-9.
4. Folsom AR, Mink PJ, Sellers TA, Hong C-P, Zheng W, Potter JD. : *Hormone replacement therapy and morbidity and mortality in a prospective study of postmenopausal women. Am. J. Public Health* 1995; 85: 1128-32.
5. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. : *Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy-Long-term follow-up of a Swedish cohort. Int. J. Cancer* 1996; 67: 327-32.
6. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. : *Postmenopausal hormone therapy and mortality. N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1769-75.
7. Schairer C, Adami HO, Hoover R, Persson I. : *Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy. Epidemiology* 1997; 8: 59-65.
8. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, et al. : *Long-term hormone replacement therapy and risk of breast cancer in postmenopausal women. Am. J. Epidemiol.* 1995; 142: 788-95.
9. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, 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.
10. Magnusson C, Baron JA, Correia N,

- Bergstrm R, Adami HO, Persson I. : *Breast-cancer risk following long-term oestrogen- and oestrogen-progestin-replacement therapy. Int. J. Cancer 1999; 81: 339-44.*
11. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R. : *Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. J.A.M.A. 2000; 283: 485-91.*
 12. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. : *Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. J. Natl. Cancer Inst. 2000; 92: 328-32.*
 13. Li CI, Weiss NS, Stanford JL, Daling JR. : *Hormone replacement therapy in relation to risk of lobular and ductal breast carcinoma in middle-aged women. Cancer 2000; 88: 2570-9.*
 14. Dupont WD, Page DL, Rogers LW, Parl FF. : *Influence of exogenous estrogens, proliferative breast disease and other variables on breast cancer risk. Cancer 1989; 63: 948-57.*
 15. Dupont WD, Page DL, Rogers LW, Parl FF, Plummer WD, Schuyler PA, Kasami M, Jensen RA. : *Estrogen replacement therapy in women with a history of proliferative breast disease. Cancer 1999; 85: 1277-83.*
 16. Byrne C, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ. : *Biopsy confirmed benign breast disease, postmenopausal use of exogenous female hormones, and breast carcinoma risk. Cancer 2000; 89: 2046-52.*
 17. Col NF, Hirota LK, Orr RK, Erban JK, Wong JB, Lau J. : *Hormone replacement therapy after breast cancer: a systemic review and quantitative assessment of risk. J. Clin. Oncol. 2001; 19: 2357-63.*
 18. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS. : *Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. J. Natl. Cancer Inst. 2001; 93: 754-62.*
 19. Vassilopoulou-Sellin R, Theriault RL. : *Randomized prospective trial of estrogen-replacement therapy in women with a history of breast cancer. Monogr. Natl. Cancer Inst. 1994; 16: 153-9.*
 20. Willis DB, Calle EE, Miracle-McMahill HL, Heath CW Jr. : *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.*
 21. Persson I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. : *Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy-long-term follow-up of a Swedish cohort. Int. J. Cancer 1996; 67: 327-32.*
 22. Schairer C, Gail M, Byrne C, Rosenberg PS, Sturgeon SR, Brinton LA, et al. : *Estrogen replacement therapy and breast cancer survival in a large screening study. J. Natl. Cancer Inst. 1999; 91: 264-70.*
 23. Holi K, Isola J, Cuzick J. : *Low biologic aggressiveness in breast cancer in women using hormone replacement therapy. J. Clin. Oncol. 1998; 16: 3115-20.*
 24. Bush TL, Whiteman M, Flaws JA. : *Hormone replacement therapy and breast cancer: a quantitative review. Obstet. Gynecol. 2001; 98: 498-508.*