

유방암 특집

유방암의 내분비요법

우주현, 임우성

이화여자대학교 의학전문대학원 외과학교실

Endocrine Therapy for Breast Cancer

Joohyun Woo, Woosung Lim

Department of Surgery, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Breast cancer is the second most common cancer in Korean women and its mortality rate has increased steadily. Although breast cancer is heterogeneous tumor, hormone receptor-positive tumors comprise about 75 percent of all breast cancers. Therefore endocrine therapy that works by targeting estrogen receptor is a pivotal treatment for breast cancers. There are selective estrogen receptor modulators, such as tamoxifen and raloxifene, aromatase inhibitors, such as anastrozole, letrozole and exemestane, fulvestrant and luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in endocrine therapy. Endocrine therapy is effective in treating early breast cancer as an adjuvant therapy and metastatic breast cancer as a palliative therapy. Also in women who are at high risk for breast cancer, tamoxifen or raloxifene can prevent breast cancer. Studies for neoadjuvant endocrine therapy are emerging. Considering side effects of each drug and overcoming drug resistance are needed to maximize effectiveness of treatment and advance endocrine therapy. (**Ewha Med J 2014;37(2):83-91**)

Received August 1, 2014
Accepted August 29, 2014

Corresponding author

Woosung Lim
Department of Surgery,
Ewha Womans University Mokdong Hospital,
Ewha Womans University School of Medicine,
1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu,
Seoul 158-710, Korea
Tel: 82-10-2570-8980, Fax: 82-2-2644-7984
E-mail: limw@ewha.ac.kr

Key Words

Breast neoplasms; Drug therapy;
Antineoplastic agents, hormonal

서 론

유방암은 미국에서 2009년 여성 10만명 당 약 65명의 발생률을 보이고, 전체 여성암의 27%를 차지하는 가장 흔한 암이다[1]. 한국에서는 2011년 중앙암등록본부 통계자료에 의하면 여성 10만명 당 50명의 발생률을 보이고, 전체 여성암의 14.8%를 차지하는 두 번째로 가장 흔한 암이다. 특히, 한국 유방암의 사망률은 미국, 유럽 등과 비교해 볼 때 발생률과 사망률은 낮지만, 다른 국가에서 그 수준이 점차 감소하는 반면 한국의 유방암의 발생률 및 사망률은 꾸준히 증가하고 있으며 사망률의 경우, 중앙암등록본부에 따르면 2000년 10만명 당 4.8명에서 2011년 10만명 당 7.9명으로 2배 가까이 증가하였다[2].

유방암은 여러 가지 서로 다른 특성들이 혼재되어 있는(heter-

ogenous) 것이 대표적인 특징이고, 분자생물학적 특성에 따라 네 가지 아형(subtype)으로 구분되며 각 아형에 따라 표적으로 하는 치료에 대한 반응이나 그에 따른 예후에 차이를 보인다. 유방암의 아형 중 에스트로겐수용체(estrogen receptor, ER)나 프로게스테론수용체(progesterone receptor, PR)와 같은 호르몬 수용체 양성인 유방암이 가장 흔하다. 50세 이하의 침윤성 유방암의 2/3가 호르몬 수용체 양성이고 50세 이상의 경우 약 80%에서 ER 양성을 나타낸다[2]. 따라서 내분비요법은 화학요법과 더불어 유방암 치료의 중심축을 이루는 치료방법이다. 이 종설에서는 대규모 연구들의 최신 결과들을 바탕으로 유방암 치료에 현재 사용되고 있는 내분비요법에 대하여 이해하고 앞으로 내분비요법 발전에 필요한 연구의 방향을 찾아보고자 한다.

본 론

유방암에서 사용되는 내분비요법은 에스트로겐의 작용을 방해하거나 에스트로겐의 생산을 막음으로써 ER 양성인 종양의 성장을 저해하는 치료방법이다. 이는 에스트로겐이 유방 종양의 발달과 성장에 관여하는 주된 호르몬이기 때문이다. 에스트로겐의 작용을 방해하는 약제에는 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(selective estrogen receptor modulator, SERM)가 있다. SERM에는 tamoxifen, raloxifene, toremifene 등이 있고, 이 약제들은 유방에서 대부분 ER에 대해 에스트로겐과 경쟁적으로 결합하여 에스트로겐 길항제(estrogen antagonist) 역할을 한다[3]. Tamoxifen은 다른 SERM과 비교할 때 가장 효과적인 것으로 보고되어 일차적으로 사용되는 약물로서 부분적 비스테로이드 에스트로겐 길항제(nonsteroidal estrogen agonist) 에스트라디올(estradiol)의 제 2형 경쟁적 억제제이다[4]. 에스트로겐의 작용을 방해하는 기전의 다른 약제로는 fulvestrant가 있다. Fulvestrant는 가장 최근에 개발된 내분비요법 약제로서 에스트로겐 유사작용이 없는 스테로이드성 ER 순수길항제이며 진행성 유방암의 2차적인 내분비요법에 선택적으로 사용될 수 있다[5,6]. Fulvestrant는 세포내의 ER에 결합하여 ER의 분해를 가속화시킴으로써 효과를 나타낸다.

에스트로겐의 생산을 막는 약제로는 aromatase억제제(aromatase inhibitor, AI)가 대표적이다[7]. 이 약제는 부신피질의 스테로이드 형성에는 영향을 주지 않으면서 생식샘, 유방종양, 지방, 근육, 뇌 등에 존재하는 에스트로겐 생합성에 필수적 효소인 aromatase를 억제함으로써 혈중 에스트라디올의 농도를 낮춘다. AI에는 1세대 aminoglutethimide, 2세대 formestane, fadrozole, 3세대 anastrozole, letrozole, exemestane이 있다[8]. Aminoglutethimide와 formestane 및 fadrozole은 부신부전(adrenal insufficiency)

이나 알도스테론 억제를 일으키는 등의 부작용이 보고되어 현재는 3세대 AI만이 사용되고 있다[8]. 이 약제들은 aromatase와의 상호작용 유형에 차이를 보이는데, anastrozole과 letrozole은 비스테로이드성 제제로 가역적 반응을 하지만, exemestane은 스테로이드성 제제로 비가역적인 반응을 한다[4]. 폐경 후 유방암 환자에서는 난소의 기능이 저하된 상태이기 때문에 aromatase를 억제함으로써 에스트로겐의 생산을 억제할 수 있지만, 폐경 전 유방암 환자에서는 난소의 기능이 활발하여 AI로는 효과적으로 에스트로겐의 생산을 억제하기 어렵다. 따라서 에스트로겐의 주 생산을 담당하고 있는 난소의 기능을 억제함으로써 혈중 에스트로겐의 농도를 낮출 수 있다. 영구적으로 난소의 기능을 억제하는 방법에는 난소절제술이나 방사선요법이 있고, 황체형성호르몬분비호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) 작용제인 goserelin은 난소가 에스트로겐을 생산하도록 자극하는, 뇌하수체로부터 나오는 신호를 방해함으로써 일시적인 난소 기능 억제 효과를 일으킨다[9].

1. 보조내분비요법

보조요법은 조기 유방암에서 수술 후 치유의 가능성을 높이기 위해 시행하는 치료를 뜻한다. 그 중 내분비요법은 ER을 표적으로 하며 PR은 그 자체가 치료의 표적은 아니지만 ER과 함께 내분비요법에 대한 반응을 예측할 수 있는 중요한 예측인자이면서 예후인자이기도 하다[2]. ER 양성 유방암의 50%는 PR 양성을 보이고, ER과 PR이 모두 양성인 유방암은 내분비요법에 약 75%의 반응률을 보이는 반면 ER 양성/PR 음성인 유방암은 1/3이하의 반응률을 보인다[10].

Tamoxifen은 폐경 전, 폐경 후 ER 양성 유방암에서 표준 보조요법으로 사용되고 있으며 ER과 결합하게 되면 세포 주기 중 G1

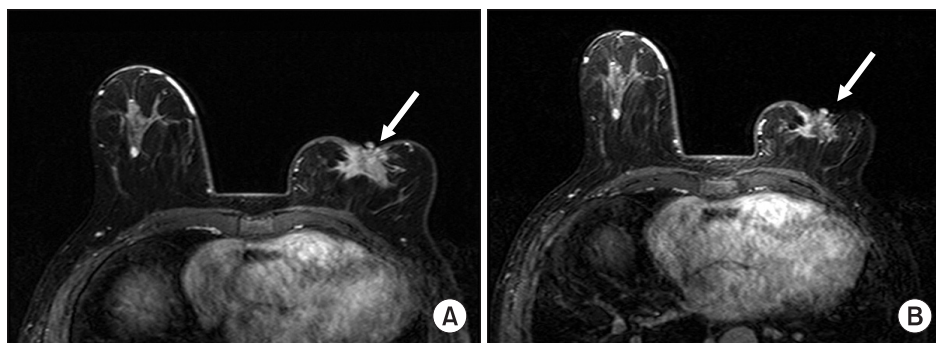


Fig. 1. (A) Pre- and (B) posttreatment breast magnetic resonance imaging (MRI) in a patient who received neoadjuvant endocrine therapy. A 72-year-old woman was diagnosed with breast cancer on April, 2013. A left subareolar mass was confirmed as invasive ductal carcinoma by core needle biopsy and immunohistochemistry revealed that the tumor was estrogen receptor- and progesterone receptor-positive, and C-erbB2-negative breast cancer. She was treated with letrozole for 6 months. MRI shows the clinical response of neoadjuvant endocrine therapy. The size of primary tumor partially decreased from 4.2 cm to 3.0 cm on MRI after neoadjuvant endocrine therapy for 6 months (arrows). Also metastatic lymph node in left axilla disappeared (not shown).

기(제 1 후지기)의 순환을 막게 되어 종양의 성장을 억제하고, 세포 사멸사를 유도한다[11].

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)에서 194개의 무작위 연구들을 메타 분석한 결과, ER 양성 유방암에서 5년간의 tamoxifen 보조요법을 통해 매년 유방암 사망률을 31% 줄일 수 있었고, 이러한 효과는 항암제 사용, 나이, PR 상태, 림프절 전이 상태와 관계없이 나타났다 (Table 1)[12]. 또한 반대쪽 유방암 발생률이 ER 양성 혹은 ER 불명 유방암 환자에서 통계학적으로 유의하게 1/3 감소하였다[12]. 또한 지연된 tamoxifen 보조요법도 치료효과가 있는데, 494명이 유방암 환자를 대상으로 한 연구에서 최초 치료 시점으로부터 2년 이상 tamoxifen 보조요법을 받지 않았던 ER 혹은 PR 양성 환자에서 늦게라도 tamoxifen을 복용했을 때 유방암의 재발률과 사망률이 유의하게 감소함을 보여주었다[13].

Tamoxifen을 1~2년간 투약했을 때보다 5년간 투약하는 것이 유방암 재발 및 사망률을 줄일 수 있고, ER 양성이고 림프절 전이가 없는 유방암 환자에서 5년 이상 tamoxifen을 복용했을 때 추가적인 이득은 없었으나[12,14] Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter (ATLAS) 연구 결과에 따르면 10년 동안 tamoxifen을 복용했을 때 5년 복용했을 때보다 재발률, 사망률이 낮아졌지만 tamoxifen으로 인한 폐색전증과 자궁내막암의 발생률이 유의하게 상승하였다[15]. 또한 ER 불명 환자를 포함한 ER 양성 환자

6,934명을 대상으로 tamoxifen 5년 치료군과 10년 치료군을 비교하는 adjuvant tamoxifen treatment offers more (aTTOM) 연구가 진행 중에 있으며 그 결과를 기다려보아야 하겠다

Tamoxifen이 ER 양성 유방암의 표준 내분비보조요법으로서 치료효과가 인정되었지만, 폐경 전 환자에서는 폐경 후 환자에서와는 다르게 골소실(bone loss)을 증가시킨다는 단점이 있다. 보조화학요법과 같은 유방암의 표준 치료가 골소실을 증가시켜 골다공증의 위험도를 높일 수 있고 특히, 폐경 전 유방암 환자에서는 보조화학요법과 더불어 생식샘자극호르몬자극호르몬(gonadotropin-releasing hormone, GnRH) 작용제 투여, 수술적 난소절제 등으로 인한 난소 기능의 억제되어 조기 폐경과 빠른 골소실을 초래한다[4,16]. Tamoxifen은 뼈에서 에스트로겐작용제 역할을 하기 때문에 내인(endogenous) 에스트로겐 농도가 낮은 폐경 후 환자에서는 치료기간동안 골소실을 유의하게 감소시키지만[17-21], 폐경 전 환자의 내인 에스트로겐 농도에서는 tamoxifen의 시상하부-뇌하수체 축에서 난포자극호르몬(follicle-stimulating hormone, FSH)의 농도를 낮춤으로써 난소로부터 생성되는 내인 에스트로겐 농도를 낮추는 에스트로겐길항제로서의 효과 자체가 골밀도 감소시키게 된다[22-24]. 따라서 폐경 전 환자 중 화학요법 후 무월경이 온 환자들에서 tamoxifen을 사용했을 때, 화학요법 후에도 무월경이 오지 않은 환자들에서 tamoxifen을 사용했을 때 보다 골감소가 더 심하게 나타났고, 무월경이 온 환자들에

Table 1. A summary of research studies on adjuvant tamoxifen

Study	Design	Subject	Treatment	Results
NSABP, 2001 [14]	Randomized	1,172 patients ER (+) Node (-) 7-yr follow-up	Tamoxifen × 5 yr →placebo vs. Tamoxifen ×5 yr →Tamoxifen	For tamoxifen × more than 5 yr: No additional benefit
EBCTCG, 2005 [12]	Meta-analysis, 71 trials	ER (+) 15-yr follow-up	Tamoxifen × 5 yr vs. Tamoxifen × 1-2 yr	For tamoxifen × 5 yr: Improvement in survival Breast cancer mortality 31% ↓ /yr regardless of age, menopause, chemotherapy and node metastasis
ATLAS, 2013 [15]	Randomized	6,846 patients Early breast cancer ER (+)	Tamoxifen × 5 yr vs. Tamoxifen × 10 yr	For tamoxifen × 10 yr: Recurrence ↓ Breast cancer mortality ↓ Overall mortality ↓ Pulmonary embolism ↑ (HR, 1.87) Endometrial cancer ↑ (HR, 1.74) Ischemic heart disease ↓ (HR, 0.76)
aTTom (ongoing)		6,934 patients ER (+) ER unknown 4.2-yr follow-up	Tamoxifen × 5 yr vs. Tamoxifen × 10 yr	

NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; ER, estrogen receptor; EBCTCG, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group; ATLAS, Adjuvant Tamoxifen Longer Against Shorter; aTTom, adjuvant Tamoxifen Treatment offers more.

서 tamoxifen을 사용한 군과 tamoxifen을 사용하지 않은 군을 비교하였을 때 tamoxifen을 사용한 군에서 골감소를 줄일 수 있었다 [22, 23].

폐경 전 ER 양성 유방암 환자에서 LHRH 작용제 단독요법은 cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil 병합해서 투여하는 CMF 화학요법과 비슷한 전체 생존율 및 무병 생존율을 보였고, tamoxifen 단독요법과도 비슷한 무병 생존율이 보고된 바 있다[25]. LHRH 작용제와 tamoxifen의 병합요법은 LHRH 작용제 단독 요법 보다 효과적이지만 tamoxifen 단독요법이나 LHRH 작용제와 AI의 병합요법과 비교는 논쟁의 여지가 있다. 또한 LHRH 작용제와 화학요법을 병행하는 것, 작용제와 tamoxifen 그리고 화학요법을 병행하는 것이 화학요법 단독 치료에 비해 전체 생존율 및 무병 생존율이 향상되는 경향을 보여 주었지만 아직까지 LHRH 작용제는 현재의 화학요법 및 tamoxifen의 병합요법에 더하여 필수적인 표준 치료로 인정되지는 않고 있다[9].

AI가 폐경 후 여성에서 tamoxifen에 비해 전체 생존율은 비슷

하나 무병 생존율을 약간 더 높일 수 있다고 보고됨에 따라 폐경 후 여성에서 표준 내분비요법으로 사용되며 이는 보조화학요법 후 폐경이 온 경우에도 마찬가지이다(Table 2)[26]. 메타 분석에 따르면, 2~3년 동안 tamoxifen을 투약한 후 AI로 변경하여 2~3년간 투약을 한 환자들에서 5년간 tamoxifen을 투약한 환자들에 비해 유방암사망률이 의미있게 감소하였다[27]. 그러나 tamoxifen에서 AI로 변경하여 투약한 경우보다는 AI 단독으로 5년간 투여했을 때가 치료 성적이 더 좋았으며 오히려 tamoxifen을 사용하는 초기에 재발이 많이 발생하였다[28]. 또한 tamoxifen을 5년 사용한 후 AI를 5년 추가로 사용한 것이 tamoxifen만을 5년 사용했을 때보다 재발률과 사망률이 의미있게 낮았다[29]. AI를 사용한 경우 tamoxifen을 사용한 경우에 비해 자궁내막암, 혈전색전증이 적게 발생하였으나, 관절통 및 골절이 더 많이 발생하였다[26,30]. 따라서 AI를 사용하는 동안 골밀도에 대한 평가가 필요하며 골절의 위험도에 따라 적절한 치료가 필요하다[31-33].

Table 2. A summary of research studies on adjuvant aromatase inhibitor

Study	Design	Subject	Treatment	Results
IBCSG BIG 1-98, 2007 [65]	Randomized Phase III Double-blind	4,922 Patients ER (+) Postmenopausal Early breast cancer 51-mo follow-up	Letrozole × 5 yr vs. Tamoxifen × 5 yr	For letrozole: Recurrence 18% ↓
IBCSG BIG 1-98, 2009 [28]	Randomized Phase III Double-blind	6,182 Patients ER (+) Postmenopausal Early breast cancer 71-mo follow-up	Letrozole × 5 yr vs. Tamoxifen × 5 yr vs. Letrozole × 2 yr →tamoxifen × 3 yr vs. Tamoxifen × 2 yr →letrozole × 3 yr	For switching: Not more effective Letrozole vs. tamoxifen: No difference in mortality
ATAC, 2010 [26]	Randomized	5,216 Patients Postmenopausal Early breast cancer ER/PR (+) 120-mo follow-up	Anastrozole × 5 yr vs. Tamoxifen × 5 yr vs. Anastrozole+tamoxifen × 5 yr	For anastrozole × 5 yr: Recurrence 14% ↓ No difference in mortality
EBCTCG, 2010 [12]	Meta-analysis	9,856 Patients 5.8-yr follow-up 9,015 Patients 3.9-yr follow-up after switching	AI × 5 yr vs. Tamoxifen × 5 yr Tamoxifen × 2-3 yr →tamoxifen vs. Tamoxifen×2-3 y →AI	For AI × 5 yr: Recurrence 2.9% ↓ For switching: Recurrence 3.1% ↓ Breast cancer mortality 0.7% ↓
MA.17, 2012 [29]	Randomized Double-blind Phase III	5,170 Patients Postmenopausal ER/PR (+) 64-yr follow-up	Tamoxifen × 5 yr →AI for 5 yr vs. Tamoxifen × 5 yr →placebo × 5 yr	For adding AI × 5 yr: Disease free survival ↑ (HR, 0.58) Overall survival ↑ (HR, 0.76)

IBCSG, International Breast Cancer Study Group; BIG, Breast International Group; ER, estrogen receptor; ATAC, arimidex, tamoxifen, alone or in combination; PR, progesterone receptor; EBCTCG, Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group; AI, aromatase inhibitor.

2. 완화내분비요법(palliative endocrine therapy)

AI는 ER 양성인 전이성 유방암의 일차치료로 tamoxifen보다 다소 우월한 성적을 보여준다. 1990년대까지 폐경 후 ER 양성 전이성 유방암 환자에서 tamoxifen이 표준적 치료로 사용되었으나 여러 가지 무작위연구 및 메타분석을 통해 AI가 생존율에서 우월한 성적을 보여 줌으로써 현재 진행성 유방암의 표준적 치료는 AI이다[4,34]. 서로 다른 AI 간의 교차 내성이 발생하지 않기 때문에 실제 임상에서는 한 가지 AI 치료에 실패한 경우 다른 AI를 사용하고 있으며, 아직 3가지의 3세대 AI중 어떤 것이 어떤 상태에서 더 효과적인가에 대해서는 연구가 필요하다[35].

Fulvestrant는 비스테로이드성 AI 치료에 실패한 폐경 후 ER 양성 유방암에서 스테로이드성 AI와 비교했을 때 비슷한 효과를 보여 주었고, fulvestrant 월 1회의 250 mg치료를 시작할 때, 부하용량(loading dose)으로서 fulvestrant 500 mg 근육주사(intramuscular injection) 후 2주 간격으로 250 mg씩 2회 피하주사함으로써 항정상태(steady state)에 도달함을 확인하였다[36]. 또한 폐경

후 국소진행성 혹은 전이성 유방암 환자에서 첫 번째 내분비요법으로서 fulvestrant 500 mg을 매달 투여하였을 때 anastrozole보다 질병진행시간(time to progression)이 유의하게 길었고 부작용에 서는 의미있는 차이를 보이지 않았다[37].

3. 신보강내분비요법(neoadjuvant endocrine therapy)

신보강내분비요법은 신보강화학요법과 같이 완전관해 혹은 부분관해를 통하여 종양의 크기를 줄임으로써 수술이 불가능한 상태의 종양을 수술이 가능한 상태로 만들거나, 유방보존술을 시행하기에 종양의 크기가 큰 유방암에 대하여 유방보존술의 가능성을 높일 수 있는 이점이 있다[38]. 이러한 수술 전 시행하는 전신적 요법(systemic therapy)은 궁극적으로는 재발률을 감소시키고 생존율을 향상시키는 것을 목표로 하지만 전체 생존율 및 무병생존율은 수술 후 시행하는 전신적 요법과 비슷한 것으로 보고 되고 있다[39,40]. 신보강내분비요법의 전반적인 임상적 반응률은 13.5~100%, 초음파를 통한 영상학적 반응률은 20~91.7%였

Table 3. A summary of research studies on neoadjuvant endocrine therapy

Study	Design	Subject	Treatment	Clinical response (%)	Breast-conserving rate (%)
Eiermann et al., 2001 [44]	Randomized Double-blind Multicenter	337 Patients	Letrozole	55	45
		Postmenopausal ER/PR (+)	Tamoxifen For 4 mo	36 P<0.001	35 P=0.022
IMPACT, 2005 [46]	Randomized	330 Patients	Tamoxifen	36	22
		Postmenopausal ER (+)	Anastrozole	37	46
		Operable Locally advanced	Tamoxifen+anastrozole For 3 mo	39	26 P=0.03
PROACT, 2006 [43]	Randomized Double-blind Multicenter	451 Patients	Tamoxifen	46.2	30.8
		Postmenopausal ER/PR (+) Operable Locally advanced	Anastrozole For 1 mo	50.0	43.0 P=0.04
ACOSOG Z1031, 2011 [47]	Randomized Phase II	377 Patients	Exemestane	62.9	
		Postmenopausal ER (+)	Letrozole	74.8	
		Clinical stage II-III	Anastrozole For 16-18 wk	69.1	
				For all patients: No differences in surgical results, PEPI score and Ki- 67 suppression	
STAGE, 2012 [45]	Randomized Double-blind Phase III Multicenter	197 Patients Premenopausal ER (+) HER2 (-) Operable	Goserelin+anastrozole Goserelin+tamoxifen For 6 mo		70.4 50.5 P=0.004

ER, estrogen receptor; PR, progesterone receptor; IMPACT, immediate preoperative anastrozole, tamoxifen, or combined with tamoxifen; PROACT, pre-operative "arimidex" compared to tamoxifen; ACOSOG, American college of surgeons oncology group; PEPI, Preoperative endocrine prognostic index.

고, ER 양성 유방암에서 신보강화학요법과 통계학적으로 비슷한 반응률을 보였다 (Fig. 1) [38,41,42]. 대부분의 연구가 AI 중 letrozole을 대상으로 시행되었는데, 임상적 및 영상학적 반응률에서 letrozole이 tamoxifen과 비슷하거나 약간 더 효과적인 결과를 보였으며, 신보강내분비요법 후 수술이 불가능에서 가능한 상태로 바뀌었거나 유방전절제술에서 유방보존술이 가능한 상태로 바뀌었다고 판단되는 환자들이 letrozole을 사용한 군에서 의미있게 많았다(Table 3) [43-46].

AI간의 비교연구에서는 letrozole이 anastrozole이나 exemestane 보다 반응률은 가장 좋고, 유방보존술 비율은 가장 낮았으나 통계학적 의미는 없었다[47]. 수술이 어려운 고령의 유방암 환자에서 tamoxifen을 사용하였을 때 수술을 한 환자와 비교하여 전체 생존율에 차이가 없다고 보고되면서 대부분의 신보강내분비요법에 대한 연구는 호르몬 수용체 양성인 폐경 후 유방암 환자를 대상으로 tamoxifen 및 AI를 사용했을 때의 결과를 보고 하였다 [48].

한편, 호르몬 수용체 양성인 폐경 전 유방암 환자에서 tamoxifen 치료와 함께 난소기능억제 치료를 선택적으로 시행하는 것이 표준 치료 지침으로 제시됨에 따라 LHRH 작용제인 goserelin을 통한 가역적인 난소 절제(reversible ovarian ablation) 치료를 letrozole과 병행하는 연구가 시행되었다[49]. 그 결과, 보조내분비요법에서와는 다르게 신보강내분비요법에서는 폐경전 유방암 환자에서 24주간 goserelin과 anastrozole을 함께 투여한 군에서 goserelin과 tamoxifen을 함께 투여한 군보다 반응률이 의미있게 더 좋았다[45,50]. 아직은 신보강내분비요법이 흔히 고려되는 치료방법은 아니며, 현재 ER 양성 유방암 환자를 대상으로 신보강내분비요법과 신보강화학요법을 비교하는 연구가 진행 중이다. 향후 ER 발현 정도, 조직학적 유형에 따른 신보강내분비요법의 효과, 가장 효율적인 치료기간 등에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다. 호르몬수용체 양성 유방암에서 신보강화학요법과 비교하여 신보강내분비요법이 적어도 비슷한 효과를 보인다면 치료로 인한 독성을 고려하였을 때 호르몬수용체 양성인 환자들에 있어서 선택적으로 고려될 수 있을 것이다.

4. 화학예방(chemoprevention)

내분비요법은 유방암을 예방하거나 전암(precancer)을 치료하기 위해서 시행될 수 있다. 암형성(carcinogenesis)은 수년에 걸쳐 진행되는 과정으로, 현재까지 유방에서는 비정형 증식증에서 관내암으로 진행하는데에 14~18년이 걸리고, 그 이후 6~10년 후 침습암으로 진행되는 것으로 알려져 있다[51].

밝혀져 있는 유방암에 영향을 주는 환경 및 식이 위험 인자(risk factor)는 대부분 에스트로겐의 노출과 관련되어 있다[52,53]. 난소절제술 등의 수술적 시도 및 ER, aromatase, 사이토키인(cy-

tokine) 등을 표적으로 한 약리적 시도를 통해 내분비요법이 유방암에 대한 에스트로겐의 영향을 없애고, 종양의 진행을 막을 수 있음을 보여준 바 있다[34,54]. ER- α 신호(signaling)는 에스트로겐 의존성(estrogen-dependent) 유방암의 발생 및 진행에 필수적이다[55]. 따라서 ER- α 를 표적으로 하는 tamoxifen은 고위험 여성에서 ER 양성 유방암의 발생을 의미있게 줄여 줄 수 있다. 게일 모형(Gail model)에 따른 고위험군 여성 13,207명을 대상으로 한 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) P-1 연구에서 5년 동안 tamoxifen을 투약하였을 때 위약군에 비하여 침습성 유방암 발생이 43%, 비침습성 유방암 발생이 37% 감소하는 것으로 나타났다[56]. 이러한 tamoxifen의 화학예방 효과는 ER 양성 침습성 유방암에서만 나타났고, ER 음성 유방암의 발생률을 감소시켜 주지는 못하였다[56]. 7,152명의 고위험군 여성을 대상으로 한 International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1)에서 역시 5년간 tamoxifen을 투약한 군에서 유방암의 위험도가 1/3로 감소하는 유사한 결과를 보여주었다[57]. Exemestane과 letrozole은 ER 양성인 고위험 폐경 후 유방암 환자에서 재발을 막을 수 있는 약물이지만, 화학예방을 위한 AI의 효과는 아직 완전히 밝혀지지 않았다[58].

Tamoxifen이 유방조직과 뇌에서 ER의 길항제로 작용하지만, 지질 대사, 혈관계통, 혈액응고기전, 자궁, 뼈에 대해서는 에스트로겐과 같은 작용을 한다[3,17,59,60]. Tamoxifen을 복용함으로써 골다공증으로 인한 골절의 발생이 감소하는 것으로 나타났으나, 자궁내막암의 위험도는 2.0~3.3배 증가하는 것으로 보고되었고 이는 50세 이상의 여성에서 더욱 두드러졌다[56,57,61]. 또한 tamoxifen 투약군에서 폐색전증, 심부정맥혈전증, 뇌졸중과 같은 혈전색전증 관련 질환과 백내장의 위험도가 증가하였으나 허혈성 심장병의 위험도는 위약군과 차이가 없었으며, 이러한 질환 발생률의 증가 혹은 감소는 각 연구마다 통계학적 의미가 다르게 나타났다[56,57,61]. 메타분석에서 모든 사망 원인을 포함한 전체 사망률은 tamoxifen을 복용한 군과 위약군 간에 차이가 없었다[57].

결론

내분비요법은 화학요법에 비해 상대적으로 약물로 인한 이환율(morbidity)이 낮으면서도 재발을 및 유방암으로 인한 사망률을 감소시킬 수 있기 때문에 ER 양성 유방암의 중요한 치료방법이다. 현재 폐경여부에 상관없이 유방암의 고위험군에서 tamoxifen이 화학예방을 위해 사용되고 있고, 폐경 후 유방암 고위험 여성에서는 raloxifene 또한 유방암 발생의 위험도를 줄일 수 있다[62]. 보조요법으로서 폐경 전 ER 양성 유방암 환자에서는 tamoxifen 5년 요법이 표준 치료이며 LHRH 작용제가 선택적으로 병용될 수 있다. 또한 tamoxifen으로 치료를 시작한 경우에도 치

료 중 폐경 여부를 확인하여 2~3년 후 AI로 변경하여 2~3년 투여하는 것이 효과적이다. 폐경 후 ER 양성 유방암 환자에서는 AI 5년 치료가 가장 효과적인 표준 보조치료이며, 진행성 유방암에서도 AI는 효과가 있다. 각 내분비요법 약제의 부작용을 고려하여 약제를 선택 및 변경해야 하며 tamoxifen으로 5년 치료를 한 경우 AI를 이어서 사용하는 연장요법도 고려될 수 있겠다. 한편 신보강요법으로서의 내분비요법에 대한 임상적 연구 또한 활발히 이루어지고 있어 적용 범위가 더욱 확대될 것으로 생각된다. 또한 내분비요법은 수술이나 화학요법을 시행하기 어려운 환자에서 대안적 치료로 고려될 수 있다[63,64]. 그러나 대부분의 환자에서 내분비요법 중에 다양한 경로의 저항성이 발생하는 것이 가장 큰 문제이며 이는 유방암을 치료하기 위해 앞으로 극복해야 할 과제이다[63,64].

참고문헌

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin* 2009;59:225-249.
- The Korean Breast Cancer Society. The breast. Seoul: Koonja; 2013.
- Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:283-290.
- Lumachi F, Luisetto G, Basso SM, Basso U, Brunello A, Camozzi V. Endocrine therapy of breast cancer. *Curr Med Chem* 2011;18:513-522.
- Addo S, Yates RA, Laight A. A phase I trial to assess the pharmacology of the new oestrogen receptor antagonist fulvestrant on the endometrium in healthy postmenopausal volunteers. *Br J Cancer* 2002;87:1354-1359.
- Wakeling AE. Similarities and distinctions in the mode of action of different classes of antioestrogens. *Endocr Relat Cancer* 2000;7:17-28.
- Puhalla S, Brufsky A, Davidson N. Adjuvant endocrine therapy for premenopausal women with breast cancer. *Breast* 2009;18 Suppl 3:S122-S130.
- Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 2003;348:2431-2442.
- Goel S, Sharma R, Hamilton A, Beith J. LHRH agonists for adjuvant therapy of early breast cancer in premenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004562.
- Donegan WL, Spratt JS. Cancer of the breast. Philadelphia: Saunders; 2002.
- Osborne CK, Boldt DH, Clark GM, Trent JM. Effects of tamoxifen on human breast cancer cell cycle kinetics: accumulation of cells in early G1 phase. *Cancer Res* 1983;43:3583-3585.
- Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
- Delozier T, Switsers O, Genot JY, Ollivier JM, Hery M, Namer M, et al. Delayed adjuvant tamoxifen: ten-year results of a collaborative randomized controlled trial in early breast cancer (TAM-02 trial). *Ann Oncol* 2000;11:515-519.
- Fisher B, Dignam J, Bryant J, Wolmark N. Five versus more than five years of tamoxifen for lymph node-negative breast cancer: updated findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-14 randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:684-690.
- Davies C, Pan H, Godwin J, Gray R, Arriagada R, Raina V, Abraham M, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013;381:805-816.
- Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol* 2003;30:763-775.
- Love RR, Mazess RB, Barden HS, Epstein S, Newcomb PA, Jordan VC, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:852-856.
- Ward RL, Morgan G, Dalley D, Kelly PJ. Tamoxifen reduces bone turnover and prevents lumbar spine and proximal femoral bone loss in early postmenopausal women. *Bone Miner* 1993;22:87-94.
- Saarto T, Blomqvist C, Valimaki M, Makela P, Sarna S, Elomaa I. Clodronate improves bone mineral density in post-menopausal breast cancer patients treated with adjuvant antioestrogens. *Br J Cancer* 1997;75:602-605.
- Marttunen MB, Hietanen P, Tiitinen A, Ylikorkala O. Comparison of effects of tamoxifen and toremifene on bone biochemistry and bone mineral density in postmenopausal breast cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1158-1162.
- Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Ames RW, Reid IR. The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am J Med* 1995;99:636-641.
- Vehmanen L, Elomaa I, Blomqvist C, Saarto T. Tamoxifen treatment after adjuvant chemotherapy has opposite effects on bone mineral density in premenopausal patients depending on menstrual status. *J Clin Oncol* 2006;24:675-680.
- Ellmen J, Hakulinen P, Partanen A, Hayes DF. Estrogenic effects of toremifene and tamoxifen in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82:103-111.
- Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A, Ashley S. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996;14:78-84.
- 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 Study. *J Clin Oncol* 2002;20:4628-4635.

26. Cuzick J, Sestak I, Baum M, Buzdar A, Howell A, Dowsett M, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 10-year analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2010;11:1135-1141.
27. Dowsett M, Cuzick J, Ingle J, Coates A, Forbes J, Bliss J, et al. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors versus tamoxifen. *J Clin Oncol* 2010;28:509-518.
28. BIG 1-98 Collaborative Group, Mouridsen H, Giobbie-Hurder A, Goldhirsch A, Thurlimann B, Paridaens R, et al. Letrozole therapy alone or in sequence with tamoxifen in women with breast cancer. *N Engl J Med* 2009;361:766-776.
29. Jin H, Tu D, Zhao N, Shepherd LE, Goss PE. Longer-term outcomes of letrozole versus placebo after 5 years of tamoxifen in the NCIC CTG MA.17 trial: analyses adjusting for treatment crossover. *J Clin Oncol* 2012;30:718-721.
30. Lonning PE, Geisler J. Indications and limitations of third-generation aromatase inhibitors. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;17:723-739.
31. 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;350:1081-1092.
32. McCloskey E. Effects of third-generation aromatase inhibitors on bone. *Eur J Cancer* 2006;42:1044-1051.
33. Hadji P, Ziller M, Albert US, Kalder M. Assessment of fracture risk in women with breast cancer using current vs emerging guidelines. *Br J Cancer* 2010;102:645-650.
34. Gibson L, Lawrence D, Dawson C, Bliss J. Aromatase inhibitors for treatment of advanced breast cancer in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD003370.
35. Lonning PE. Lack of complete cross-resistance between different aromatase inhibitors; a real finding in search for an explanation? *Eur J Cancer* 2009;45:527-535.
36. Chia S, Gradishar W, Mauriac L, Bines J, Amant F, Federico M, et al. Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFACT. *J Clin Oncol* 2008;26:1664-1670.
37. Robertson JF, Llombart-Cussac A, Rolski J, Feldt D, Dewar J, Macpherson E, et al. Activity of fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg as first-line treatment for advanced breast cancer: results from the FIRST study. *J Clin Oncol* 2009;27:4530-4535.
38. Charehbili A, Fontein DB, Kroep JR, Liefers GJ, Mieog JS, Nortier JW, et al. Neoadjuvant hormonal therapy for endocrine sensitive breast cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2014;40:86-92.
39. Mieog JS, van der Hage JA, van de Velde CJ. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. *Br J Surg* 2007;94:1189-1200.
40. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP. Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:188-194.
41. Alba E, Calvo L, Albanell J, De la Haba JR, Arcusa Lanza A, Chacon JI, et al. Chemotherapy (CT) and hormonotherapy (HT) as neoadjuvant treatment in luminal breast cancer patients: results from the GEICAM/2006-03, a multicenter, randomized, phase-II study. *Ann Oncol* 2012;23:3069-3074.
42. Semiglazov VF, Semiglazov VV, Dashyan GA, Ziltsova EK, Ivanov VG, Bozhok AA, et al. Phase 2 randomized trial of primary endocrine therapy versus chemotherapy in postmenopausal patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Cancer* 2007;110:244-254.
43. Cataliotti L, Buzdar AU, Noguchi S, Bines J, Takatsuka Y, Petrakova K, et al. Comparison of anastrozole versus tamoxifen as preoperative therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: the Pre-Operative "Arimidex" Compared to Tamoxifen (PROACT) trial. *Cancer* 2006;106:2095-2103.
44. Eiermann W, Paepke S, Appfelstaedt J, Llombart-Cussac A, Eremin J, Vinholes J, et al. Preoperative treatment of postmenopausal breast cancer patients with letrozole: a randomized double-blind multicenter study. *Ann Oncol* 2001;12:1527-1532.
45. Masuda N, Sagara Y, Kinoshita T, Iwata H, Nakamura S, Yanagita Y, et al. Neoadjuvant anastrozole versus tamoxifen in patients receiving goserelin for premenopausal breast cancer (STAGE): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13:345-352.
46. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, Dixon JM, Skene A, Blohmer JU, et al. Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial. *J Clin Oncol* 2005;23:5108-5116.
47. Ellis MJ, Suman VJ, Hoog J, Lin L, Snider J, Prat A, et al. Randomized phase II neoadjuvant comparison between letrozole, anastrozole, and exemestane for postmenopausal women with estrogen receptor-rich stage 2 to 3 breast cancer: clinical and biomarker outcomes and predictive value of the baseline PAM50-based intrinsic subtype--ACOSOG Z1031. *J Clin Oncol* 2011;29:2342-2349.
48. Hind D, Wyld L, Beverley CB, Reed MW. Surgery versus primary endocrine therapy for operable primary breast cancer in elderly women (70 years plus). *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD004272.
49. Kataja V, Castiglione M; ESMO Guidelines Working Group. Primary breast cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:10-14.
50. Gnani M, Mlineritsch B, Schippinger W, Luschn-Ebengreuth G, Postlberger S, Menzel C, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2009;360:679-691.
51. O'Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB, Dannenberg AJ, Hong WK, Fabian CJ, et al. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. *Clin Cancer Res* 2002;8:314-346.
52. Lumachi F, Ermani M, Basso SM, Lonardi S, Tosoni A, Brandes AA. Breast cancer risk in symptomatic women spontaneously undergoing clinical breast examination. *Anticancer Res*

- 2003;23:3565-3568.
53. Thomsen A, Kolesar JM. Chemoprevention of breast cancer. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65:2221-2228.
 54. Lumachi F, Basso SM, Orlando R. Cytokines, thyroid diseases and thyroid cancer. *Cytokine* 2010;50:229-233.
 55. Tomita S, Zhang Z, Nakano M, Ibusuki M, Kawazoe T, Yamamoto Y, et al. Estrogen receptor alpha gene ESR1 amplification may predict endocrine therapy responsiveness in breast cancer patients. *Cancer Sci* 2009;100:1012-1017.
 56. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Cecchini RS, Cronin WM, Robidoux A, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662.
 57. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, Baum M, Cawthorn S, Coates A, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomised prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-824.
 58. Dunn BK, Ryan A. Phase 3 trials of aromatase inhibitors for breast cancer prevention: following in the path of the selective estrogen receptor modulators. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1155:141-161.
 59. O'Regan RM, Jordan VC. The evolution of tamoxifen therapy in breast cancer: selective oestrogen-receptor modulators and downregulators. *Lancet Oncol* 2002;3:207-214.
 60. Love RR, Wiebe DA, Newcomb PA, Cameron L, Leventhal H, Jordan VC, et al. Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1991;115:860-864.
 61. Cuzick J, Powles T, Veronesi U, Forbes J, Edwards R, Ashley S, et al. Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003;361:296-300.
 62. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-2741.
 63. Larionov AA, Miller WR. Challenges in defining predictive markers for response to endocrine therapy in breast cancer. *Future Oncol* 2009;5:1415-1428.
 64. Basso U, Fratino L, Brunello A, Lumachi F, De Salvo GL, Lonardi S, et al. Which benefit from adding gemcitabine to vinorelbine in elderly (>or=70 years) women with metastatic breast cancer? Early interruption of a phase II study. *Ann Oncol* 2007;18:58-63.
 65. Coates AS, Keshaviah A, Thurlimann B, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, et al. Five years of letrozole compared with tamoxifen as initial adjuvant therapy for postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer: update of study BIG 1-98. *J Clin Oncol* 2007;25:486-492.