

폐경 전 호르몬 수용체 양성 유방암 환자의 난소기능 측정을 위한 방법

김현아, 우주현¹, 최향숙, 이석준, 최지혜, 박찬섭, 성민기, 노우철
한국원자력의학원 원자력병원 외과, ¹이화여자대학교 의학전문대학원 이대목동병원 외과

The Examination of Ovarian Reserve in Premenopausal Patients with Hormone Receptor Positive Breast Cancer

Hyun-Ah Kim, Joohyun Woo¹, Hyang Suk Choi, Seok Joon Lee, Jihye Choi, Chan Sub Park, Min-Ki Seong, Woo Chul Noh

Department of Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Science, ¹Department of Surgery, Ewha Womans University Mokdong Hospital, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

The evaluation of menopausal status is an important subject in the field of treatment of hormone receptor positive breast cancer. According to the menopausal status, endocrine therapy should be categorized by individual patient. However, the gonadal injury caused by various therapeutic drugs and its recovery would confuse the interpretation of clinical and biological markers for ovarian reserve. There are some methods to examine the functional ovarian reserve indirectly. Ultrasonography for counting follicles is a relatively reliable procedure, although it is not feasible because of time-labor consumption and high cost. Biological marker from blood samples such as serum follicle stimulating hormone (FSH), serum estradiol (E2), serum inhibin, or anti-Müllerian hormone (AMH) would be a better choice. The examination of serum FSH and E2 is already recommended as biomarkers for measuring functional ovarian reserve in many guidelines. However, there are limitation of serum FSH and E2 in patients with chemotherapy-induced amenorrhea and treated by tamoxifen. AMH is promising biomarker in the field of infertility treatment even in the patients treated by chemotherapy. It might be a possible biomarker to determine the menopausal status for decision-making whether aromatase inhibitor could be applicable or not in hormone positive breast cancer patients with chemotherapy induced amenorrhea or treated by tamoxifen. **(Ewha Med J 2017;40(3):104-107)**

Received May 17, 2017
Revised May 22, 2017
Accepted May 23, 2017

Corresponding author

Hyun-Ah Kim
Department of Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Korea Institute of Radiological and Medical Science, 75 Nowon-ro, Nowon-gu, Seoul 01812, Korea
Tel: 82-2-970-1280, Fax: 82-2-970-2419
E-mail: hyunah@kcch.re.kr

Key Words

Breast neoplasms; Anti-Müllerian hormone; Premenopause; Receptors; Estrogen

서론

금세기 유방암의 치료는 급속도로 발전하였으며, 그에 힘입어 유방암 환자들의 생존율과 삶의 질 역시 많은 향상을 보였다. 특

히 여러 표적치료의 발전은 다른 고형암종의 치료에 비하여 유방암의 전신치료에서 독보적인 발전을 이루어 이른바 정밀의료(precision medicine)의 서막을 열고 있다. 호르몬수용체 양성 유방암의 치료 약물의 발달은 유방암에 있어서 최초의 표적치료라고 할

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

수 있다. 1895년 Beatson [1]이 Glasgow Cancer Hospital에서 유방전절제술을 받은 후 흉벽에 재발한 33세의 폐경 전 여성 환자를 치료하기 위하여 치료적 난소절제술(therapeutic oophorectomy)을 시행하였다. 비록 환자는 이후 질병의 진행으로 인하여 사망하였지만, 흉벽에 재발하였던 병변은 난소 절제술 후 사라진 것을 1896년 보고하였다. 이는 폐경 전 유방암환자에서 시행한 항호르몬치료 최초 보고이다. 이후 tamoxifen으로 대표되는 selective estrogen receptor modulator가 개발되어 호르몬 수용체 양성 유방암에서 표준 약물로 자리 잡았으며, 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제(GnRH agonist)와 같이 화학적으로 난소기능 억제제를 일으키는 약물도 개발되었다. 특히 1990년대에 aromatase 억제제(inhibitors)가 본격적으로 유방암 치료에 사용되면서 환자의 폐경 상태에 대한 판단이 환자의 치료방침을 결정하는데 있어서 대단히 중요한 요소가 되었다[2]. Aromatase 억제제는 폐경 전 여성에서는 hypothalamus-gonadal axis를 자극하여 투여 의도와는 반대로 환자 혈청의 estradiol 농도를 더 올릴 수 있다. 진단 시 폐경 전 환자였으나 aromatase 억제제를 투여하기 시작할 당시 무월경이었던 환자 중 aromatase 억제제 투여 후 월경이 돌아온 환자는 39%였다[3]. 때문에 aromatase 억제제를 사용한 환자들은 tamoxifen을 사용한 환자들에 비하여 우월한 무병 생존율을 보이지만 이러한 효과를 얻기 위하여는 반드시 폐경이 확인 된 환자에서만 사용하여야 한다. 그러나, 항암화학요법을 사용한 환자는 항암제에 의한 무월경(chemotherapy induced amenorrhea)이 발생하는 경우가 많고 이후 난소기능이 회복하는 확률도 높아 이에 대한 정확한 평가방법이나 예측방법 등은 잘 연구되어 있지 않다.

서구의 유방암 호발 연령이 대부분 60대 이후인데 비하여 한국의 유방암 환자는 40대에서 50대에 집중적으로 발생한다[4]. 그 결과 서구에 비하여 한국에서 더 많은 비율의 환자가 진단 시 폐경 전 혹은 폐경기(perimenopause) 상태이다. 이러한 이유로 항암화학요법 후 혹은 tamoxifen에서 aromatase 억제제로의 전환(switch) 요법 혹은 연장 요법을 시행하고자 하는 경우 실제 임상에서 환자의 폐경 상태를 평가하는 것은 대단히 혼란스럽다. 따라서 이러한 주제는 서구보다는 한국에서 환자와 의사 모두에게 더 관심을 끄는 주제임에 틀림 없다. 그렇다면 과연 어떠한 방법이 환자의 난소기능을 가장 잘 반영하며 임상적으로 적용 가능한 방법일까?

본 론

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guideline에 따르면 폐경의 기준은 60세 이상이거나, 양측난소절제술을 시행 받았거나, 60세 미만의 환자라면 항암화학요법, tamoxifen, toremifene, ovarian suppression을 사용하지 않는 상태에서 12개

월 이상 생리가 없었으며 혈청 follicle stimulating hormone (FSH)와 혈청 estradiol (E2)가 폐경 범위인 경우이며, 이러한 경우에만 유방암환자의 치료에 있어서 aromatase 억제제 사용을 권유한다[5]. 한국의 심사평가위원회의 경우는 비슷한 기준을 적용하지만, 한국인 여성의 대부분이 50세에는 폐경이기 때문에 위의 기준에서 60세 기준이 아닌 50세 기준을 사용한다.

NCCN Guideline에서 언급한 바와 같이 항암화학요법을 사용하였거나 tamoxifen이나 toremifene과 같이 selective estrogen receptor modulator를 사용하고 있는 환자에서 폐경 상태의 평가는 대단히 어렵다. 항암화학요법은 환자들에게 무월경을 일으키는 경우가 많다[6]. 환자의 나이와 사용된 항암화학요법의 요법(regimen)이 가장 큰 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이러한 환자 중 일부에서는 난소기능이 다시 회복되는데, 어려운 점은 아직 개개인의 환자에서 명확하게 영구적인 폐경으로 넘어가는 환자와 난소 기능이 회복되는 환자를 구별할 수 없다는 것이다. 따라서 항암화학요법 후 무월경은 폐경의 정의로 사용하기 어렵다. 그 결과 항암화학요법 직후 항암화학요법으로 인한 무월경(chemotherapy induced amenorrhea) 상태인 환자에서 나이와 항암화학요법의 종류를 고려하기 보다는 일반적으로 항암화학요법 전 폐경 상태를 기준으로 내분비요법의 종류를 결정하게 된다.

환자 개개인의 난소기능을 측정하기 위해 사용되는 방법은 초음파 영상이나 혈액의 생화학적 분석이다. 난소기능의 측정 연구에서 대부분은 기준으로 사용되는 것은 초음파에 의한 난포 개수의 확인이다[7]. 이는 특히 불임 영역에서 향후 임신 가능성의 여부와 연관성이 매우 높아 가장 정확한 검사 중의 하나로 알려져 있다. 그러나 검사에 노력과 시간이 많이 들며, 비용도 높고 시술자나 장비에 따른 변동도 커서 연구 영역이 아닌 임상에서 일반적으로 사용하기에는 좋지 않다.

보다 간단하게는 혈액 검체에서 생화학적 분석을 통해 난소기능을 파악하는 방법이 사용된다. 일반적으로 가장 많이 사용되는 방법은 혈청 FSH와 혈청 E2의 측정이다. 이는 간단하게 환자의 혈액 채취를 통해 분석할 수 있으며, 그 가격도 임상에서 받아들일 만한 정도이다. NCCN Guideline에서도 60세 이하의 환자에서 폐경을 판단하기 위한 기준으로 FSH와 E2의 혈청 농도를 제시하였다. FSH와 E2로 폐경을 판단할 때 어려운 점은 FSH와 E2의 농도는 월경 주기에 따라 달라지기 때문에 1회 측정만으로 환자의 폐경 여부를 판단하기는 어렵다는 것이다. 따라서 주기적으로 반복 측정된 값을 사용할 것이 권유되고 있으며, 또한 명확하게 제시되어 있는 기준도 아직 없어 이에 대한 연구도 필요하다. 더하여 호르몬수용체 양성 유방암에서 표준치료로 사용되고 있는 tamoxifen을 사용하고 있는 항암화학요법 후 무월경 환자에서의 FSH 농도는 tamoxifen의 영향으로 폐경 전 수준으로 떨어져 있는 경우가 많고 E2 농도는 상승하는 경우가 많아 난소기능을 판

단 하는데 그다지 도움이 되지 못한다. 이러한 결과를 종합하여 볼 때, 진단 시 호르몬수용체 양성 유방암환자가 tamoxifen을 사용 중 측정된 혈청 FSH와 E2는 환자가 무월경 상태라고 하더라도 환자의 난소기능을 측정하는 방법으로는 적합하지 않다.

Anti-Müllerian hormone (AMH)은 난소의 preantral follicle과 antral follicle의 과립층세포(granulosa cell)에서 생성되는 호르몬으로 최근 불임치료 영역에서 난소예비능에 대한 검사로 사용되고 있다[8,9]. 특히 유방암환자의 폐경 상태를 측정하는 방법인 FSH 및 E2에 비하여 검사 결과가 생리 주기를 통해 비교적 일정하게 유지되어 보다 쉽게 측정할 수 있다는 장점이 있다. 최근 유방암 환자를 대상으로 한 연구에서 AMH를 사용하여 환자들의 난소예비능을 측정하여 환자들의 가임력을 측정하는 연구가 일부 진행되어 왔다. 그러나 AMH를 환자들의 폐경의 지표로 측정하여 유방암 환자의 항호르몬요법의 전략을 세우고자 하는 연구는 많지 않다. 일견 다른 연구로 보이나, 보고자 하는 바가 난소기능의 보존인가 혹은 폐경인가에 따라 결과의 분석에 차이를 보이게 될 뿐 환자의 난소기능을 확인하고자 하는 점에서는 같은 맥락을 보인다고 하겠다.

몇몇 후향적 및 전향적 연구에서 체외수정(in vitro fertilization [IVF]) 시 얻어지는 난모세포(oocyte)의 개수와 임신 확률이 혈청 AMH의 농도와 연관이 있음을 보여 AMH농도가 불임환자에서 난소 기능의 측정에 유용하다는 것을 보였으며 현재 난소자극에 대한 poor-response 혹은 no-response군을 예측하는 유용한 표지자로 사용되고 있다[10,11]. 이러한 난소자극에 대한 poor-response 혹은 no-response군은 역으로 생각하면 aromatase 억제제를 사용할 수 있는 환자군으로 추정할 수 있다. 유방암환자에서 AMH를 난소 기능 측정에 사용한 연구도 대부분은 이 환자들의 가임력 보전과 연관된 연구들이다. 이러한 연구들을 통하여 우리가 알고자 하는 확실한 폐경의 기준으로서 AMH의 가치를 간접적으로 확인할 수 있을 것이다.

유방암 진단 시에 측정된 AMH은 건강한 여성들과 차이를 보이지 않으며, 항암화학요법 후 난소의 손상에 즉각적으로 반응하여 혈청 농도의 감소를 보인다[9,12,13]. 유방암 환자에서 항암화학요법 전 측정된 AMH은 항암화학요법 후 장기적으로 난소기능의 회복을 예측할 수 있는 인자이며, FSH, E2, inhibin 등과 같이 분석할 경우 항암화학요법 후 무월경인 유방암 환자에서의 난소기능을 추정하는데 도움이 될 것으로 보고되고 있다[13,14]. 본 저자들도 진단 시 유방암 환자가 항암화학요법 후 폐경이 되면 더 좋은 예후를 가진다는 점에 착안하여 선행항암화학요법을 시행한 호르몬수용체 양성 폐경 전 유방암 환자들에서 수술 시 측정된 혈청 AMH과 inhibin B를 환자의 예후와 연관시켜 분석하여 보았다[15]. 그 결과 혈청 AMH과 inhibin B에 의하여 폐경이 되었다고 생각된 환자 군이 난소 기능이 남아 있다고 생각된 환자

군에 비하여 더 예후가 좋은 결과를 관찰 할 수 있었다. 이와 같이 AMH과 이제까지 알려진 FSH, E2, inhibin 등을 복합하여 분석하면 항암화학요법 후 유방암 환자의 난소기능 예측에 도움이 될 것으로 추정된다.

유방암 환자들은 항암화학요법 직후뿐 아니라 tamoxifen을 사용하는 중에도 aromatase 억제제의 전환요법, 연장요법 등을 결정하기 위해 폐경의 평가가 필요하다. AMH과 tamoxifen과의 연관성은 많이 연구되어 있지 않으나, 소수의 보고에 의하면 혈중 AMH의 농도는 FSH와 다르게 tamoxifen의 영향을 받지 않는 것으로 보고되어 있다[16]. 따라서 tamoxifen 사용 중 aromatase 억제제의 사용을 고려하여야 하는 환자군에서 AMH이 FSH 보다 더 좋은 생화학적 지표가 될 가능성이 있다. 그러나 아직 이에 대한 연구가 부족하여 기준치가 정해 지지 않고 있다. 대부분의 연구에서 0.7 ng/mL-0.8 ng/mL 이하의 경우 폐경으로 정의하고 있으나 아직 공식적으로 인정받은 것은 아니다. 특히 유방암 환자와 같이 항암화학요법, 내분비요법 등에 의해서 환자의 폐경 상태를 가늠하는 것이 어려운 환자에서의 AMH의 표준치는 아직 제시되고 있지 않아 더 많은 연구가 필요하다.

결론

위에서 살펴본 바와 같이 과거 항암화학요법을 받았거나 현재 tamoxifen 등으로 내분비 요법을 받고 있는 진단 시 폐경 전 호르몬수용체 양성 유방암 환자에서 안심하고 aromatase 억제제를 사용할 수 있을 정도로 난소 기능을 정확히 평가 할 수 있는 방법은 아직 없다. 따라서 이에 대한 연구가 속히 이루어져야 할 것으로 생각되며 이는 임상에서 적용 가능할 정도로 합리적인 비용으로 간편하게 측정될 수 있는 방법이어야 할 것이다. 그러한 점에서 AMH이 현재 알려진 방법 중 가장 유용할 것으로 예상되나, 이의 증명을 위하여는 전향적인 임상연구가 필요할 것이다.

감사의 글

이 연구는 미래창조과학부 한국원자력의학원 연구운영비지원 사업의 지원을 받아 수행하였습니다(50462-2017).

References

1. Beatson GT. *On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method for treatment with illustrative cases.* *Lancet* 1896;148:162-165.
2. Tryfonidis K, Zardavas D, Katzenellenbogen BS, Piccart M. *Endocrine treatment in breast cancer: Cure, resistance and beyond.* *Cancer Treat Rev* 2016;50:68-81.

3. Krekow LK, Hellerstedt BA, Collea RP, Papish S, Diggikar SM, Resta R, et al. *Incidence and predictive factors for recovery of ovarian function in amenorrheic women in their 40s treated with letrozole*. *J Clin Oncol* 2016;34:1594-1600.
4. Park EH, Min SY, Kim Z, Yoon CS, Jung KW, Nam SJ, et al. *Basic facts of breast cancer in Korea in 2014: the 10-year overall survival progress*. *J Breast Cancer* 2017;20:1-11.
5. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). *NCCN Guidelines [Internet]*. Fort Washington, PA: NCCN; c2017 [cited 2017 Jul 4]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
6. Wallace WH, Anderson RA, Irvine DS. *Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered?* *Lancet Oncol* 2005;6:209-218.
7. Ben-Haroush A, Farhi J, Zahalka Y, Sapir O, Meizner I, Fisch B. *Correlations between antral follicle count and ultrasonographic ovarian parameters and clinical variables and outcomes in IVF cycles*. *Gynecol Endocrinol* 2012;28:432-435.
8. Visser JA, Schipper I, Laven JS, Themmen AP. *Anti-Müllerian hormone: an ovarian reserve marker in primary ovarian insufficiency*. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:331-341.
9. Meczekalski B, Czyzyk A, Kunicki M, Podfigurna-Stopa A, Plociennik L, Jakiel G, et al. *Fertility in women of late reproductive age: the role of serum anti-Müllerian hormone (AMH) levels in its assessment*. *J Endocrinol Invest* 2016;39:1259-1265.
10. La Marca A, Stabile G, Artenisio AC, Volpe A. *Serum anti-Müllerian hormone throughout the human menstrual cycle*. *Hum Reprod* 2006;21:3103-3107.
11. Lee TH, Liu CH, Huang CC, Hsieh KC, Lin PM, Lee MS. *Impact of female age and male infertility on ovarian reserve markers to predict outcome of assisted reproduction technology cycles*. *Reprod Biol Endocrinol* 2009;7:100.
12. Su HI, Flatt SW, Natarajan L, DeMichele A, Steiner AZ. *Impact of breast cancer on anti-müllerian hormone levels in young women*. *Breast Cancer Res Treat* 2013;137:571-577.
13. Bozza C, Puglisi F, Lambertini M, Osa EO, Manno M, Del Mastro L. *Anti-Müllerian hormone: determination of ovarian reserve in early breast cancer patients*. *Endocr Relat Cancer* 2014;21:R51-R65.
14. Anderson RA, Cameron DA. *Pretreatment serum anti-Müllerian hormone predicts long-term ovarian function and bone mass after chemotherapy for early breast cancer*. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1336-1343.
15. Kim HA, Seong MK, Kim JH, Kim YG, Choi HS, Kim JS, et al. *Prognostic value of anti-Müllerian hormone and inhibin B in patients with premenopausal hormone receptor-positive breast cancer*. *Anticancer Res* 2016;36:1051-1057.
16. Su HI, Sammel MD, Green J, Velders L, Stankiewicz C, Matro J, et al. *Antimüllerian hormone and inhibin B are hormone measures of ovarian function in late reproductive-aged breast cancer survivors*. *Cancer* 2010;116:592-599.