

유방암의 화학적 예방

원자력병원 외과

백 남 선

Chemoprevention for Breast Cancer

Nam-Sun Paik

Department of General Surgery, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

서 론

최근 미국에서의 유방암 발생빈도는 여성암 중에서 1위이며 성인 여성 중 1/8이 유방암의 희생자가 되고 있는 실정이나 다행히도

- 1) 유방조영술에 의한 유방암 검색법,
- 2) 유방암의 약물요법이나 수술요법 및 방사선치료법 등의 새로운 치료법의 개발과
- 3) 새로운 진단법들의 발달로 유방암에 의한 사망률은 점차 감소되고 있는 경향이다.

2000년도 미국에서 유방암으로 진단될 숫자는 약 180,000명 정도이며 이중 약 4,000명 정도가 유방암으로 사망할 것으로 예상된다.

따라서 유방암의 화학적 예방법에 과학자들은 많은 관심을 보이며 많은 연구를 하고 있다. 사실 유방암의 원인으로 생각되는 것을 피하는 것도 매우 중요하다. 즉 Life Style이나 Behavior의 변화, 그리고 HRT (Hormone Replacement Therapy)의 올바른 교육, 최근에는 유방암의 화학적 예방 등에 관한 연구로 유방암의 일차 예방의 중요성을 강조하고 있다. 즉 처음부터 유방암에 걸리지 않게 하는 것과 조기진단하여 조기치료를 받으므로써 완치율을 높히자는 이차 예방, 진행된 암이라도 여러 가지의 새로운 암 치료법의 개발과 다학적 병용요법 (Multidisciplinary combined therapy)으로 3차 예방법 또한 중요시 여겨지고 있다.

역사적으로 유방암의 화학적 예방에 관한 연구는 1992년 NSABP (The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)가 BCPT (Breast Cancer Prevention Trial) P-1을 처음 시작하였다.

즉 무작위 이중맹검의 위약(placebo)을 사용하여 Tamoxifen의 효능에 대해 임상시험을 시행하였다.

과거에 이미 Jordan등은 carcinogen-induced mammary cancer의 연구에서 Tamoxifen은 유방암의 개시(Initiation)기 와 촉진(Promotion)기 양쪽에 암예방 효과가 있음을 보고하였고(1974, 1976, 1978), 또한 유방암 환자에서 반대측 유방암의 발생을 억제하기 위한 Tamoxifen이 예방효과가 있음이 보고되었었다(Fisher 1989, EBCTCG 1992).

BCPT P-1 연구는 1992년 6월부터 1997년 9월까지 미국과 캐나다에서 13,388명이 참여한 연구로 1998년 4월에 보고되었는데 Tamoxifen을 20 mg/day로 5년 투여한 집단과 위약(Placebo)을 5년 투여한 집단으로 구분되어 연구한 결과 Tamoxifen 집단이 유방의 침윤성암 발생빈도를 낮추었다고 보고되었다.

이 연구의 또 다른 목적은 Tamoxifen의 유방암에 대한 사망률, 심혈관질환의 사망률 및 골절에 관한 연구도 포함되었었는데 그 결과는 Tamoxifen은 혈중 cholesterol을 낮추고 폐경 이후에는 골손실(bone loss)을 감소시키는 효과가 있는 것으로 보고되었다 (Fisher 1998).

BCPT P-1 trial의 내용은 중앙추적(median follow-up)기간은 54.6 M이었는데 위약집단에서는 175명의 invasive cancer가 발견되었고 Tamoxifen 투여군에서는 89명이 발견되어 RR이 0.51 ($P < 0.0001$)였다. 즉 Tamoxifen은 침윤성 유방암의 발생률을 49% 감소시켰다.

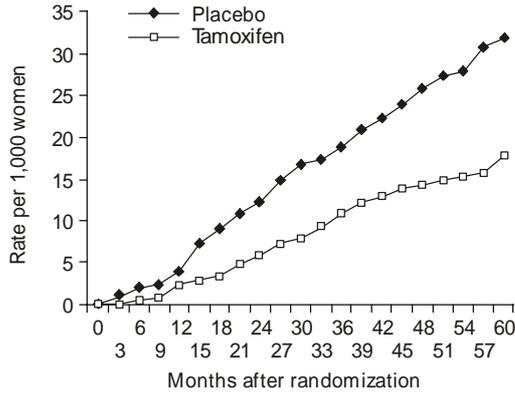


Fig. 1. Incidence of invasive breast cancer in the NSABP BCPT among 6,707 women receiving placebo (upper line) and 6,681 women receiving tamoxifen (lower line). Data adapted.¹⁴

특히 나이에 따라 35 ~ 49세는 44%, 50 ~ 59세는 51% 그리고 60세 이상에서는 55%의 발생률을 감소시켜 나이가 많을수록 예방효과가 높았다.

또한 유방암의 가족력이 있는 경우, Lobular carcinoma in situ (LCIS) RR 0.44, atypical hyperplasia는 RR 0.14로 Tamoxifen의 유방암에 대한 예방효과가 크게 부각되고 있다.

이때 두 집단에서 유방암이 발생된 경우에는 종양 크기와 액와 림프절의 소견에는 큰 차이가 없었다. 또한 연구집단 중 ER(+)집단과 ER(-)집단에서의 예방효과 비교는 ER(+)집단에서 더 효과적이었다.

타목시펜의 골절(Fractures) 예방효과는 Hip, Spine 및 Colles 골절로 조사되었는데 타목시펜 투여군에서 19% 골절 예방효과가 나타났다. 또한 자궁내막암(endometrial Cancer)에 대한 BCPT P-1의 결과는 타목시펜 투여군은 위약(Placebo) 투여군보다 자궁내막암의 발생빈도가 높았다(RR 2.5). 이와 비슷한 연구결과가 Formander (1989), Fisher (1994) 및 Assikis (1995)등에 의해 이미 보고되어 있었다.

심혈관질환(cardiovascular disease)에 관한 영향 연구에서 Tamoxifen을 사용한 집단에서 cholesterol을 12 ~ 20%를 감소시켜 심혈관질환의 발생빈도를 감소시킨다는 보고들이 있었지만(McDonald

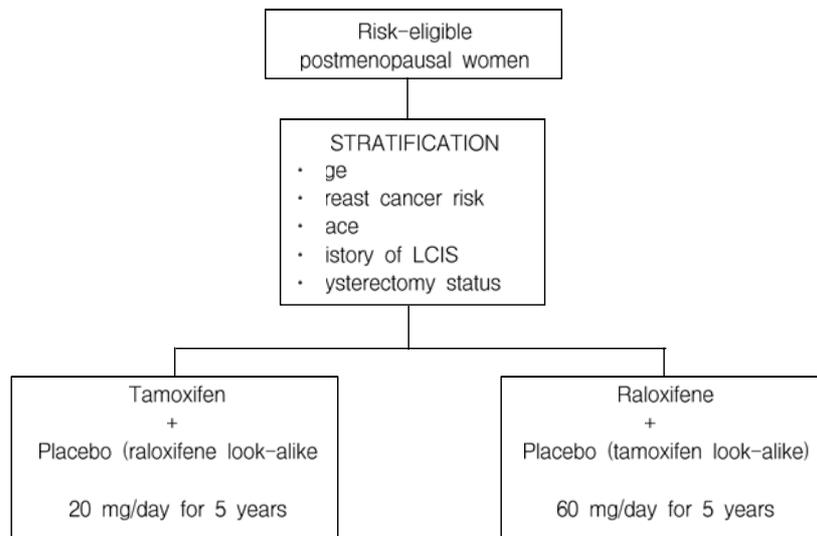


Fig. 2. Protocol schema of NSABP P-2 (the STAR trial). LCIS, lobular carcinoma-in-situ.

1995, Costantio 1997) BCPT P-1에서는 통계적 의미는 없었다.

다만 thromboembolic events (pulmonary embolism) RR 3.01 deep vein thrombosis RR 1.60는 다소 높았다.

Tamoxifen은 백내장(cataract)의 발생빈도를 높이고(Gorin 1998) 또한 hot flush (29% 증가)나 vaginal discharge (13% 증가)등 부작용이 보고되었고 신체적으로나 정신적 또는 sexual function에는 차이가 없었고 체중에 관해서도 큰 차이가 없었다.

그러나 영국의 Powles (1998)와 이태리는 Veronesi (1998)등은 그들의 연구에서 타목시펜의 유방암 발생 억제 효과의 통계적 의의를 발견하지 못하였다.

최근 Raloxifen (benzothiophene selective estrogen receptor modulator)은 폐경 후 여성의 골밀도를 증가시켜 골다공증을 예방하거나 치료에 사용되고 있는데 유방암의 화학적 예방에도 많은 효과가 기대되고 있다. 즉 MORE (The Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation)의 연구결과는 RR 0.24, $P < 0.001$ 이었고 ER(+)환자에서 더 효과적이었으며 특징적인 것은 자궁내막암의 발생빈도에 영향을 주지 않았다.

따라서 ASCO는 NSABP BCPT와 MORE의 연구결과를 얻은 후 아직까지는 MORE의 data는 Premature한 상태로 더 모아야 할 것을 제외하고 현재로서는 Tamoxifen의 복용(20 mg/day)을 권장하고 있다.

최근 NSABP는 1999년 7월 1일부터 The 2nd breast cancer prevention trial, 즉 The Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) trial을 시작하였다. 즉 폐경 이후의 여성에서의 Tamoxifen (20 mg/day)과 Raloxifene (60 mg/day)의 각각 5년씩의 복용결과를 비교하는 것이다. 여기에는 미국, 캐나다 및 Puerto Rico 등에서 500개 센터에서 진행되고 있다.

그러나 현재까지는 Tamoxifen의 유용성은 인정되고 있다.

유방암의 예방을 위해서는 원인이 명확히 알려져 있지 않은 현실에서 완전 예방은 어려운 형편이나 모든 암의 발생원인은 환경성 발암물질(공해, 음식물)로 80~90%가 발생하므로 고칼로리, 고지방, 고

단백을 피하고, 금연하며, 30세 이상의 여자들은 적어도 1달에 1회 자가진단하고 1년에 1회씩 유방진찰을 받으면 현재 유방암의 1/3이 예방(1차 예방)이 될 수 있고 1/3은 2차 예방(조기 진단, 조기 치료)이 가능할 것으로 생각된다. 2차 예방을 위해서는 성인이 된 모든 여성에게 매달 유방의 자가 진단을 하도록 계몽하고, 의사들은 여성들의 진찰시 유방진찰을 빼지 말아야 하며, 유방암의 가족력이 있는 여성은 유방암 치료 전문의에게 매년 1회 정도 유방암 검진을 받고(20대 여성은 유방 특수 촬영을 가능한 한 피한다. 왜냐하면 X-ray 자체가 유방암을 일으킬 수 있기 때문이다. 따라서 멍울이 만져질 때는 세침세포검사가 가장 바람직하다.), 30대, 40대 여성은 누구나 매년 유방 검진을 받되 유방 특수 촬영은 2~3년마다 하면 되며, 50대 이상은 매년 검진을 받고 매년 촬영해 보는 것이 좋다. 끝으로 긍정적인 사고로 서로 어울려 사는 생활태도가 유방암 발생을 예방할 수 있다. 즉 자존심 내지 아집의 성격을 버리는 것이 정신건강에도 좋다. 그리고 항상 밝고 긍정적인 태도로 삶을 영위하는 것이 중요하다.

참고 문헌

- 1) Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000; 50: 7-11.
- 2) Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, et al. Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1571-1579.
- 3) Mettlin C. Global breast cancer mortality statistics. *CA Cancer J Clin* 1999; 49: 138-144.
- 4) Jordan VC. Antitumor activity of the antioestrogen ICI 46,474 (tamoxifen) in the dimethylbenzathracene (DMBA)-induced rat mammary carcinoma model. *J Steroid Biochem* 1974(abstr); 5: 354.
- 5) Jordan VC. Effect of tamoxifen (ICI 46,474) on initiation and growth of DMBA-induced rat mammary carcinomata. *Eur J Cancer* 1976; 12: 419-425.
- 6) Jordan VC, Allen KE, Dix CJ. Pharmacology of tamoxifen in laboratory animals. *Cancer Treat*

- Rep* 1980; 64: 745-759.
- 7) Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy: 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet* 1992; 339: 1-15.
 - 8) Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. *Int J Gynaecol Obstet* 1995; 49: 241-257.
 - 9) Costantino JP, Kuller LH, Ives DG, et al. Coronary heart disease mortality and adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 776-782.
 - 10) McDonald CC, Alexander FE, Whyte BW, et al. Cardiac and vascular morbidity in women receiving adjuvant tamoxifen for breast cancer in randomised trial : The Scottish Cancer Trials Breast Group. *BMJ* 1995; 311: 977-980.
 - 11) Gorin MB, Day R, Costantino JP, et al. Long-term tamoxifen citrate use and potential ocular toxicity. *Am J Ophthalmol* 1998; 125: 493-501.
 - 12) Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101.
 - 13) Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: Preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women-Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352: 93-97.
-