부인암과 호르몬 대체 요법

우리나라의 일반적 암발생율과 마찬가지로 부인암 역시 매년 증가하고 있으나, 최근 생존율 역시 증가하고 있어 많은 여성들이 부인암 치료 후에 암생존자로 많은 시간을 보내게 됩니다. 따라서 암치료가 끝난 여성에서 생존 자체뿐 아니라 삶의 질을 향상시키는 것이 중요합니다. 수술 및 항암화학요법 혹은 방사선요법 등의 부인암 치료를 받는 경우, 갱년기 혹은 폐경전 여성들은 갱년기 증상을 겪거나, 자연 폐경보다 이른 시기에 폐경을 경험하는 경우가 많습니다. 적절한 호르몬 대체 요법을 시행하면, 갱년기 증상의 호전, 골다공증이나 심혈관계 질환의 예방에 도움이 되므로, 부인암 생존자에서 효과적이고 안전한 호르몬 대체 요법이 필요합니다.

또한 자연적 혹은 양성질환으로 인한 수술적 폐경의 경우에도 갱년기 증상이 유발되어 호르몬 대체 요법을 고려할 수 있으나, 2002 년 발표된 WHI (Women's Health Initiative) study 에서 폐경기 호르몬 대체 요법이 유방암의 위험도 및 혈전증을 증가시킬 수 있다는 발표가 나온 뒤로 암발생에 대한 공포심이 이러한 치료를 망설이게 하고 있습니다. 더불어 암을 진단 받고 치료 받은 여성 환자들 다수는 호르몬 대체 요법이 암의 재발에 영향을 줄 수도 있다는 생각에 더욱 호르몬 대체 요법을 꺼리기도 합니다. 물론 WHI 추적 연구 결과, 비교적 젊은 연령층에서는 이러한 호르몬 대체 요법의 부작용이 매우 적은 것으로 나타나, 최근 암환자가 아닌 경우 저용량의 호르몬 대체 요법이 추천되고 있습니다. 암환자에서는 아직까지 이러한 대단위 연구는 부족하지만, 여러 연구를 통해 근거가 제시되고 있습니다.

1. 자궁경부암 (cervical cancer)

자궁경부암은 우리나라에서 증가율이 둔화되고 있지만 여전히 가장 흔한 부인암입니다. 자궁경부암은 다수가 상피세포암 (squamous cell carcinoma) 혹은 선세포암 (adenocarcinoma)의 조직형으로, 최근 연구결과들에 따르면 이들은 많은 경우 호르몬에 무관한 것으로 되어 있습니다 (Hinds and Price, 2010). 따라서 난소로의 전이가 없는 젊은 여성에서는 난소보존술을 시행하므로, 암치료 자체가 갱년기 증상과 관련이 없습니다. 그러나 수술시 난소 절제술을 시행하거나, 난소가 남아있더라도 항암화학요법 혹은 방사선요법 때문에 이후에 갱년기 증상이 나타날 수 있습니다. Lacey 등이 570 명의 자궁경부암 환자-대조군 연구에 따르면 에스트로젠 보충요법인 호르몬 대체 요법이 자궁경부암을 증가시키지 않는 것으로 보고되고 있습니다. Ploch 등의 전향적 연구에서도 호르몬 대체 요법을 사용한 환자에서 위약 그룹과 비교할 때, 암의 재발이나 5 년 생존율 등의 차이가 없는 것으로 보고되었습니다.

따라서 현재까지는 자궁경부암은 호르몬과 크게 관련이 없으며, 호르몬 대체 요법이 예후에 영향을

끼치지 않는 것으로 여겨져, 자궁경부암 환우에게 호르몬 대체 요법을 비교적 안전하게 사용할 수 있는 것으로 권고할 수 있습니다.

2. 난소암 (ovarian cancer)

난소암은 우리나라 여성암 발생율 9 위를 차지하는 암종입니다. 난소암 발생 기전과 관련하여 일부 연구에서는 여성호르몬인 에스트로젠 수용체 자극이 중요함을 밝히고 있는 반면, 또다른 연구들은 그렇지 않다고 하고 있어, 호르몬과의 관련성이 뚜렷하지 않습니다. 또한 상피성 난소암 환자의 대부분에서 에스트로젠이나 프로제스테론과 같은 호르몬 수용체 발현이 없습니다.

난소암과 호르몬 대체 요법간의 연구들 중, WHI study 에서는 부인암 환자를 재분석한 결과, 난소암의 증가는 나타나지 않았습니다. 반면 Million Women Study 에서는 호르몬 대체 요법을 시행한 여성에서 난소암의 위험도가 증가하는 것으로 보고하였으나, 재분석에서 절대적 위험도는 매우 낮은 것으로 나타났습니다. 최근 기존의 15 개 연구를 메타분석한 연구에서 난소암과 에스트로젠 사용이 관련이 없는 것으로 보고하고 있습니다 (Coughlin et al. 2000).

난소암 환자에서 호르몬 대체 요법 사용의 안전성을 평가한 연구들 중, Eeles 등이 시행한 후향연구에서 나이, 암의 병기, 조직형 등을 교정하여 분석한 결과에서 호르몬 대체 요법을 받은 난소암 환자들과 받지 않은 환자들의 무병생존율 차이가 없었습니다. 전향적 분석을 시행한 Guidozzi 등의 연구 및 Mascarenhas 등의 연구들에서도 각각 호르몬 대체 요법이 재발 및 생존율에 영향을 끼치지 않았습니다.

따라서, 상피성 난소암 생존자들에서 갱년기 증상 등을 호소하는 경우 호르몬 대체 요법을 권고할 수 있습니다. 그러나, 만일 에스트로젠 혹은 프로제스테론 등 호르몬 발현 암종이라면 호르몬 대체 요법 사용에 주의를 기울여야 하겠습니다.

3. 자궁내막암 (endometrial cancer)

자궁내막암은 서양에서 가장 흔한 부인암으로 최근 서구화와 관련하여 우리나라에서도 급격하게 증가하고 있습니다. 자궁내막암에서 많은 경우 자궁절제술, 난소절제술, 임파절 절제술을 받게 되므로, 갱년기 증상을 호소할 수 있습니다. 자궁내막암은 다수에서 호르몬 의존성이므로, 호르몬 대체 요법의 안전성에 대한 연구가 많이 진행되고 있습니다.

호르몬 대체 요법을 시행한 여성들에 대한 WHI study 결과에 따르면, 에스트로젠-프로제스테론 병합 호르몬 대체 요법의 사용은 자궁내막암의 위험도를 높이지 않는 것으로 보고되고 있습니다. 일반적으로 프로제스테론은 자궁내벽의 증식을 억제하는 것으로 알려져 있어, 자궁이 있는 여성에서는 에스트로젠 단독 호르몬 대체 요체을 사용하면 자궁내막암의 위험도가 증가하는데 반해, 에스트로젠-프로제스테론 혼합 요법을 사용하면 자궁내막암 위험도가 높아지지 않는 것으로 알려져

있습니다. 만일 이전에 자궁절제술을 받은 여성이라면 에스트로젠 단독 요법의 사용은 자궁내막암의 위험도와 관련이 없어 사용이 가능합니다.

자궁내막암 환자에서 호르몬 대체 요법을 시행한 후향적 연구 혹은 GOG 137A study 나 Ayhan 등의 전향적 연구 결과들을 보면, 이들 환자에 있어서 호르몬 대체 요법은 재발이나 생존기간에 영향 없이 안전하게 쓸 수 있는 것으로 보입니다. GOG 137A study 는 1,236 명의 Ⅰ, Ⅱ 기 자궁내막암 환자를 대상으로 이중맹검 연구를 시행한 것으로, 에스트로젠 요법 환자군과 위약 사용 환자군에서 재발율 (1.3% vs 1.5%)이나 사망률 (3.1% vs 4.2%)에서 차이를 보이지 않았습니다. Ayhan 등의 연구에서는 에스트로젠-프로제스테론 요법과 위약 투약을 비교하였으며,평균 49.1 개월의 추적관찰 기간 동안 호르몬 치료를 시행한 군에서 대조군에 비해 재발율이나 사망률이 증가하지 않았습다.

따라서 저위험군의 자궁내막암 Ⅰ, Ⅱ 기로 자궁절제술 및 난소절제술을 받은 환자에서는 단기간의 에스트로젠 단독 호르몬 대체 요법 사용이 가능하겠습니다. 그러나 고위험군 및 진행된 자궁내막암의 경우 연구가 부족하여 호르몬 대체 요법의 사용을 권고할 수 없습니다.

4. 유방암 (breast cancer)

유방암은 현재 우리나라에서 두번째로 흔한 여성암으로, 앞서 언급한 바와 같이 WHI study 에 따르면 에스트로젠-프로제스테론 호르몬 대체 요법은 유방암의 위험도를 높입니다. 그러나 만일 이 요법을 중단하는 경우 3 년 이내 그 위험도가 호르몬 대체 요법을 받은 적 없는 여성과 동등하게 감소하는 것으로 보고되고 있습니다. 또한 WHI study 에서 이전에 자궁절제술을 받아 에스트로젠 단독 호르몬 대체 요법을 사용한 여성에서는 유방암 위험도가 증가하지 않는 것으로 조사되었습니다.

유방암 환자에서 갱년기 증상을 호소하는 여성들을 대상으로 현재까지 수행 된 임상시험들의 결과는 일관되지 않은 실정입니다. 호르몬 대체 요법과 관련된 임상시험으로는 HABIT (Hormonal replacement therapy After Breast cancer-Is It safe?) trial 과 Stockholm study 가 있는데 HABIT trial 의 경우 434 명의 환자를 무작위 배정하여 2.1 년간 치료 후 호르몬 치료가 유방암 재발의 위험을 높이는 것으로 나타나 조기 종료 되었습니다. 이에 반해 Stockholm study 에서는 378 명의 환자를 대상으로 4.1 년 간 시행한 것으로 호르몬 치료가 유방암의 재발에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났습니다.

따라서 유방암 환자에서 갱년기 증상이 있다면 호르몬 치료 외의 생활습관 교정, SSRI 등의 비호르몬 요법을 먼저 시도해 보고 이와 같은 방법이 효과가 없을 경우, 최저 용량의 단기간 호르몬 대체 요법을 고려할 수는 있습니다.

5. BRCA 유전자 돌연변이 보인자 (BRCA gene mutation carriers)

BRCA 유전자는 유방암, 난소암 발생에 관련된 유전자로, 가족 검사를 통해 유전자 돌연변이가 있는 보인자의 경우, 유방 혹은 난소에 대한 예방적 절제술을 시행할 수 있습니다. 특히 예방적 난소, 난관 절제술은 난소암 뿐 아니라 유방암의 위험율도 줄일 수 있어 효과가 좋으나, 수술에 따른 폐경이 일어나므로 갱년기 증상이 발생할 수 있습니다.

BRCA 돌연변이가 있는 유방암은 에스트로젠이나 프로제스테론 수용체 음성인 경우가 많습니다. 더불어, Armstrong 등의 연구와 Rebbeck 등의 연구에서 BRCA 유전자 돌연변이 보인자들이 예방적 난소, 난관 절제술을 시행받았을 때, 단기간의 호르몬 대체 요법은 유방암 위험도를 증가시키지 않는 것으로 보고되고 있습니다. 특히 WHI study 에서 알려진 바와 같이 예방적 난소, 난관 절제술과 더불어 이미 자궁절제술도 받은 여성이라면, 단기간 에스트로젠 단독 요법이 비교적 안전하게 사용될 수 있습니다.

반면, 호르몬 수용체 양성 유방암 병력이 있는 여성이라면, 그 위험도 때문에 2003 년 중단된 HABITS trial 에서 알려진 바와 같이 유방암의 재발이나 전이의 위험도가 증가되므로, 갱년기 증상이 있더라도 호르몬 대체 요법은 사용하지 말아야 하겠습니다.