

해외의약뉴스

여성들을 위한 유방암 예방에의 기여 : 약사들의 도전

개요

유방암은 미국 여성들 사이에서 폐암 다음으로 가장 흔한 암이다. 그러나 1989년 이후 암 검진을 통한 조기발견, 암에 대한 인식개선, 치료방법의 개선으로 유방암으로 인한 사망률은 점차 감소하고 있다. 유방암 치료는 비용과 독성 등의 이유 외에도, 100% 치료 효과를 나타내진 못하기 때문에 의사는 화학적 예방법(chemoprevention)을 사용하고 위험요인 감소와 같은 예방에 초점을 두어야 한다. 최근 미국 질병 예방 위원회(U.S. Preventive Services Task Force, USPSTF)는 미국 여성들의 유방암 발병 예방을 위하여 특정 약물 사용에 대해(타목시펜 tamoxifen 또는 라록시펜 raloxifene) 새로운 가이드라인을 발표했다. 화학적 예방법을 적용하는 여성들이 매우 적기 때문에, 약사들은 여성들에게 화학적 예방법에 대한 위험성-유익성 평가(Benefit-risk evaluation), 약물 치료, 복용량, 지시사항, 부작용, 약물 상호작용을 포함하여 화학적 예방법의 위험대비 효과를 교육하는데 중요한 역할을 한다.

여성들을 위한 유방암 예방 계획과 치료에는 상당한 노력이 요구되기 때문에, 약사들이 유방암 예방에 기여한다는 것은 하나의 도전일 것이다.

키워드

유방암, 화학적 예방법, 타목시펜(Tamoxifen), 라록시펜(Raloxifen), 약사의 역할

유방암은 체내 다른 조직으로 전이 될 수 있는 악성종양이다. 대부분의 유방암은 체관세포에서 시작되어 림프관으로 전이 될 수 있으며 림프절로 전이된다. 그 후 암세포는 혈류 속으로 들어가 우리 몸의 다른 부위로 퍼진다. 암세포의 전이를 예측한다는 것은 어렵기 때문에, 유방암 치료를 효과적으로 하기 위해서는 최대한 빨리 유방암을 발견하는 것이 중요하다.

유방암은 미국 여성들 사이에서 폐암 다음으로 가장 흔한 암이다. 하지만 1989년 이후 암 검진을 통한 조기발견, 암에 대한 인식개선, 치료방법의 개선으로 유방암 사망률은 점차 줄어들고 있다. 그러나 유방암은 여전히 여성들에게 빈번하면서도 위협적인 질환이다. 2014년 한해에 미국에서는 새로운 침윤성 유방암(invasive breast cancer) 환자가 23만 명으로 추정되며, 6만 2천명 환자가 상피내암(carcinoma in situ, CIS)으로 새로이 진단을 받고, 약 4만 명의 여성들이 유방암으로 사망한다. 미국 암협회(American Cancer Society, ACS)에 따르면, 일생동안 여성들에게 침윤성 유방암이 발병할 가능성은 약 12%라고 한다.

위험요인

유방암의 위험 요인에는 가변성 요인들과 생활과 관련된 위험요인인 불가변성 요인들이 있다(표 1). 그 외에도 유방암을 증가시키는 요인들이 있으나 아직 논란이 존재하는 요인들(예컨대, 다이어트와 비타민 섭취, 환경 속 화학물질, 흡연, 야간교대근무)과 증거가 부족한 몇몇 요인들(예컨대, 발한 억제제, 브래지어, 인공

임신중절, 인공 유방 확대술)도 있다. 약사들은 환자들에게 유방암 발병을 효과적으로 줄일 수 있는 방법에 대해 전문적인 상담을 해주기 위해서는 이러한 요인들에 대해 반드시 잘 알아야 한다.

<표 1> 유방암 위험 요인

불가변성 요인	가변성 요인
<ul style="list-style-type: none">● 여성● 연령(45세 이상)● 유전적 변이(돌연변이, BRCA)● 유방암 가족력● 유방암 개인력● 인종 (백인)>흑인>황인종)● 유방조직밀도● 특정 양성유방조건*● 유방의 섬유선종(LCIS)● 생리기간 (이른 초경, 늦은 폐경)● 과거 흉부 방사선검사● 디에틸스틸베스트롤(Diethylstilbestrol) 노출	<ul style="list-style-type: none">● 자녀가 없음 (약간의 위험성 증가)● 경구 피임약 (약간의 위험성 증가)● 피임제(Depo-Provera) (약간의 위험성 증가)● 폐경기 이후 호르몬 치료 (사용 2년 후 위험성 증가)● 모유수유 (약간의 위험성 감소)● 음주 (위험성 증가)● 비만 (위험성 증가)● 운동 (위험성 감소)

* 비정형성이 있거나 없는 증식성 병변(Proliferative lesions with or without atypia).

BRCA : 유방암 감수성 유전자, breast cancer susceptibility gene.

병리학적 측면

특정 요인들이 어떻게 일반 세포를 암세포로 발전시키는지 명확하게 알 수는 없다. DNA의 유전자 돌연변이가 유전자 기능(예컨대, 종양 유전자가 빠르게 세포분열을 하거나 종양 억제유전자가 더 이상 비정상적 성장을 막지 못하는 경우)을 바꿈으로써 유방암으로 발전한다고 알려져 있다. 그러므로 유방암의 대부분은 유전된 종양억제유전자(BRCA)에 의해서가 아니라 저침투성(low-penetrance) 돌연변이 혹은 유전자 변형에 의해 발생한다. 유전자 검사는 유전된 돌연변이 유전자를 가지고 있는 여성을 진단하는데 도움이 되며, 따라서 이들 여성들의 암 위험을 줄일 수 있다(예컨대, 화학적 예방을 위해 약물을 복용하거나 예방수술을 받는 것). 또한 여성들의 후천적 유전자의 변화를 보는 것은 의사들이 유방암 예후를 예상하는데 도움이 된다(예컨대, 인간 상피세포 성장인자 수용체-2[HER2] 암 유전자를 가진 여성의 공격성 유방암).

유방암 예방

암 치료는 비용과 독성 등의 이유 외에도, 100% 치료 효과를 나타내진 못하기 때문에 의사들은 예방에 초점을 둬야 하며, 유방암을 예방하는 최고의 방법은 위험 요인들을 줄이는 것이다. <표 1>에 제시한 가변성 위험 요인들은 체중관리와 규칙적인 운동(적당한 운동부터 격렬한 운동은 유방암의 위험을 낮춘다고 많은 연구에서 나타남), 올바른 식사(일부 연구에 따르면, 채소, 과일, 닭고기, 생선, 저지방 유제품이 유방암위험을 줄인다고 함), 금주를 함으로써 줄여야 한다.

타목시펜(Tamoxifen)과 라록시펜(Raloxifene) : 2013년 USPSTF에서는 이전에 유방암, 유관상피내암(ductal carcinoma in situ, DCIS) 또는 유방상피내암종(lobular carcinoma in situ, LCIS) 진단을 받지 않은 무증상 여성들에게 특정 약물(에스트로겐수용체 조절약물로 잘 알려진 약물 또는 SERMs)을 권고하였다. USPSTF에서는 여성들의 유방암 위험 감소정도를 측정하기 위해 5년간 타목시펜 또는 라록시펜을 복용하도록 권고하였다(표 2). 반면에, 미국임상종양학회(the American Society of Clinical Oncology, ASCO)에서는 게일모델(Gail Model) 또는 유방상피내암종(LCIS)의 병력을 가진 여성들에 대한 연구결과를 바탕으로 이러한 약물 복용이 유방암 위험을 1.66% 차단한다고 하였다. 그러나 이렇게 낮은 감소율로는 많은 여성들이 약물 복용을 통해 유방암 위험이 감소하는 순효과는 보지 못할 것이다.

〈표 2〉 유방암 위험성 감소에 사용되는 약물

구분	적응증	용법	작용기전	효과성	부작용	상호작용
타목 시펜	호르몬 수용체 양성, 침윤성 유방암고위험군 여성의 침윤적 유방암 예방. (비정형증식증 또는 LCIS 그리고 가족력이 있는 폐경 후 여성)	5년간 매일 20mg 경구투여	항여포호르몬 : 에스트로겐 수용체에 결합하고 에스트로겐과 결합하여 작용하는 것을 방해함으로써 암 성장을 억제함.	유방암 감소 : 45~49 %	블랙박스 경고(Black box warning): 무손상 자궁을 가진 폐경기여성의 자궁이나 자궁내막의 악성 종양(일부 치명적인)의 발생 빈도를 증가시킴 : 심각한 혈栓, 뇌졸증 그리고 폐색전증(PE)	SSRIs(세라토닌 재흡수 억제제) : 강력한 CYP2D6 저해제(파록세틴, 플루옥세틴) 그리고 적당한 CYP2D6 저해제(세르트랄린)는 타목시펜의 효과를 감소시킴 : 파록세틴과 병용투여시 유방암으로 인한 사망 위험성 증가
라록 시펜	골다공증을 가진 폐경 여성의 유방암을 예방한다는 FDA 승인을 받음.	5년간 매일 60mg 경구투여	벤조티오펜 유도체 : 타목시펜의 항여포호르몬과 유사하나 자궁조직에서 에스트로겐 길항제로서 자궁내막의 암 위험성을 낮춤.	침윤성 유방암 위험률 감소 : 76%	타목시펜에 비해 다리와 페에 혈액응고 그리고 자궁암의 위험이 낮음 : 심부정맥혈전증(DVT) 또는 폐색전증(PE)의 위험성과 관상 동맥 사례를 가진 여성의 뇌졸중의 증가로 인해 사망 위험성이 높아짐.	담즙산 격리제와 신지록신은 라록시펜의 흡수를 저해함(위험 D: 치료개량을 고려). 라록시펜은 오스페미펜의 이상 독성 반응을 증가시킴(위험 X: 병용금지).

의사들은 다른 위험 요인들(연령, 인종 또는 민족, 초경 나이, 첫 번째 출산 나이, DCIS 또는 NCIS와 관련된 개인력, 유방암과 관련된 가족력, 유방조직검사, 체질량 지수, 폐경상태 또는 폐경 나이, 유방 밀도, 에스트로겐 또는 프로게스틴의 사용, 흡연, 음주, 운동 그리고 다이어트)에 의한 여성들의 유방암 위험도를 평가하기 위해 유방암 위험도 평가 모델을 사용할 수도 있다.

위험도 평가는 그 이후에도 위험요인들의 변화에 따라 재시행 되어야 한다. 모든 위험도 평가 모델들(예컨대, 국립 암 연구소, 프리만, 유방암 감시 컨소시엄(BCSC), Rosner-Colditz, Chlebowski, Tyrer-Cuzick)이 방사선 치료 경험이 있는 여성들이나 BRCA1 또는 BRCA2 유전자 변형 병력이 있는 여성들에게 사용되어서

는 안 될 것이다. USPSTF는 특정 모델을 지지하는 것이 아니라 유방암 위험률이 10% 이상인 여성들은 반드시 경력 있는 유전 상담가에게 유전자 검사에 관한 상담을 받도록 권고하고 있다.

USPSTF에 따르면, 의사들은 약물 부작용의 위험이 낮으나 유방암 위험도가 높은 여성들에게 유방암 위험을 줄이는 약물을 제공하고 이와 관련하여 환자와 반드시 논의하여야 한다고 하였다. 또한 ACSO는 2013년 새로운 가이드라인을 통해 의사들은 유방암의 위험률을 줄이기 위해 예방약물, 효과, 그리고 부작용에 관한 정보를 환자들에게 공유하고 제공해야 한다고 권고하였다.

유방암의 위험성을 낮추기 위해서는 타목시펜과 라록시펜을 5년 간 매일 각각 20mg 그리고 60mg 복용해야 한다. 1,000명의 여성들을 대상으로 5년간 위약(대조군)과 비교한 결과 타목시펜은 7개 케이스 그리고 라록시펜은 9개의 케이스에서 침윤성 유방암 발생을 감소시키는 것으로 나타났다. ASCO는 그 외의 방법으로 화학적 예방을 위해 FDA의 정식 승인을 받지 않은 약물일지라도 폐경기 이후의 여성들에게 엑세메스테인(exemestane)을 5년 간 매일 25mg 복용하도록 권고하고 있다.

타목시펜과 라록시펜 모두 골절 위험을 줄이지만 골다공증 또는 골밀도가 낮은 여성에게는 라록시펜을 사용하는 것이 좋다. 그러나 타목시펜과 라록시펜은 유방암 발병위험이 없는 여성들과 혈전 색전증(thromboembolic)을 겪은 여성(예컨대, 심부정맥혈전증, 폐동맥 색전증, 뇌졸중 또는 일과성 허혈성 발작), 임신 또는 모유수유중인 여성들 그리고 호르몬 치료와 호르몬 피임제를 함께 사용하고 있는 여성들에게는 사용되어서는 안된다.

타목시펜의 일반적인 부작용에는 정맥 혈전 색전증, 자궁내막암, 자궁 출혈, 백내장, 혈관운동증상, 질 분비물, 가려움, 질 건조가 있으며, 라록시펜의 가장 흔한 부작용은 정맥 혈전 색전증, 자궁출혈, 백내장, 혈관운동증상, 근육경직이다.

아로마타제 억제제(Aromatase Inhibitors) : 아로마타제 억제제(예컨대, 아나스트로졸(anastrozole), 엑세메스테인(exemestane), 레트로졸(letrozole))는 호르몬 수용체 양성(estrogen receptor-positive (ER+))인 폐경기 이후 여성들의 유방암을 예방하기 위해 연구되었다.

The International Breast Cancer Intervention Study II에 따르면, 아나스트로졸을 5년 동안 투여한 고위험 폐경기 이후 여성들의 유방암 발생률이 약 50%를 감소하였으며, 자궁내막암, 출혈, 혈액응고, 혈전 색전증의 발병은 없었다고 한다. 최근 연구에 따르면, 엑세메스테인은 폐경기 여성의 에스트로겐 생성을 막아, 침윤성 유방암을 65%까지 줄여준다고 한다.

이들 약물의 일반적인 부작용으로는 관절통증, 강직, 골다공증이나 골절의 위험까지 초래할 수 있는 골 소실이 있다. 그러나 아로마타제 억제제는 아직 FDA에서 유방암 예방약물로 승인되지 않았다.

타목시펜과 라록시펜의 부작용과 상호작용

약사들은 유방암 고위험군 여성들에게 화학적 예방법의 장단점에 대해 상담해줄 수 있으며, 약물을 사용하는 동안 그들의 걱정을 덜어주고 약의 부작용에 대해 자각 할 수 있도록 타목시펜과 라록시펜의 부작용에 대해서는 반드시 알아야 한다. 이와 더불어 환자 정보를 통해 타목시펜 또는 라록시펜과 어떤 약물이 상호작용이 있는지 검토함으로써 타목시펜 또는 라록시펜과 상호작용이 일어나는 약물은 다른 약물로 바꿀 수 있다.

높은 유방암 발병률을 가지고 있는 여성들을 위한 예방수술

USPSTF는 유방암 발병 가능성이 높고 유전적으로 BRCA 돌연변이를 가진 여성들에게 유전자 검사(BRCA 돌연변이는 드물고 검사비용이 비싸기에)를 하기 전에 유전 상담하도록 권고하고 있다. 유방암 발병률이 매우 높은 여성들(가족력, LCIS 또는 과거병력, 변형된 BRCA 유전자를 가진)에게 예방수술(유방절제술, 난소절제술)은 선택 사항이다.

유방절제술은 유방암을 진단 받기 전에 유방 양측을 절제하는 것으로(한 쪽 유방에 암 진단을 받은 여성들에게도 적용되었음) BRCA 돌연변이를 가진 여성에게는 적용될 수도 있고 적용되지 않을 수도 있다. 유방제거는 완벽하게 유방암을 예방하는 것이 아니라 유방암 발병률을 97%까지 줄일 수 있다.

예방적 난소 절제술은 폐경기 전에 난소를 제거 하는 것으로 유방암 발병위험을 50% 이상 줄인다.

유방암 검사

성공적인 유방암 치료를 위해서는 암이 국부적일 때 발견하는 것이 굉장히 중요하다. 따라서 여성들은 유방암 조기 발견을 위해 최대한 ACS 가이드라인을 따라야 한다. 유방암은 자가진단과 임상검사, 유방촬영(mammogram) 또는 MRI를 통해 검사가 가능하다<표 3>.

<표 3> 유방암 검사 방법

연령	방법	코멘트
20대 부터	자가진단 : 신체검사 중 전문가에 의해 검사 실시	우연히 유방응어리를 발견할 수 있거나 무엇인가 이상함(응어리, 부종, 피부자극, 움푹派人, 유두 통증, 또는 함몰)을 알 수 있음.
20~30대	적어도 3년에 한 번씩 전문가에 의해 유방임상검사 실시	자신의 유방의 변화와 조기진단테스트 및 위험 요인 들에 대해 전문가와 상의할 수 있는 기회가 제공됨.
40대 이상	유방촬영 매년 실시, 50~74세 여성은 2년에 한 번씩 유방촬영 실시	유방암을 진단하는 매우 효과적이고 중요한 방법 : 그러나 유방촬영은 암을 놓칠 수 있고 허위양성 결과가 나올 수 있음.
고위험 여성	20% 이상의 유방암 위험도를 가진 여성, BRCA1 또는 BRCA2 유전자 돌연변이(또는 가족력), 10~30세 사이에 흉부방사선치료를 받거나 특정 유전적 증후군이 있는 여성은 MRI와 유방촬영을 매년 실시	MRI는 유방암 위험도가 15% 이상인 여성에게는 권하지 않음. MRI는 유방촬영보다 암 진단을 잘할 수 있지만 유방촬영에서 진단할 수 있는 암을 놓칠 수도 있음.

최근 the Swiss Academy of Medical Sciences에서는 유방촬영의 유용성에 대해 허위양성 테스트와 과진단의 위험이라는 측면에서 의문을 제기하였으며, the Canadian National Breast Screening Study에서는 25년간 추적연구를 진행한 결과 환자의 21.9%가 과진단되었다고 하였다(예를 들면, 44,925명중 106명이 유방암 치료를 불필요하게 받음). 이와 더불어, Cochrane study에서는 60만 명 이상의 여성을 대상으로 시험한 결과 유방촬영은 유방암 사망률을 줄이는데 큰 효과가 없는 것으로 드러났다. 그러나 전국 설문조사에 따르면, 71%의 미국 여성들은 여전히 유방촬영이 유방암발병을 최소 50% 줄인다고 믿고 있었으며, 72.1%는 1,000명당 최소 80명의 죽음을 예방할 수 있다고 생각하는 것으로 나타났다. 그러나 유방촬영의 유방암 발병 감소율은 20%로 나타났으며, 유방암 사망예방률은 1,000명당 1명꼴인 것으로 나타났다.

약사의 역할

약사는 여성들에게 점차 증가하는 유방암 발병 위험성을 줄이는 데 중요한 역할을 할 수 있다. 화학적 예방을 위해 타목시펜(항호르몬치료제)과 라록시펜(에스트로겐 수용체조절제)을 사용할 수 있는 여성들은 매우 적었기 때문에(2000년도에 단지 0.2%의 여성들과 15%이상의 고위험군만이 타목시펜을 맞았음), 약사가 의료진 및 다른 의료 전문가들과 조화를 이뤄 유방암을 예방하기 위해 사용되는 약물의 이점에 대해 연구할 수 있는 기회가 되었다. 약사는 환자들로 하여금 우려를 해소하고 자신의 의사결정에 자신감을 갖도록 하기 위해 화학적 예방법의 이점과 위험성, 적절한 투여량과 약물 지시사항, 잠재적인 부작용 그리고 약물 상호작용에 대한 정보를 제공할 수 있다. 또한 여성들은 유방암의 위험 요인, 자가진단, 유방검진 그리고 증가하는 유방암의 위험성을 예방하는 방법에 대한 정보를 제공받아야만 한다.

공공 또는 지역사회 봉사 활동을 통해, 약사들은 많은 여성들에게 유방암의 위험성을 효과적으로 감소시키기 위해 사용할 수 있는 약물에 대해 알릴 수 있으며, 결과적으로 유방암 예방효과에 상당한 기여를 할 수 있다. 이것은 비용과 계획, 의사소통, 광고, 유방암 예방 캠페인의 실행과 같이 상당한 노력이 요구되기 때문에 분명히 쉽지 않은 일일 것이다, 약사들에게는 진정한 도전일 것이다.

■ 원문정보 ■

USPharmacist, 2014.9.17

http://www.uspharmacist.com/content/c/50568/?t=health_policy--public_policy,women%27s_health