

중 설

유방암 생존자와 비만

유선미

인제대학교 해운대백병원 가정의학과

Obesity of Breast Cancer Survivors

Sunmi Yoo

Department of Family Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Busan, Korea

Obesity is a known risk factor for breast cancer, especially in postmenopausal women. The pathophysiology of breast cancer involves estrogen production in adipose tissue after menopause, leptin-mediated tumor cell proliferation, chronic inflammation, and insulin resistance. Obesity can also develop post-diagnosis and during treatment, with younger premenopausal women being more susceptible to weight gain. Weight gain is more common in women who were administered certain chemotherapy regimens. Although endocrine therapies such as tamoxifen or aromatase inhibitors do not significantly contribute to weight gain, these could elevate the risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease. Further, the incidence of lymphoedema, cancer recurrence, and mortality is higher in breast cancer survivors with obesity compared to normal weight breast cancer survivors. Multidisciplinary interventions that incorporate dietary modification, physical activity, and psychosocial support are beneficial for weight reduction and improve quality of life. Therefore, weight management strategies should be integrated early in breast cancer treatment protocols. Further research is needed to determine whether obesity interventions can mitigate breast cancer recurrence or mortality, assess long-term weight loss maintenance, and identify optimal body mass index targets to minimize complications. High quality, longitudinal intervention studies are warranted to enhance outcomes for survivors of and patients with breast cancer.

Keywords: Breast neoplasms, Cancer survivors, Obesity, Weight gain, Obesity management

Received August 29, 2024
Revised October 11, 2024
Accepted December 11, 2024

Corresponding author

Sunmi Yoo

Department of Family Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, 875 Haeun-daero, Haeundae-gu, Busan, Korea

Tel: +82-51-797-3220

E-mail: syoo@paik.ac.kr

서론

비만은 다양한 질병의 위험요인이다. 특히 비만이 유방암 발생과 연관성이 깊다는 의학적 근거가 많이 축적되었다. 비만을 유발하는 에너지 대사 이상과 면역 조절 장애가 유방암 발생에도 관여한다. 비만은 주로 백색지방조직에서 만성 염증을 일으키고 염증을 유발하는 사이토카인을 분비하여 면역조절 장애를 일으킨다. 백색지방조직으로 구성된 유방에 생긴 악성종양은 암 발생부터 치료 과정에 이르기까지 다양한 과

정에서 비만의 영향을 받는다.¹

유방암은 한국여성에게서 갑상선암에 이어 두 번째로 흔히 발생하는 암이다. 국내 연간 여성 유방암 발생자는 2011년 18,575명에서 2021년 28,720명으로 꾸준히 증가하였다. 2010년 이전에는 폐경 전 여성의 유방암 발생이 폐경 여성보다 많았으나 2015년에는 폐경 후 여성의 유방암이 전체 유방암의 53.5%를 차지하여 구미 여성의 발생 패턴과 비슷하게 되었다.² 0기나 1기에 진단되는 경우가 70%에 달하여 수술 후 10년 생존율은 84.8%로 높은 편이고 총 유방암 생존자는



약 28만 명에 달한다.³ 한국인 유방암 생존자들은 재발방지를 위하여 주로 식이요법과 운동을 하고 생존자 자조모임을 통해 정보를 얻지만⁴ 비만 관리에 대한 관심은 적은 것 같다. 유방암을 치료하는 의사들이 유방암 생존자의 비만을 어떻게 관리하는지 거의 보고되지 않았다.

이 종설의 목적은 비만과 유방암이 서로 어떤 영향을 주고받는지에 대해 최근의 역학자료와 의학적 근거를 알아보고 이를 근거로 유방암 생존자의 효과적인 비만관리 전략을 제시하는 것이다. 이 글에서 다룰 구체적인 질문은 다음과 같다. 1) 비만은 유방암의 위험요인인가? 2) 유방암 진단과 치료는 암생존자의 체중과 비만관련 질병 발생에 어떤 영향을 주는가? 3) 비만은 유방암 생존자의 예후에 영향을 주는가? 4) 유방암 생존자의 비만을 어떻게 치료하고 예방할 수 있는가?

본 론

1. 비만은 유방암의 위험요인인가?

1) 역학적 근거

비만은 특히 폐경 후 여성에게서 유방암 발생의 위험요인이다. 국내 보험공단 검진과 청구자료를 이용하여 약 270만명의 여성을 평균 8.4년간 추적관찰한 연구 결과, 체질량지수(body mass index, BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 인 폐경 후 여성의 유방암 발생 위험은 정상 BMI ($18.5\text{--}22.9 \text{ kg/m}^2$)인 여성에 비해 1.49배(95% confidence interval [CI], 2.38 to 1.61)로 유의하게 높았다. 허리둘레 95 cm 이상으로 복부비만인 경우에도 80–84.9 cm인 여성에 비해 유방암 발생 위험이 1.19배(95% CI, 1.10 to 1.29) 높았다. 반면에 BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ 인 폐경 전 여성에서는 정상 BMI인 여성에 비해 유방암 발생 위험이 0.89배(95% CI, 0.81 to 0.97)로 유의하게 낮았다.⁵ 국내 단일센터에서 유방암 수술을 받았던 여성을 대상으로 한 연구 결과, 유방암 2기 또는 3기 여성들은 조기 유방암으로 진단받은 여성들에 비해 BMI가 높았고,⁶ 같은 지역에 사는 비슷한 연령 여성들에 비해 비만도가 높은 유방암 환자들은 진단 당시 암종이 크고 림프절 양성도 더 많았다.⁷ 폐경 후 여성에서 BMI가 증가할수록 유방암 발생이 증가하는 경향은 서구와 일본 여성에서도 비슷하게 나타난다. 폐경 전 여성의 경우 비만한 서구 여성은 유방암 발생이 감소하는 경향을 보이지만 일본 여성에서는 통계적으로 유의하지 않았다.⁵

World Cancer Research Fund에서 폐경 전 유방암 환자 22,900명과 폐경 후 유방암 환자 103,000명을 포함하는 126개 코호트 연구를 이용하여 메타분석을 시행하였다. 그 결과 진단 당시 BMI가 5 kg/m^2 증가할 때, 폐경 전 여성의 유방암 발생 위험은 감소하지만 (relative risk [RR] = 0.94; 95% CI, 0.91 to 0.98) 폐경 후 비만 여성의 유방암 발생 위험은 증가하였다(RR = 1.12; 95% CI, 1.10 to

1.15). 과거에 18–30세일 때보다 BMI가 5 kg/m^2 증가한 경우에는 폐경 전후 여성 모두 유방암 발생 위험이 감소하였다(폐경 전 RR = 0.86; 95% CI, 0.78 to 0.96; 폐경 후 RR = 0.81; 95% CI, 0.75 to 0.87).⁸

호르몬 수용체 유무에 따라 비만과 유방암 발생의 연관성이 다르게 나타난다. 메타분석에 따르면 비만할수록 유방암 발생이 증가하는 경향은 폐경 후 여성 중에서 에스트로젠 호르몬 수용체 양성인 유방암에서만 나타난다. 폐경 전 여성에서는 BMI가 증가할수록 에스트로젠 수용체 양성인 유방암 발생이 감소하였고, 반면에 예후가 나쁜 삼중음성 유방암의 위험은 증가하였다.^{8,9} 따라서 유방암과 비만의 연관성에는 에스트로젠이 중요한 역할을 한다.

2) 생물학적 기전

비만이 폐경 후 여성에게 유방암의 위험요인으로 작용하지만 폐경 전 여성에게 보호 효과를 보이는 기전의 중심에는 혈중 에스트로젠이 있다. 폐경 전 에스트로젠은 주로 난소에서 생성되지만 폐경 후에는 아로마타제의 작용으로 지방조직에 있는 안드로젠으로부터 생성된다. 악성 유방암 조직에는 에스트로젠이 고농도로 존재하며 폐경 후 유방암 환자에서는 에스트로젠 농도가 높다고 알려져 있다. 이에 비해 비만인 폐경 전 여성에서는 정상 체중 여성에 비해 에스트로젠이 낮다. 비만 여성의 에스트로젠이 낮은 이유는 난소에서 합성된 정상 에스트로젠 외에 추가로 지방조직에서 합성된 에스트로젠이 시상하부-뇌하수체 축에 음성 되먹임을 주어 생식샘자극호르몬 분비가 감소하기 때문이다. 이에 따라 난소 에스트로젠 합성이 감소하고 심한 경우 난소 기능이 억제되고 무월경이 발생하기도 한다. 이렇게 배란주기가 줄어들면 이 또한 혈청 에스트로겐 농도를 낮추게 되므로 폐경 전 여성에게서 비만과 유방암의 역 연관성을 보이게 된다.¹⁰ 에스트로젠의 작용과 더불어 지방조직에서 분비되는 렙틴, 비만의 만성 염증 반응, 인슐린 시그널링이 복합적으로 유방암 발생 위험에 관여한다.

지방조직은 수십 종의 아디포카인을 분비한다. 이중 대표적인 렙틴과 아디포넥틴은 정상 체중일 때와 비만일 때 서로 다른 양상으로 분비된다. 마른 사람의 지방조직에서는 지방세포가 주로 아디포넥틴을 분비하고 렙틴은 적게 분비하지만 체중이 증가하여 비만이 되면 렙틴을 많이 분비하는 지방전구세포의 비율이 높아져서 렙틴 농도가 증가한다.⁹ 렙틴은 지방과 유방조직의 세포층식에 다방면에서 작용한다. 첫째, 세포층식을 활성화하는 Janus kinase/signal transducer and activator of transcription (JAK2/STAT3), mitogen-activated protein kinase/phostatidylinositol 3-kinase/protein kinase B/(MAPK/PI3K/Akt) signaling pathway를 활성화하여 암 성장인자처럼 작용하고 암 발생, 성장, 전이 과정을 조절하는데 관여한다. 둘째, 아로마타제 활성을 증가시켜 유방암세포에서 호르몬수용체 신호를 강

화한다. 셋째, 렙틴은 대식세포를 활성화하고 염증을 일으키는 사이토카인 분비를 자극하는 작용도 한다. 이러한 렙틴의 작용은 폐경 후 여성에서 주로 나타나는 것으로 보인다.¹⁰

한편, 비만으로 지방조직이 팽창하면서 산소 공급이 감소하여 저산소증이 생기고 이로 인해 대식세포나 호중구, 비만세포 등의 염증세포 침윤이 일어나면 TNF- α , IL-6, IL-8 등의 염증성 사이토카인이 분비된다. 사이토카인의 작용으로 활성화된 nuclear factor (NF)- κ B pathway는 다시 염증성 사이토카인을 만드는 유전자를 활성화하여 연쇄적인 염증반응을 일으키고, 아로마타제 활성도 증가시켜 에스트로젠 합성도 증가한다.⁹

비만으로 인슐린 저항성이 생기면 혈중 인슐린과 IGF-1 (insulin-like growth factor-1) 농도가 증가한다. 인슐린은 세포유사분열과 이동을 촉진하고 세포 사멸을 억제하여 직접적으로 암 발생을 촉진하는 성장인자처럼 작용한다. 고인슐린혈증이 되면 성호르몬결합글로불린이 감소하므로 에스트로젠 생체이용률이 증가하여 유방암 위험이 증가한다. 유방암 조직에는 건강한 조직에 비해 인슐린 수용체와 IGF-1 수용체가 과발현되어 있다. 이들 수용체를 통해 암 발생을 촉진하는 세포 내신호체계가 활성화되는 간접적인 기전도 있는 것으로 보인다.¹¹

2. 유방암 진단과 치료는 암 생존자의 체중에 어떤 영향을 주는가?

1) 진단 후 유방암 생존자의 체중 변화

일반적으로 암에 걸려 치료를 받는 과정에서 체중이 감소하는데, 유방암 생존자들은 치료 중에 체중이 증가하는 경우가 많다. 1990년대 유방암 진단을 받은 서양 여성들의 50-96%가 치료 기간 동안 체중이 증가하였고 2.5-6.2 kg 정도 증가하는 경우가 흔하다고 보고되었다. 체중 변화는 유방암 생존자의 연령, 폐경 여부, 식사나 신체활동 등의 생활습관에 따라 다양하였지만 보조 항암요법을 받은 경우 체중이 증가한다는 연구가 많이 발표되었다.¹²

국내 단일기관에서 유방암으로 진단받은 후 5년간 체중 변화를 추적한 연구는 흥미로운 결과를 보여준다. 진단 당시 정상 BMI (18.5-24.9)였던 여성 1,546명은 연령에 따라 체중변화 양상이 다르게 나타났다: 40세 미만의 젊은 여성은 진단 후 1년간 체중이 감소하였다가 36개월이 지나면 체중이 증가하였고, 반면에 60세 이상 여성들은 24개월 이후 체중이 지속적으로 감소하였다.¹³

2) 치료가 체중 및 대사질환 발생에 미치는 영향

항암치료를 받는 동안 유방암 생존자의 체중 변화에 대한 메타분석에 따르면 평균적으로 2.7 kg (95% CI, 2.0 to 7.5) 정도 체중이 증가하였다. 하지만 포함된 연구간 이질성이 매우 높았기 때문에 연구 결과를 주의해서 해석해야 하고, 폐경이나 항암요법의 부작용인 신체활동

감소, 피로, 입맛 변화 등이 체중증가의 원인일 가능성도 고려해야 한다. 1980년대부터 2000년대 초반까지 주로 사용하던 사이클로포스퍼마이드, 메토트렉세이트, 플루오로우라실을 동시에 투여하는 항암요법을 받은 경우 유의미한 체중증가가 있었지만, 최근에 사용하는 탁센계 항암제 이용자에 대한 연구에서는 체중증가가 유의하지 않았다.¹⁴

서구 단일기관에서 내분비치료를 받은 유방암 생존자를 추적관찰한 연구에서, 폐경 전 여성(hazard ratio [HR] 1.65; 95% CI, 1.34 to 2.04)이나 항암치료를 받은 경우(HR 1.36; 95% CI, 1.04 to 1.77) 체중증가가 유의하게 많이 나타났지만 내분비치료를 받은 경우 체중증가 위험이 낮았다(HR 0.78; 95% CI, 0.62 to 0.97).¹⁵ 국내 연구에서는 항암요법을 시행한 폐경 전 여성에 대한 추적연구에서 36개월까지 체중이 감소하였다가 증가하였고, 내분비치료를 받은 경우에는 체중 변화가 별로 없었다.¹³

선택적 에스트로젠 수용체 조절제인 타목시펜이 1977년에 최초로 유방암 치료에 사용된 이후, 내분비 치료제는 유방암 사망률을 줄이는데 크게 기여하였다. 그런데 2010년대 중반 이후부터 유방암 치료에 사용되는 호르몬 치료제가 당뇨병 발생 위험을 높일 수 있다는 연구들이 발표되었다. 최근의 메타분석에 따르면 유방암이 없었던 대조군에 비해 유방암 환자는 당뇨병 발생 위험이 증가하였고(effect estimate [EE] 1.23; 95% CI, 1.13 to 1.33), 유방암 환자 중에서 타목시펜 치료를 받은 경우 당뇨병 발생 위험이 높았다(EE 1.28; 95% CI, 1.18 to 1.38).¹⁶ 국내 보험공단 청구자료를 이용하여 약 13만 명의 유방암 환자를 분석한 결과, 선택적 에스트로젠 수용체 조절제 사용자(HR 1.13; 95% CI, 1.05 to 1.21)와 아로마타제 억제제사용자(HR 1.14; 95% CI, 1.05 to 1.23) 모두 당뇨병 발생 위험이 약간 증가하였다. 선택적 에스트로젠 수용체 조절제 사용자는 뇌졸중과 정맥혈전색전증 발생 위험도 증가하였다(HR 1.20; 95% CI, 1.04 to 1.40; HR 1.47; 95% CI, 1.13 to 1.90).¹⁷

3) 내분비치료가 체중과 대사질환 발생에 영향을 주는 기전¹⁸

에스트로젠은 중추 및 말초 기전을 통해 전신의 에너지대사를 조절한다. 혈중 에스트로젠이 높으면 음식 섭취가 적고 체질량지수가 낮으며, 내당능에도 직접적으로 연관되어 있다. 에스트로젠 수용체는 말초 조직과 중추조직에 모두 존재하여 에너지대사 조절에 영향을 준다. 설 치료 모델에서 시상 하부에 있는 에스트로젠 수용체는 시상하부를 통해 음식 섭취, 에너지 균형, 포도당 내성, 운동 및 체온 조절을 조절한다. 말초조직의 경우 난소, 간, 근육, 췌장에 에스트로젠 수용체의 발현이 다르게 나타난다. 골격근에서 에스트로젠 수용체 알파는 내당능과 인슐린 민감성을 유지하고, 췌장에서 에스트로젠은 베타 세포를 보호하고 인슐린 분비와 지질 합성을 조절한다. 요약하면, 에스트로젠 수용체는 여러 조직에서 비만 관련 대사를 조절하는 복잡한 역할을 한다.

내분비 요법은 폐경에 의한 생리적 에스트로젠 손실과는 다른 방식으로 대사 조절을 방해할 수 있다.

유방암 생존자가 내분비치료를 받으면 에스트로젠과 수용체 활성화에 의한 비만 관련 대사질환에 대한 보호효과가 상쇄된다. 타목시펜은 간에서 에스트로젠 수용체에 작용하여 일부 환자에서 LDL 콜레스테롤을 낮추고 혈중 중성지방을 높이고, 지방간을 유발하기도 한다. 내분비 치료제가 어떤 기전으로 비만과 관련된 대사 이상을 일으키는지는 명확하지 않다. 동물실험에서 타목시펜은 처음에는 지방 저장량을 급격히 고갈시키지만 시간이 지남에 따라 지방 조직의 반응성 과잉 성장과 비대를 촉진하여 지방 대사 및 저장 장애로 인한 대사 문제를 일으킬 수 있었다. 사람에서도 치료 시작 직후에 지방조직이 분해되는지는 알려지지 않았지만 내분비치료의 초기에 지방조직 팽창이 안되면서 다른 조직에 지방세포가 늘어나면서 당뇨병과 같은 비만 관련 대사 이상이 발생할 가능성이 있다.

3. 비만은 유방암 생존자의 예후에 영향을 주는가?

비만은 유방암 발생 위험을 높이는 위험요인일 뿐 아니라, 진단 당시 비만이 있으면 암 재발 및 암에 의한 사망률과 총 사망률이 증가한다. 덴마크에서 1977–2006년 사이에 초기 유방암으로 치료받은 여성 18,967명을 추적관찰한 결과, BMI 30 kg/m² 이상인 여성은 25 미만 여성에 비해 수술 후 10년간 원격 전이 위험이 높았다(HR 1.46; 95% CI, 1.11 to 1.92).¹⁹ 같은 코호트에서 아로마타제 억제제 치료를 받은 폐경 후 여성 13,230명을 6.2년간 추적하였을 때 BMI 30 kg/m² 이상이면 유방암 재발 위험도 높았다(BMI 30–34.9, HR = 1.18; 95% CI, 1.01 to 1.37; BMI ≥35, HR = 1.32; 95% CI, 1.08 to 1.62).²⁰

최근에 발표된 메타분석에서도 진단 후 1년 이내의 BMI를 기준으로 비만인 여성은 정상 체중 여성에 비해 총 사망률(RR = 1.21; 95% CI, 1.15 to 1.27), 유방암 사망률(RR = 1.22; 95% CI, 1.13 to 1.32), 재발(RR = 1.12; 95% CI, 1.06 to 1.18), 원격전이(RR = 1.19; 95% CI, 1.11 to 1.28) 위험이 모두 높았다. 이러한 비만 연관성은 에스트로젠 수용체 양성 유방암의 경우에만 유의하였고, 폐경 여부와 무관하게 비만인 여성의 총 사망률과 유방암 사망률이 높았다.²¹

World Cancer Research Fund에서 시행한 최근의 메타분석은 진단 후 비만도가 증가하면 사망률과 재발률이 증가한다는 근거를 제시한다. 진단 후 BMI가 5 kg/m² 증가할 때 총 사망률(summary RR = 1.07; 95% CI, 1.05 to 1.10), 유방암 사망률(RR = 1.10; 95% CI, 1.06 to 1.14), 2차 유방암에 의한 사망률(RR = 1.14; 95% CI, 1.04 to 1.26)이 모두 유의하게 증가하였다. 총 사망률은 BMI 24–26 kg/m²인 여성에게서 가장 낮고 BMI 18 이하 또는 29 이상인 경우 상승하여 J-커브 형태의 양-반응관계를 보인다. 폐경 전 여성에서 진단 후

BMI에 따른 총 사망률(RR = 1.10; 95% CI, 1.02 to 1.20), 유방암 사망률(RR = 1.35; 95% CI, 1.08 to 1.70), 재발(RR = 1.23; 95% CI, 1.06 to 1.42) 위험이 높았다. 폐경 후 여성에서는 총 사망률(RR = 1.06; 95% CI, 0.99 to 1.13), 유방암 사망률(RR = 1.12; 95% CI, 1.07 to 1.18), 재발(RR = 1.06; 95% CI, 1.02 to 1.11) 위험이 폐경 전 여성보다 약간 낮았다. 분석대상 연구의 질에 따라 근거의 강도를 평가하면 진단 후 BMI 증가는 사망률 증가에 대한 강한 근거(strong probable evidence)를 가진다. 진단 후 BMI가 증가하면 유방암 재발의 위험도 증가하며(RR = 1.05; 95% CI, 1.03 to 1.08), 제한적이지만 인과관계를 보인다(limited suggestive evidence).^{22,23}

비만은 유방암 생존자의 삶의 질에도 영향을 미친다. 림프부종 발생에 대한 메타분석에서 BMI 30 kg/m² 이상인 여성은 25 미만 여성에 비해 림프부종 발생 위험이 높았다(OR = 1.84; 95% CI, 1.47 to 2.32).²⁴ 국내 보험공단 청구자료 데이터베이스를 이용한 분석에서 2017–2020년 사이에 새로 유방암으로 진단받고 수술한 34,676명 중에서 림프부종 발생률은 12.2%였는데, BMI 23 kg/m² 이상인 여성은 정상 체중군에 비해 유의하게 림프부종 발생 위험이 높았다(aHR = 1.16; 95% CI, 1.09 to 1.24).²⁵ 비만은 유방암 생존자의 신체 이미지, 성기능, 비뇨기계 기능에 영향을 미치고, 만성 피로를 유발할 수 있다. 또 항암제 사용 후 발생할 수 있는 말초신경병증이나 심장독성의 위험요인으로 작용한다.²⁶

4. 유방암 생존자의 비만을 어떻게 치료하고 예방할까? 유방암 생존자의 비만 관리

비만은 유방암 발생에서부터 진단 후 예후에 이르기까지 다양한 과정에서 유방암 생존자의 건강을 위협한다. 이 때문에 대부분의 유방암 치료 가이드라인에서는 비만 예방과 체중 조절을 위한 식사 관리 및 운동을 권고한다(표 1).^{27–29} 특히 National Comprehensive Cancer Network 가이드라인에서는 유방암 생존자들의 BMI와 무관하게 신체 조성(체지방)과 비만의 대사 합병증에 대해 일차의료 의사의 평가를 받도록 권고하고 있다. 체중 관리는 열량 조절, 신체 활동, 행동 교정을 모두 포함하는 다학제 접근을 포함한다.²⁷

유방암 생존자의 체중조절에 대한 코크란 리뷰에 따르면, 과체중이나 비만인 유방암 생존자를 대상으로 식사, 운동, 심리적 지지를 포함하는 다학제 접근은 체중 감량 효과가 있었다. 대조군에 비해 체중 감소(mean difference [MD]: -2.25 kg; 95% CI, -3.19 to -1.3), BMI 감소(MD: -1.08 kg/m²; 95% CI, -1.61 to -0.56), 허리둘레 감소(MD: -1.73 cm; 95% CI, -3.17 to -0.29) 효과를 보이고 삶의 질도 호전된다(standardized mean difference [SMD]: 0.74; 95% CI, 0.20 to 1.29). 하지만 분석에 포함된 체중 감량을 위한 중재연구

표 1. 주요 암 관련 학술단체의 유방암 생존자 생활습관 관리에 대한 권고사항

학술단체	영양	신체활동	체중 관리
NCCN Survivorship Guidelines, 2024 ²⁷	<ul style="list-style-type: none"> - 채소, 과일, 콩/콩과식물, 통곡물 등 영양소가 풍부한 식물성 식단을 주로 섭취한다. - 다양하고 적절한 영양소 섭취를 위해 정보에 기반하여 식품을 선택한다. - 적색육과 가공육 섭취를 제한한다. - 지방, 전분, 설탕 및 정제당이 많이 함유된 가공식품 섭취를 제한한다. - 음주는 되도록 자제한다. 	<ul style="list-style-type: none"> - 매주 중등도 활동을 150분 이상, 또는 격렬한 활동을 75분 이상 하도록 노력한다. - 주당 2-3회 대근육을 스트레칭하는 근력/저항력 운동을 한다. - 코어 운동과 균형 훈련은 특히 고령 생존자 및 낙상 위험이 있는 암 생존자에게 권장된다. - 매일 일반적인 신체 활동을 늘린다. - 정시간 앉아 있는 행동을 피한다. 	<ul style="list-style-type: none"> - 체질량지수를 18.5-24.9 kg/m²로 유지한다. - 과체중/비만이면 의도적인 체중 감량을 시도한다. - BMI와 무관하게 일차 진료에서 대사 건강 및 체성분에 대해 평가한다.
ACS and ACSO Breast Cancer Survivorship Care Guidelines, 2016 ²⁸	<ul style="list-style-type: none"> - 채소, 과일, 통곡물, 콩류를 많이 섭취하고 포화 지방은 적게 섭취하며 알코올 섭취를 제한하는 식단을 유지한다. - 과체중 또는 비만인 경우, 체중을 감량하고 유지하기 위해 고열량 음식과 음료 섭취를 제한한다. 	<ul style="list-style-type: none"> - 규칙적인 신체 활동에 참여한다. - 활동량이 적은 생활을 피하고 진단 후 가능한 한 빨리 정상적인 일상 활동으로 복귀한다. - 중간 강도의 유산소 운동을 주당 150분 이상 또는 격렬한 운동을 주당 75분 이상 시행하고, 주당 2일 이상 근력 운동을 포함하는 것을 목표로 한다. 보조 화학요법이나 호르몬요법으로 치료받는 경우 근력 운동을 강조한다. 	<ul style="list-style-type: none"> - 건강한 체중에 도달하여 유지한다.
WCRF and AICR Report on Breast Cancer, 2018 ²⁹	<ul style="list-style-type: none"> - 전분질이 없는 다양한 채소와 과일로 구성된 식물성 식품이 많이 포함된 음식을 매일 섭취한다. - 매 식사에 통곡물, 전분질이 없는 채소, 과일, 콩이나 렌틸콩과 같은 콩/콩과식물이 포함된 식품을 포함한다. - 지방, 전분, 당분이 많은 가공식품의 섭취를 제한한다. 	<ul style="list-style-type: none"> - 적어도 중간 강도 이상의 신체 활동을 하고 국가 지침 이상으로 시행한다. - 앉아 있는 습관을 제한한다. - 중간 강도의 운동을 주당 150분 이상 또는 격렬한 운동을 주당 75분 이상 시행하는 것을 목표로 한다. 	<ul style="list-style-type: none"> - 평생 건강한 체중 범위 내에서 가능한 한 낮은 체중을 유지한다(체질량지수 18.5-24.9). - 소아청소년기 체중이 건강한 성인 체질량지수 범위의 낮은 값을 향하도록 조절한다. - 성인기 내내 체중이 증가하지 않게 주의한다.

Abbreviations: NCCN, National Comprehensive Cancer Network; ACS, American Cancer Society; ASCO, American Society of Clinical Oncology; WCRF, World Cancer Research Fund; AICR, American Institute of Cancer Research.

들 간에 이질성이 높았고 근거의 질이 낮은 편임을 고려해야 한다.³⁰

체중조절을 위한 중재가 유방암 재발이나 사망을 예방하는 효과가 있는지에 대한 데이터는 부족하다. 최근까지 진행된 중재연구는 생활습관 교정을 통해 체중감소를 달성하거나 무병생존기간을 줄이는지 확인하였고, 항비만제의 효과에 대한 근거는 아직 없다. 약 5만 명의 폐경 후 여성에게서 저지방식사와 채소 과일 통곡물 섭취 증가를 통해 체중감소를 유도하고 유방암과 대장암 발생이 감소하는지 분석한 Women's Health Initiative (WHI) Dietary Modification (DM) trial 결과는 흥미롭다. 중재기간(중양값 8.5년) 동안 중재군의 유방암 발생은 대조군에 비해 낮았으나 통계적으로 의미 있는 차이는 아니었다. 그러나 유방암에 의한 사망은 중재군에서 중재기간과(HR 0.85; 95% CI, 0.74-0.96) 그 이후 추적관찰한 19.6년간 낮은 사망률이 유지되었다(HR 0.79; 95% CI, 0.64-0.97).³¹ 중재군의 평균체중은 1년 후 2.2 kg 감소하였고 대조군보다 2.2 kg 적었다. 평균체중의 차이는 9년 후까지 유의하였지만 그 차이는 0.5 kg으로 시간이 경과함에 따라 감소하였다.³²

유방암 생존자에게서 식사조절과 운동 등의 생활습관 교정을 중재하여 유방암의 결과에 변화가 있는지 확인하는 무작위대조시험 연구도 진행되었다. Canadian Life Style Intervention in Adjuvant Treatment of Early Breast Cancer (LISA) trial은 폐경후 과체중 또

는 비만이면서 아로마타제 억제제 치료를 받는 유방암 여성을 대상으로 생활습관 교정을 통해 체중감량을 했을 때 생존율에 차이를 보이는지 연구하였다. 이 연구는 2년 동안 2,150명을 대상으로 중재를 계획하였으나 연구비 부족으로 338명을 모집하는 데 그쳤기 때문에 계획했던 연구질문에 대한 답은 얻을 수 없었다. 8년 후 중재군의 무병생존 기간이 대조군보다 짧았으나 통계적으로 유의하지는 않았다(HR 0.7; 95% CI, 0.41-1.24). 중재군의 체중감량 효과도 1년 이후까지 지속되지 않았다(5.5% vs. 0.6% at 12 months; 3.7% vs. 0.4% at 24 months; 2.0% vs. 1.6% at 36 months).³³

Breast Cancer Weight Loss Study (BWEL study)는 3,000명 이상의 과체중 및 비만 유방암 생존자를 대상으로 체중감량 중재를 시행한 경우 진단 후 12개월 내에 인슐린 저항성, 비만 관련 표지자, 무병생존기간, 전체생존기간을 비교하는 연구이다. 현재도 진행중이며 2030년까지 연구자를 모집할 계획이다(clinicaltrials.gov identifier NCT02750826).

의도적인 체중감량을 통해 유방암 생존자의 사망을 줄이고 예후를 좋게 만들 수 있을지 확인하려면 대규모 무작위대조시험 연구가 더 필요하다. 중재방법으로 생활습관 교정 외에 항비만제를 같이 사용하면 효과적인 결과를 보이는데 대해서도 차후 연구가 필요하다.

결론

비만은 특히 폐경 후 여성에게서 발생하는 유방암의 중요한 위험요인이다. 유방암 치료에 사용하는 항암제 중 일부는 체중증가와 관련이 있고, 내분비치료제를 사용한 유방암 생존자에게서 체중증가는 크지 않지만 당뇨병이나 심혈관질환과 같은 비만관련 질병 발생이 증가한다. 유방암 진단 후 체중이 증가하면 림프부종이 많이 발생하고 삶의 질에 영향을 주며 유방암 사망 및 총사망위험이 증가하고 유방암 재발의 위험도 큰 것으로 보인다. 식사조절, 신체활동량 증가, 행동요법을 동시에 시행하는 다학제 비만중재는 체중과 허리둘레를 유의하게 줄이고 삶의 질을 향상시킨다. 비만중재를 통해 사망률을 줄일 수 있는지, 약물요법을 이용한 비만중재가 효과가 있는지에 대해 대규모 무작위 대조시험이 진행 중이다. 추후 연구를 통해 유방암 생존자의 비만 치료 방법에 대한 근거가 확장될 것으로 기대한다. 비만 예방 및 치료가 전반적인 건강에 긍정적인 영향을 주는 것을 고려하면 구체적인 근거가 나오기 전이라도 유방암 생존자에 대한 비만 관리를 좀 더 강조해야 한다. 유방암 치료 초기부터 적극적으로 체중증가를 예방하고 비만치료를 병행하는 시도가 필요하다.

이해충돌

이 논문에는 이해충돌의 여지가 없음.

연구비 수혜

없음.

ORCID

Sunmi Yoo <https://orcid.org/0000-0001-7407-8423>

참고문헌

1. Devericks EN, Carson MS, McCullough LE, Coleman MF, Hursting SD. The obesity–breast cancer link: a multidisciplinary perspective. *Cancer Metastasis Rev* 2022;41:607–25.
2. Korean Breast Cancer Society. 2022 White paper on Korean breast cancer. Seoul: Korean Breast Cancer Society; 2022.
3. Kang MJ, Jung KW, Bang SH, et al.; Community of Population-Based Regional Cancer Registries. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2020. *Cancer*

Res Treat 2023;55:385–99.

4. Min HS, Park SY, Lim JS, Park MO, Won HJ, Kim JI. [A study on behaviors for preventing recurrence and quality of life in breast cancer survivors]. *Taehan Kanho Hakhoe Chi* 2008;38:187–94. Korean.
5. Park IS, Kim SI, Han Y, et al. Risk of female-specific cancers according to obesity and menopausal status in 2·7 million Korean women: similar trends between Korean and Western women. *Lancet Reg Health West Pac* 2021;11:100146.
6. Lee Y, Kang E, Shin HC, et al. The effect of body mass index on initial breast cancer stage among Korean women. *Clin Breast Cancer* 2021;21:e631–7.
7. Lee JS. Obesity status among breast cancer patients based on the Korean obesity index standard reference in the aging community. *J Breast Dis* 2020;8:108–14.
8. Chan DSM, Abar L, Cariolou M, et al. World Cancer Research Fund International: continuous update project–systematic literature review and meta-analysis of observational cohort studies on physical activity, sedentary behavior, adiposity, and weight change and breast cancer risk. *Cancer Causes Control* 2019;30:1183–200.
9. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin* 2017;67:378–97.
10. García-Estévez L, Cortés J, Pérez S, Calvo I, Gallegos I, Moreno-Bueno G. Obesity and breast cancer: a paradoxical and controversial relationship influenced by menopausal status. *Front Oncol* 2021;11:705911.
11. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. *Nat Rev Cancer* 2015;15:484–98.
12. Vance V, Mourtzakis M, McCargar L, Hanning R. Weight gain in breast cancer survivors: prevalence, pattern and health consequences. *Obes Rev* 2011;12:282–94.
13. Min YH, Lee JW, Chung IY, Ahn SH. Longitudinal patterns and associated factors of postdiagnosis weight changes in Korean breast cancer survivors with normal body mass index. *Support Care Cancer* 2017;25:2549–58.
14. van den Berg MM, Winkels RM, de Kruif JT, et al. Weight change during chemotherapy in breast cancer patients: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2017;17:259.
15. Nyrop KA, Deal AM, Shachar SS, et al. Weight trajectories in women receiving systemic adjuvant therapy for breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;179:709–20.
16. Jordt N, Kjærgaard KA, Thomsen RW, Borgquist S, Cronin-

- Fenton D. Breast cancer and incidence of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2023;202:11–22.
17. Kim JE, Choi J, Park J, Han W, Kang D, Choi JY. Effects of endocrine therapy on cardiovascular diseases and type 2 diabetes among breast cancer survivors: the National Health Insurance Service database of Korea. *J Am Heart Assoc* 2022;11:e026743.
 18. Thomas NS, Scalzo RL, Wellberg EA. Diabetes mellitus in breast cancer survivors: metabolic effects of endocrine therapy. *Nat Rev Endocrinol* 2024;20:16–26.
 19. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:25–31.
 20. Harborg S, Cronin-Fenton D, Jensen MR, Ahern TP, Ewertz M, Borgquist S. Obesity and risk of recurrence in patients with breast cancer treated with aromatase inhibitors. *JAMA Netw Open* 2023;6:e2337780.
 21. Pang Y, Wei Y, Kartsonaki C. Associations of adiposity and weight change with recurrence and survival in breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer* 2022;29:575–88.
 22. Chan DSM, Vieira R, Abar L, et al. Postdiagnosis body fatness, weight change and breast cancer prognosis: Global Cancer Update Program (CUP global) systematic literature review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2023;152:572–99.
 23. Tsilidis KK, Cariolou M, Becerra-Tomás N, et al. Postdiagnosis body fatness, recreational physical activity, dietary factors and breast cancer prognosis: Global Cancer Update Programme (CUP Global) summary of evidence grading. *Int J Cancer* 2023;152:635–44.
 24. Wu R, Huang X, Dong X, Zhang H, Zhuang L. Obese patients have higher risk of breast cancer-related lymphedema than overweight patients after breast cancer: a meta-analysis. *Ann Transl Med* 2019;7:172.
 25. Ahn HR, Jeong HE, Jeong C, et al. Incidence and risk factors of breast cancer-related lymphedema in Korea: a nationwide retrospective cohort study. *Int J Surg* 2024;110:3518–26.
 26. Sheng JY, Sharma D, Jerome G, Santa-Maria CA. Obese breast cancer patients and survivors: management considerations. *Oncology (Williston Park)* 2018;32:410–7.
 27. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines®) survivorship version. 1.2024. [Internet]. NCCN. 2024. [cited 2024 Jul 11]; https://www.nccn.org/guidelines/category_3
 28. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology breast cancer survivorship care guideline. *CA Cancer J Clin* 2016;66:43–73.
 29. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous update project expert report 2018. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. London: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research; 2018.
 30. Shaikh H, Bradhurst P, Ma LX, Tan SYC, Egger SJ, Vardy JL. Body weight management in overweight and obese breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD012110.
 31. Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, et al; Women's Health Initiative. Dietary modification and breast cancer mortality: long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized trial. *J Clin Oncol* 2020;38:1419–28.
 32. Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, et al. Low-fat dietary pattern and weight change over 7 years: the Women's Health Initiative dietary modification trial. *JAMA* 2006;295:39–49.
 33. Goodwin PJ, Segal RJ, Vallis M, et al. The LISA randomized trial of a weight loss intervention in postmenopausal breast cancer. *NPJ Breast Cancer* 2020;6:6.