

## A GIANT ENDOMETRIAL POLYP WITH TAMOXIFEN THERAPY IN POSTMENOPAUSAL WOMAN

Soo Hyeon Moon, MD<sup>1</sup>, Seong Eui Lee, MD<sup>1</sup>, In Kook Jung, MD<sup>1</sup>, Ju Eun Jeong, MD<sup>1</sup>, Won Young Park, MD<sup>2</sup>, Woo Hee Yi, MD<sup>3</sup>, Dong Soo Suh, MD<sup>1</sup>, Man Soo Yoon, MD<sup>1</sup>, Ki Hyung Kim, MD<sup>1</sup>

Departments of <sup>1</sup>Obstetrics and Gynecology, <sup>2</sup>Pathology, Pusan National University School of Medicine; <sup>3</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Busan St. Mary's Medical Center, Busan, Korea

Tamoxifen is a synthetic non-steroid anti-estrogen that has been used effectively for several years in the adjuvant treatment of breast cancer. But, the drug has been associated with development of endometrial polyp, hyperplasia and adenocarcinoma possibly mediated through its agonistic estrogen properties during the menopausal period in which estrogens are at a low level. Endometrial polyp has been described as the most common endometrial pathology in association with postmenopausal tamoxifen treatment. We present the case of woman with a giant endometrial polyp of uncommon dimension who was receiving adjuvant tamoxifen for 5 years after breast cancer surgery.

**Keywords:** Tamoxifen; Polyp; Breast neoplasm

타목시펜(Tamoxifen)은 비스테로이드성 호르몬으로 유방조직에 항 에스트로겐 효과를 나타내 수십 년간 유방암의 보조치료제로 사용되어 왔다[1]. 그러나 에스트로겐 농도가 낮은 여성에서는 에스트로겐 수용체 작용제의 활성도가 있어서 자궁내막에 대해 에스트로겐과 프로게스테론 수용체를 상향조절하고, 자궁내막의 기저층(basal layer)에 대한 부적절한 반응을 유발하여 자궁내막증식증, 자궁내막용종이나 자궁내막암 등을 일으킨다고 보고되었다. 이 중 자궁내막용종은 타목시펜 치료를 받는 폐경 여성에서 8~36%로 가장 흔히 발견되는 자궁내막 병변이며, 악성 변화는 자궁내막용종의 3~10.7%에서 발견된다[2]. 저자들은 유방암으로 타목시펜 보조치료를 받는 여성에서 거대한 자궁내막용종을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

(local flap)을 시행받았다. 병기는 T2N0M0, grade 2였으며, 에스트로겐 수용체 양성, 프로게스테론 수용체 음성으로 2003년 2월 7일부터 7주간 방사선 조사를 시행받았고, 2004년 6월 28일부터 보조요법으로 매일 타목시펜 20 mg씩을 복용하였다. 고혈압이나 당뇨병은 없었다.

**현병력:** 2008년 12월경부터 질출혈이 있었으나 병원을 방문하지 않고 그냥 지내시다 2009년 5월 29일 개인 산부인과의를 방문하여 초음파 검사를 시행하였고 자궁내막 병변이 의심되어 본원 외래로 내원하였다.

**신체검사 및 골반진찰 소견:** 내원 당시 환자는 신장 165 cm, 체중 64.6 kg의 체격에 급성 병색의 소견은 보이지 않았다. 혈압은 110/70 mm Hg, 맥박은 76회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.8°C 이었으며, 흉부청진 소견과 복부진찰 소견에서 특이 소견은 없었다. 골반진찰에서

### 증 례

**환 자:** 이 O 순, 58세

**주 소:** 6개월간의 질출혈

**산과력:** 3-0-2-2

**월경력:** 16세에 초경이 시작되었고, 30일로 규칙적인 월경주기를 보였다. 기간은 5일 정도이며 월경량은 중등도였고 월경통은 없었으며, 51세인 2000년에 폐경되었다.

**과거력:** 좌측 유방암으로 2002년 10월 28일 좌측 유방 사분역절제술, 감시림프절생검(sentinel lymph node dissection) 및 국소피판성형술

Received: 2011. 7.27. Accepted: 2011. 9. 8.

Corresponding author: Ki Hyung Kim, MD  
 Department of Obstetrics and Gynecology, Pusan National University School of Medicine, 305 Gudeok-ro, Seo-gu, Busan 602-739, Korea

Tel : +82-51-240-7288 Fax: +82-51-248-2384

E-mail: ghkim@pusan.ac.kr

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2011. Korean Society of Obstetrics and Gynecology



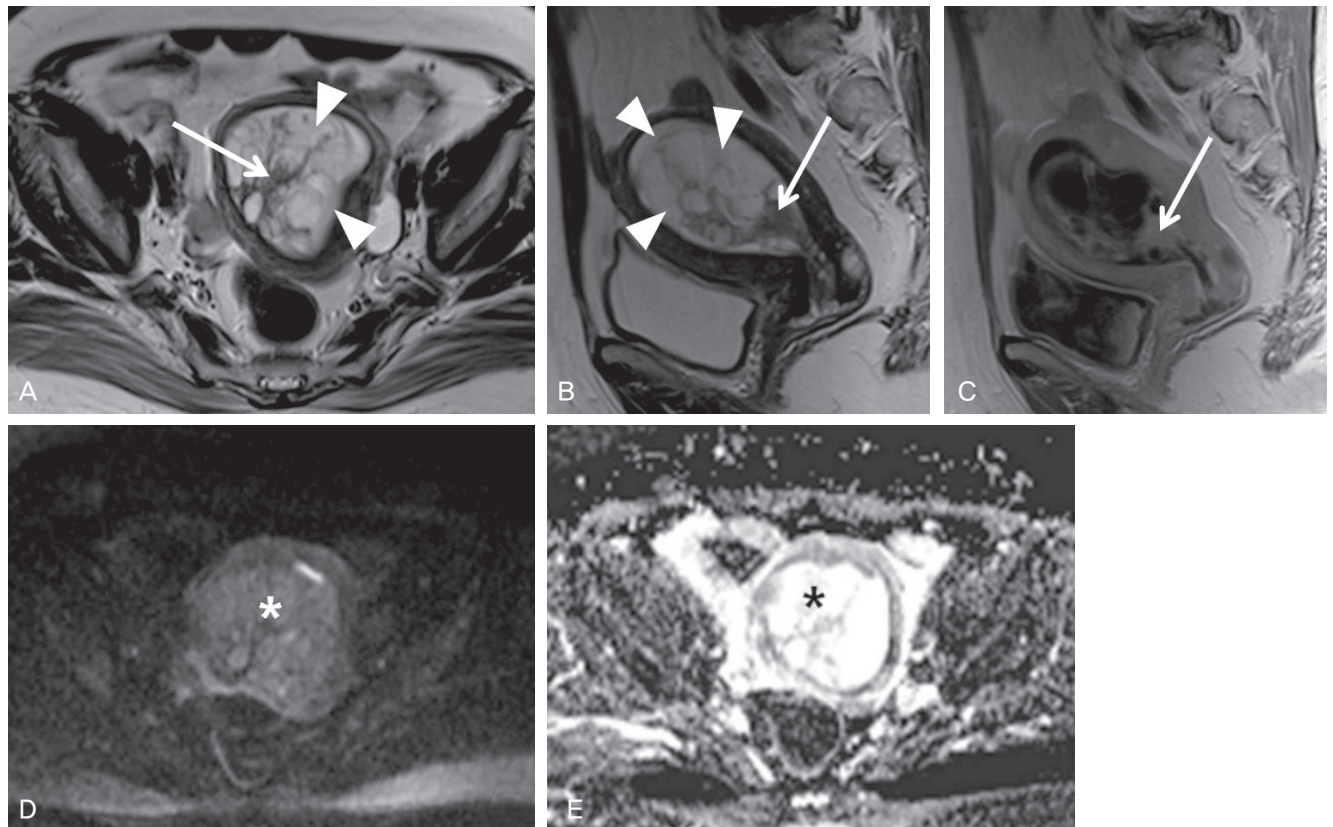
**Fig. 1.** Transvaginal ultrasonographic image of an endometrial polyp in 58-year-old patient with breast cancer treated with tamoxifen. The Swiss-cheese appearance of the polyp is evident.

자궁 경부에 0.5 cm 크기의 용종이 있어 용종절제술을 시행하였다. 자궁내막 생검을 시도하였으나 딱딱하게 느껴지기는 하였지만 자궁내막 조직이 채취되지 않았다. 자궁은 임신 12주 크기로 커져 있었으며, 골반내 다른 종괴는 만져지지 않았다.

**검사실검사 소견:** 혈액검사에서 혈색소 13.5 g/dL, 헤마토크릿 40.1%, 백혈구 6,070/mm<sup>3</sup>이었고, 적혈구용적 및 혈소판 수치는 정상이었다. 간기능 및 신기능검사, 프로트롬빈 시간 및 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간 모두 정상이었었고, 소변검사서 잠재성 혈액이 양성으로 나온 외에 특이 소견은 없었다. 흉부 X-선검사와 심전도검사서 특이 소견은 없었다. 혈청 CA-125 수치는 14.9 U/mL로 정상이었었고, 갑상선 기능검사도 정상이었다. 자궁경부세포검사는 음성이었었고, 자궁경부용종절제 후 의뢰한 조직검사는 자궁경부의 용종으로 확인되었다.

**골반초음파검사 소견:** 외래에서 시행한 복부 및 질식 초음파검사에서 자궁강내에 7.06 x 4.96 cm 크기의 비교적 경계가 명확한 다낭성의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1).

**자기공명영상검사 소견:** 자궁강내에 약 7.0 cm 크기의 종괴가 있으며, 확산강조영상(diffusion weighted image)에서 신호강도는 감소되어 있

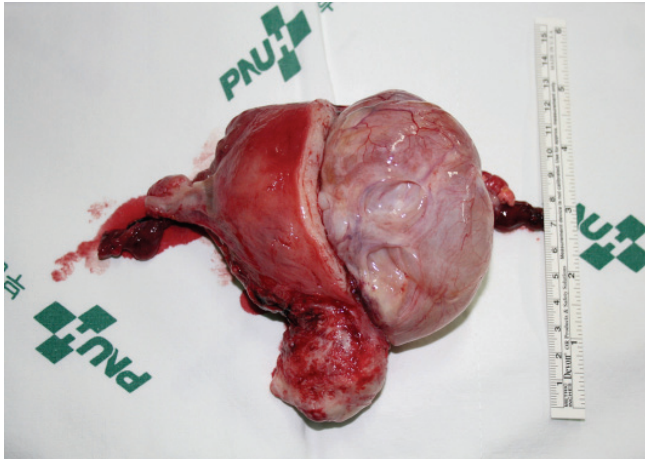


**Fig. 2.** Pelvic magnetic resonance imaging findings. (A) Axial T2-weighted image shows a 6 cm sized endometrial mass with multiple hyperintense cystic lesions (arrowhead) and hypointense fibrous stroma (arrow). (B) Sagittal T2-weighted image shows a hypointense fibrovascular stalk (arrow) within hyperintense cystic mass (arrowheads) that is limited to endometrial cavity. (C) Sagittal gadolinium enhanced T1-weighted image shows an enhancing fibrovascular stalk (arrow) within the endometrial mass. (D) Diffusion-weighted image at  $b=800 \text{ s/mm}^2$  shows a hypointense mass (\*) and (E) apparent diffusion coefficient map shows a hyperintense mass (\*), which is suggestive of benign endometrial lesion such as endometrial polyp.



으며, 현성 확산계수영상(apparent diffusion coefficient map)에서 신호 강도는 증가되어 있어 악성 병변보다는 양성 병변으로 자궁내막용종에 합당한 소견이었다(Fig. 2).

**입원 경과:** 자궁내막용종이 의심되었으나 환자에게 암공포증이 있어, 조직학적 진단과 종괴의 제거를 위해 전자궁절제술 및 양측 부속기절제술을 시행하기로 하였다. 2009년 7월 3일에 전신마취하에 수술적 처치를 하였고, 자궁내막 종괴에 대한 동결절편검사에서 자궁내막용종



**Fig. 3.** Gross finding. A giant endometrial polyp which developed after prolonged tamoxifen treatment. Extirpated polyp measuring 7.5×5.5×2.6 cm.

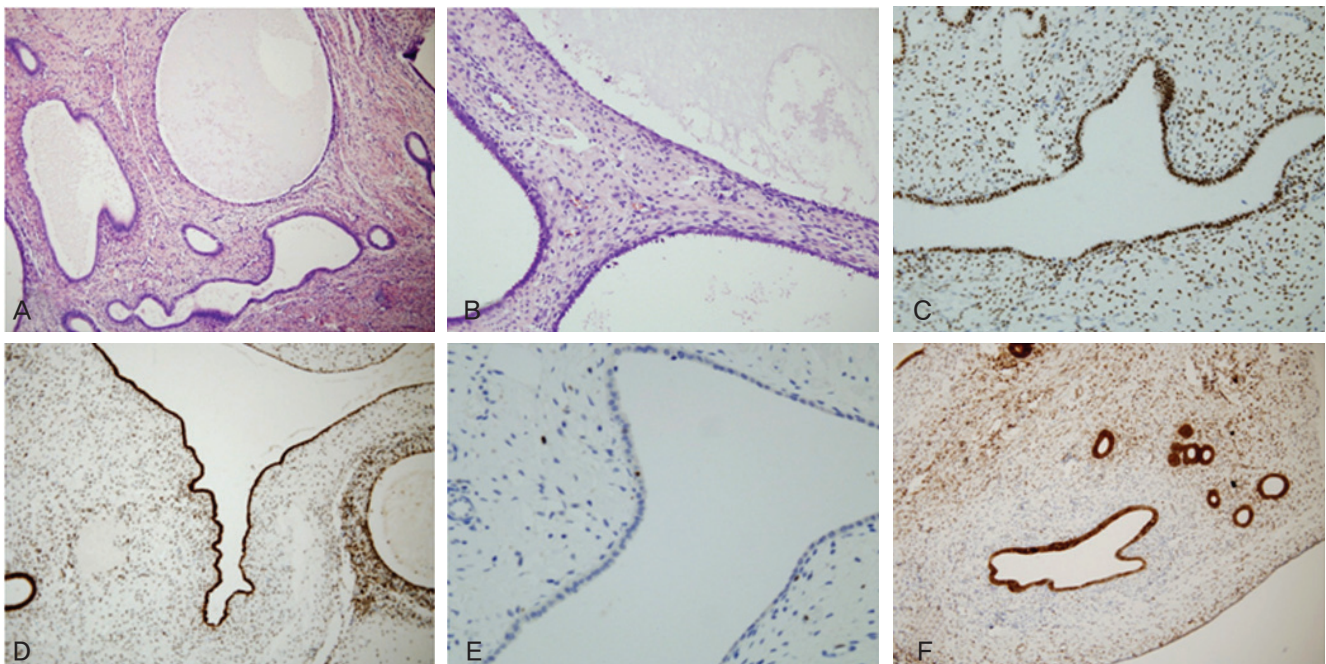
으로 확인되었다. 수술 후 7일째에 봉합사를 제거한 후 별다른 합병증이 없이 퇴원하였다.

**병리검사 소견:** 육안적으로 종괴는 자궁내막에 위치한 무경성(sessile), 다낭성의 종괴로 표면은 매끄럽고 경계가 좋으며, 크기는 7.5×5.5×2.6 cm이었다. 단면상 종괴는 다양한 크기의 낭성 구조물들로 이루어져 있었다(Fig. 3). 현미경으로 관찰하였을 때 종괴는 섬유성 간질과 낭성으로 확장된 선 구조로 이루어져 있었고 고배율에서 선을 이루고 있는 세포는 납작한 입방형 내지는 원추형세포였다. 이러한 소견은 자궁내막용종, senile type에 합당한 소견이었다(Fig. 4). 주변의 자궁내막 조직은 낭성 위축성(cystic atrophy) 변화를 보였다. 면역조직화학염색에서 에스트로겐과 프로게스테론 수용체에 모두 양성 염색소견을 보였고, Ki-67에는 매우 약한 염색반응을 보인 반면 Bcl-2에는 강양성 염색 소견을 보였다.

**외래 경과:** 수술 후 15일째에 외래를 방문하였다. 수술 부위는 깨끗하였으며, 초음파검사에서 골반내 특이 소견 보이지 않았다.

## 고 찰

타목시펜은 선택적 에스트로겐 수용체 조절인자(selective estrogen receptor modulator, SERM)로 유방암 치료에서 광범위하게 쓰여지고 있다[1]. 강력한 항에스트로겐 효과가 있어 유방 등과 같은 목표 조직



**Fig. 4.** Microscopic findings. (A) Tumor is consisted of cystically dilated endometrial glands with fibrotic stroma (H&E, ×100). (B) Cystic glands are lined by flattened epithelium (H&E, ×200). Estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR) immunohistochemical staining (C, D). Both receptors are positive for stromal cells and epithelial cells (×200). (E) Immunohistochemically weak staining for Ki-67; 1–2% (×400). (F) Bcl-2 positive for dilated endometrial glands and stroma in endometrial polyp (×100).

의 에스트로겐 수용체에 에스트로겐과 경쟁적으로 결합하여 항에스트로겐 효과를 나타낸다. Killackey 등[3]이 타목시펜과 자궁내막암 발생과의 관련성을 처음 보고하였고, 이후 여러 연구자들에 의해 타목시펜 사용에 의한 이차 질환 발생에 대한 연구가 있었다. 타목시펜은 자궁에서는 에스트로겐의 효과를 가져 장기적으로 투여할 경우 자궁내막에 다양한 병변을 유발하는데, 특히 에스트로겐 농도가 낮은 폐경 여성에서는 에스트로겐 수용체 효능제의 활성도가 있어 자궁내막에 대해 에스트로겐과 프로게스테론 수용체 모두를 상향조절한다[2].

자궁내막용종은 타목시펜으로 치료를 받은 유방암 환자에서 가장 흔한 자궁내막 병변이며, 자궁내막의 기저층과 기능층이 국소적으로 과증식하여 발생한다. 그 병태생리는 아직 정확히 밝혀진 바는 없으나 호르몬의 영향으로 발생하는 것으로 생각되고 있다. 임상적으로 타목시펜은 에스트로겐 수용체를 활성화시키고 자궁내막에서 에스트로겐, 프로게스테론 수용체를 증가시키게 되고, 자궁내막용종의 호르몬 수용체 및 세포증식에 영향을 미친다[4]. 자궁내막용종은 50대에 가장 흔히 발생하며, 위험요소로는 늦은 폐경, 에스트로겐을 포함한 호르몬 치료, 타목시펜의 복용, 유방암 유병 기간, 환자의 비만 등이 있다[5].

타목시펜의 치료기간과 자궁내막의 병리 이상을 고찰한 연구에서 타목시펜 노출기간이 길수록 자궁내막증식증이나 자궁내막용종이 증가한다고 한다[5]. 지속적으로 타목시펜이 투여되면 길항되지 않은 에스트로겐의 효과를 나타내어 증식성 자궁내막 상태를 거쳐 선양성 증식(glandular cystic hyperplasia), 샘종과다형성(adenomatous hyperplasia), 비정형 증식증(atypical hyperplasia)과 암종(carcinoma)에 이를 수 있다. 타목시펜 치료기간에 따른 자궁내막의 병리 연구에서 6-24개월 치료받은 경우는 자궁내막용종, 25-48개월 치료받은 경우 자궁내막증식증, 그리고 48개월 이상 치료받은 경우 자궁내막암의 발생 비율이 높다고 보고하였다[6]. Bonadona 등[7]은 타목시펜 치료기간이 4년 이상인 경우 자궁내막암의 발생위험도는 치료 1년당 약 1.43배씩 증가한다고 하였다. 대규모 임상연구인 National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project에서도 대조군, 수술 후 5년 미만, 수술 후 5년 이상 타목시펜 사용 환자에서 자궁내막암은 각각 0%, 0.12%, 0.63%로 증가경향을 나타내었다[8]. 타목시펜이 자궁내막용종의 성장에 미치는 기전에 대해서는 아직 명확하지는 않으나 McGurgan 등[9]은 에스트로겐 의존적인 성장은 아니며, Ki-67 증식표지자의 발현이 미약하여 증식성 변화도 아니라고 하였다. 반면 Bcl-2의 세포고사 관련 단백질 발현의 증가로 세포고사의 억제가 결국 자궁내막용종의 성장에 관여한다고 하였다. 본 증례의 경우는 타목시펜의 장기 사용 후 자궁내막암이 발생하지 않고, 대신에 거대한 자궁내막용종이 발생한 드문 예로 특징적으로 Bcl-2의 강한 발현이 나타나 McGurgan 등[9]의 견해와 일치하였다. 자궁내막의 2008년 Erdemoglu 등[2]에 의해 10 cm 크기의 거대 용종이 보고된 바 있으며, 국내에서는 2000년 Choe 등[10]이 5 cm 크기의 용종을 보고한 바 있다.

타목시펜 치료중 질출혈의 동반유무에 따른 자궁내막의 병리 이상을 고찰한 연구들에서 Franchi 등[11]은 타목시펜 치료를 6개월 이상 받은 폐경 여성에서 무증상인 경우보다 질출혈이 있었던 경우에 자궁내

막 병변이 더 많이 발견된다고 하였고, Neven 등[12]은 질출혈을 호소한 경우에 자궁내막증식증은 50%이었던 반면, 타목시펜으로 치료받지 않은 여성들은 자궁내막증식증이 10%이었다고 한다.

타목시펜 치료중 자궁내막 병변의 선별검사로는 경질식 초음파검사가 비침습적으로 자궁내막암을 선별하는 데 많이 쓰인다. 타목시펜 치료를 받는 폐경 여성에서는 질식 초음파검사의 유용성이 다소 떨어지는데, 타목시펜 치료를 받는 환자들은 자궁내막의 병변이 없이도 그 두께가 5 mm 이상인 경우가 41-54%까지 보고되고 있기 때문에 많은 환자에서 치료가 필요없는 음성 자궁내막 병리임에도 불구하고 침습적 검사가 필요할 수 있다. 약 90%의 환자에서 질식 초음파검사에서 불규칙한 자궁내막을 보이며, 이는 자궁내막 병변이 있음을 짐작할 수 있게 한다. 타목시펜 치료 시 특징적인 가용종성 선양성 자궁내막(pseudopolypoid glandulocystic endometrium)을 보이는데, 이러한 소견과 선양성 용종(glandulocystic polyp)은 자궁경검사나 생리식염수 주입 초음파검사로 감별해야 한다[13].

본 증례에서는 유방암 수술 후 약 5년간 타목시펜 치료를 받은 여성에서 질출혈이 동반된 거대한 자궁내막의 종괴를 발견하고 수술적 제거를 통해 자궁내막용종을 확진하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다. 타목시펜은 유방암의 주된 호르몬 보조요법제로 쓰이나 자궁내막암 등 자궁내막 병변의 발생 위험도가 있어 폐경 후 유방암 환자에서는 정기적인 추적 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

## 감사의 글

이 논문은 부산대학교 자유과제 학술연구비(2년)에 의하여 연구되었음.

## References

1. Bergman L, Beelen ML, Gallee MP, Hollema H, Benraadt J, van Leeuwen FE. Risk and prognosis of endometrial cancer after tamoxifen for breast cancer. Comprehensive Cancer Centres' ALERT Group. Assessment of Liver and Endometrial cancer Risk following Tamoxifen. *Lancet* 2000;356:881-7.
2. Erdemoglu E, Güney M, Keskin B, Mungan T. Tamoxifen and giant endometrial polyp. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008;29:198-9.
3. Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985;69:237-8.
4. Lee KE, Ko YB, Noh HT, Suh KS. Endometrial pathologies in tamoxifen-treated breast cancer patients. *Korean J Obstet Gynecol* 2008;51:757-65.
5. Cohen I, Azaria R, Shapira J, Yigael D, Tepper R. Significance of secondary ultrasonographic endometrial thickening.

- ing in postmenopausal tamoxifen-treated women. *Cancer* 2002;94:3101-6.
6. Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Rosen DJ, Cordoba M, et al. Time-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathology in asymptomatic postmenopausal breast cancer patients. *Int J Gynecol Pathol* 1996;15:152-7.
  7. Bonadona V, Mignotte H, Chauvin F, Lesur A, Mauriac L, Granon C, et al. Tamoxifen and endometrial cancer: the results from a multicenter case controlled study. *Bull Cancer* 1996;83:507-8.
  8. Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM. Endometrial cancer in tamoxifen-treated breast cancer patients: findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-14. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:527-37.
  9. McGurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O'Donovan PJ. Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indices of endometrial polyps? An immunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. *Maturitas* 2006;54:252-9.
  10. Choe BH, Choi EK, Kim YT, Kim JW, Park BW. Cases with endometrial polyp and endocervical polyp associated with tamoxifen use. *Korean J Obstet Gynecol* 2000;43:725-30.
  11. Franchi M, Ghezzi F, Donadello N, Zanaboni F, Beretta P, Bolis P. Endometrial thickness in tamoxifen-treated patients: an independent predictor of endometrial disease. *Obstet Gynecol* 1999;93:1004-8.
  12. Neven P, De Muylder X, Van Belle Y, Vanderick G, De Muylder E. Tamoxifen and the uterus and endometrium. *Lancet* 1989;1:375.
  13. Mourits MJ, Van der Zee AG, Willemse PH, Ten Hoor KA, Hollema H, De Vries EG. Discrepancy between ultrasonography and hysteroscopy and histology of endometrium in postmenopausal breast cancer patients using tamoxifen. *Gynecol Oncol* 1999;73:21-6.

### 폐경 여성에서 타목시펜 사용 후 발견된 거대 자궁내막용종

부산대학교 의학전문대학원 <sup>1</sup>산부인과학교실, <sup>2</sup>병리학교실, <sup>3</sup>부산성모병원 산부인과  
문수현<sup>1</sup>, 이성익<sup>1</sup>, 정인국<sup>1</sup>, 정주은<sup>1</sup>, 박원영<sup>2</sup>, 이우희<sup>3</sup>, 서동수<sup>1</sup>, 윤만수<sup>1</sup>, 김기형<sup>1</sup>

타목시펜은 합성 비스테로이드성 호르몬으로 유방조직에서는 항에스트로겐으로 작용하여 수년간 유방암 환자의 보조요법제로 사용됐다. 그러나 에스트로겐 농도가 낮은 폐경 여성에서 에스트로겐 활성을 가져 자궁내막 병변을 일으킨다. 이 중 자궁내막용종은 타목시펜 치료를 받는 폐경 여성에서 가장 흔히 발견되는 자궁내막 병변으로 저자들은 폐경 후 유방암 환자에서 술후 보조요법으로 약 5년간 타목시펜 치료를 받은 후 발견된 거대 자궁내막용종을 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

**중심단어:** 타목시펜, 유방암, 자궁내막용종