

유방암 환자에서 장기 투여한 타목시펜과 자궁내막암과의 상관관계

울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과

장석준 · 지용일 · 김대연 · 서대식 · 김종혁 · 김용만 · 김영탁 · 남주현 · 목정은

목적 : 타목시펜을 투여 받은 유방암 환자에서 발생한 자궁내막암이 타목시펜의 사용과 유의한 상관관계가 있는지 알아보고자 하였다.

연구방법 : 1997년 1월부터 2002년 12월까지 서울아산병원에서 유방암으로 광범위 유방절제술을 시행 받고 수술 후 보조적 호르몬 요법으로 타목시펜을 최소한 1년 이상 투여 받고 추적관찰 되었던 897명을 대상으로 하였다. 이들 중 자궁내막암을 진단 받고 산부인과에 입원하여 수술 받은 환자 5명을 환자군으로 하고, 나머지 환자 가운데, 임상적으로 자궁내막 이상이 없는 것으로 확인된 환자 중 15명을 무작위로 추출하여 이들을 대조군으로 하여 환자-대조군 연구를 진행하였다.

결과 : 자궁내막암 환자군의 평균 연령은 67세였고 타목시펜의 투여기간은 평균 59개월이었다. 조직학적 유형으로는 자궁내막양 선암(endometrioid adenocarcinoma)이 3예, 악성 혼합 플러리안 종양(malignant mixed mullerian tumor)과 유두양 장액성 암(papillary serous carcinoma)이 각각 1예씩 있었으며, FIGO 병기는 IB가 3예, IIIC 및 IVB가 각각 1예씩 있었고 평균 추적 관찰 기간은 21개월이었다. 환자군과 대조군을 비교하였을 때 유방암 진단 당시 연령, 분만력, 폐경 여부, 체질량지수, 고혈압, 당뇨, 가족력, 유방암의 병기 등은 양 군간에 유의한 차이가 없었다. 타목시펜 투여 용량은 20 mg/일로 양 군간에 차이가 없었으나, 타목시펜 평균 투여기간은 환자군에서 59개월, 대조군에서 33개월로 양 군간에 유의한 차이를 보였다($p=0.003$).

결론 : 유방암 환자에서 사용된 타목시펜은 자궁내막암과 연관성이 있으며, 특히 사용 기간과 유의한 상관 관계가 있는 것으로 보인다.

중심단어 : 타목시펜, 자궁내막암, 유방암

서론

타목시펜(tamoxifen)은 에스트로젠 수용체 양성인 폐경 후 여성의 유방암에서 호르몬 치료의 일차 선택제로 사용되어 왔으며, 재발을 억제하여 생존율 향상에 도움을 주는 것으로 알려져 왔다.¹⁻³ 타목시펜은 유방 조직에서는 항에스트로젠 효과를 나타내지만 자궁과 난소에 대해서는 에스트로젠 효과를 가지게 되고, 장기 사용할 경우 자궁내막폴립, 자궁내막증식증 등의 자궁내막병리를 유발시킨다는 보고가 있다.^{4,5}

1985년 타목시펜을 투여 받은 유방암 환자에서 발생한 자궁내막 선암에 대한 최초 증례 보고가 있는 이후,⁶ 많은 연구들을 통해서 타목시펜을 장기 사용할 경우 자궁내막암의 발병 위험이 증가한다는 것이 알려지게 되었다.⁷⁻¹⁰

국내에서는 유방암의 발병률이 최근 수년간 지속적인 증가를 보여, 중앙 암 등록 사업 연례보고서에 따르면 유방암은 현재 국내 전체 여성암 중 1위를 차지하고 있고,¹¹ 이에 따라 최근 들어 타목시펜 사용에 따른 자궁내막암에 대한 보고들이 이루어지고 있으나, 아직까지 3편의 증례 보고 외에 다른 임상 연구는 보고되어 있지 않다.¹²⁻¹⁴

이에 저자들은 본원에서 유방암으로 광범위 유방절제술을 시행 받고 수술 후 보조적 호르몬 요법으로 장기간 타목시펜을 투여 받고 추적관찰 중 발생한 자궁내막암과

논문접수일 : 2005년 8월 24일

교신저자 : 김대연, 138-736 서울시 송파구 풍납 2동 388-1

울산대학교 의과대학 서울아산병원 산부인과

전화 : 02) 3010-3628 · 전송 : 02) 3010-6944

E-mail : kdyog@amc.seoul.kr

타목시펜 사용과의 상관관계를 확인해 보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1997년 1월부터 2002년 12월까지 본원에서 유방암으로 광범위 유방절제술을 시행 받고 수술 후 보조적 호르몬 요법으로 타목시펜을 최소한 1년 이상 투여 받은 환자 2,758명 중, 자궁절제술을 시행 받았거나 산부인과에서 추적관찰이 되지 않았던 1,850명을 제외하고, 산부인과 외래에서 추적관찰되었던 908명을 대상으로 하였으며, 이들은 모두 타목시펜 치료가 종결된 환자였다. 추적관찰 중 자궁내막암을 진단 받고 산부인과에 입원하여 수술 받은 환자가 5명 있었고 이들을 환자군으로 하였다. 그리고 이들 5명을 제외한 나머지 환자 가운데, 임상적으로 자궁내막용종 및 자궁내막증식증이 의심되거나 확인된 환자 6명을 제외한 897명을 대상으로 난수표를 이용, 무작위로 15명을 추출하고 이들을 대조군으로 하여 환자-대조군 연구를 진행하였다(Fig. 1). 자궁내막의 이상 여부는 질식초음파 혹은 자궁내막 조직 생검을 통하여 확인하였다.

전 예에서 환자의 나이, 폐경 여부 및 폐경 시 연령, 산과력, 동반질환의 유무 및 가족력, 유방암 진단 및 치료 시점, 유방암의 병기, 조직학적 소견 및 호르몬 수용

체 존재 여부, 수술 후 사용한 타목시펜의 용량 및 투여 기간, 자궁내막암의 진단과 치료 시점, 자궁내막암 진단 당시의 증상, 수술적 병기, 조직학적 소견, 보조적 항암 요법 여부, 생존여부와 기간 등을 후향적으로 검토하였다.

연구결과에 대한 통계학적인 분석은 SPSS for windows (version 11.5, SPSS Inc, Chicago, IL)를 사용하였다. Chi-square test와 independent T-test를 사용하여 $p < 0.05$ 인 경우 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였다.

결 과

자궁내막암 환자군의 연령분포는 53세에서 84세로 평균 연령은 67세였다. 타목시펜의 투여기간은 47-70개월로 평균 59개월이었으며, 타목시펜 치료를 끝마친 후 자궁내막암 발병까지의 기간은 평균 7개월(2-12개월)이었다. 자궁내막암 진단 당시의 증상으로는 비정상 질출혈이 4예로 가장 많았고 복통을 호소한 경우가 1예 있었다. 조직학적 유형으로는 자궁내막양 선암(endometrioid adenocarcinoma)이 3예였고, 악성 혼합 물러리안 종양(malignant mixed mullerian tumor)과 유두양 장액성 암(papillary serous carcinoma)이 각각 1예씩 있었으며, FIGO 병기는 IB가 3예, IIC 및 IVB가 각각 1예씩 있었으며 병기

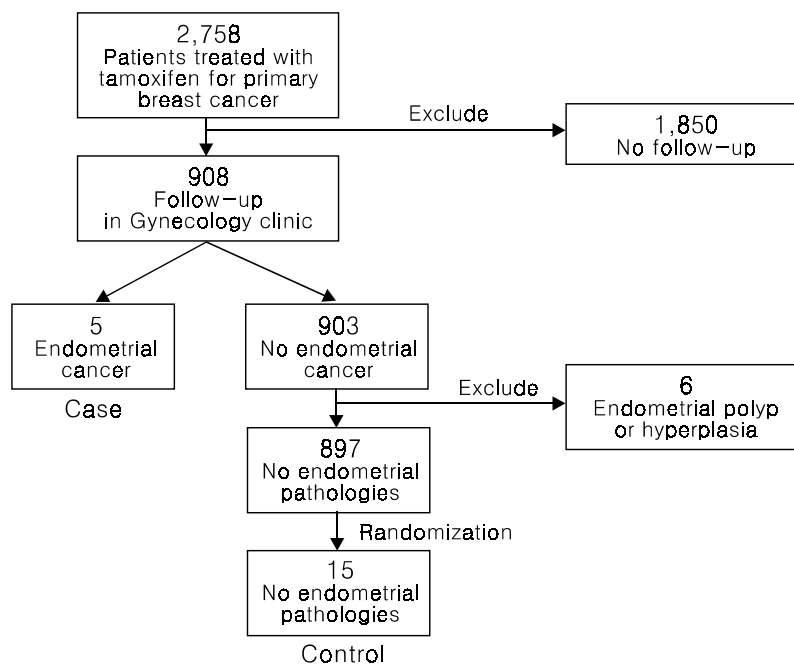


Fig. 1. Patients enrollment.

Table 1. Clinical characteristics of patients with endometrial cancer

	Age at diagnosis of endometrial cancer (years)	Duration of TAM use (months)	Period to diagnosis of endometrial cancer (months)	Clinical signs at diagnosis of endometrial cancer	Histologic type	FIGO stage	Follow-up (months)
Case 1	58	47	8	Vaginal spotting	Endometrioid	IB	38
Case 2	84	70	10	Abdominal pain	MMMT	IIIC	20
Case 3	61	61	12	Vaginal spotting	Endometrioid	IB	18
Case 4	82	69	2	Vaginal spotting	Papillary serous	IVB	7
Case 5	53	47	5	Vaginal spotting	Endometrioid	IB	23

TAM: Tamoxifen, MMT: Malignant mixed müllerian tumor

Table 2. Comparison between patients with and without endometrial cancer

	Patients with endometrial cancer (n=5)	Patients without endometrial cancer (n=15)	p value
Age at diagnosis of breast cancer*	56.2±12.1	46.7±10.8	NS
Parity*	3.0±2.0	2.2±0.9	NS
BMI*	23.8±1.9	22.8±3.4	NS
Hypertension	1	2	NS
Diabetes	2	3	NS
Family history	0	1	NS
Menopause at diagnosis of breast cancer	3	8	NS
Stage of breast cancer			NS
Stage I	3	6	
Stage IIA	0	2	
Stage IIB	2	5	
Stage IIIA	0	2	
Duration of Tamoxifen use*	58.8±11.3	33.3±15.4	0.003

*Mean±SD.

BMI: Body mass index

IIIC 및 IVB 환자는 추적관찰 중 사망하였다. 평균 추적관찰 기간은 21개월(7-38개월)이었다(Table 1).

환자군과 대조군을 비교하였을 때 유방암 진단 당시 연령, 분만력, 폐경 여부, 체질량지수, 고혈압, 당뇨, 가족력, 유방암의 병기 등은 양 군간에 유의한 차이가 없었다. 타목시펜 투여 용량은 20 mg/일로 양 군간에 차이가 없었으나, 타목시펜 평균 투여기간은 환자군에서 59개월(47-70개월), 대조군에서 33개월(12-57개월)로 양 군간에 유의한 차이를 보였다(Table 2).

고 찰

타목시펜은 1970년대 초부터 유방암의 치료에 사용되기 시작하여 현재는 모든 병기의 유방암의 치료에 중요한 역할을 하고 있으며, 수술 후 보조 요법으로 사용함으로써 생존율을 향상시키고 반대측 유방암의 발생을 감소시키는 것으로 알려져 있다. 초기에는 폐경 후 유방암 환자에게 주로 사용되었으나 이후 많은 연구를 통해 폐경 전 유방암 환자의 치료에도 효과가 있음이 알려지

Table 3. Summary of reports about endometrial cancer associated with tamoxifen use in Korea

Author	Number of patients	Histologic type	Dose of tamoxifen (mg/day)	Duration of tamoxifen use (months)	Period to diagnosis of endometrial cancer (months)	Type of study
Ahn et al. (2002) ¹²	1	MMMT	Not given	60	Not given	Case report
Jeong et al. (2003) ¹³	2	Endometrioid	20	26, 29	Not given	Case report
Kim et al. (2003) ¹⁴	1	MMMT	20	60	18	Case report
This study	5	Endometrioid MMMT Papillary serous	20	59	7	Case-control study

게 되어 널리 사용되고 있다.¹⁻³

1985년 Killackey 등이 타목시펜을 투여 받은 유방암 환자에서 자궁내막암이 발생하였음을 처음 보고한 이후,⁶ 많은 연구 결과 타목시펜 사용이 자궁내막암의 발병과 상관관계가 있다는 것이 밝혀지게 되었다.^{4,5}

타목시펜 사용과 관련한 자궁내막암은 조직학적으로 자궁내막양 선암이 가장 흔하고, 그외 유두양 장액성 암, 투명세포암, 악성 혼합 물러리안 종양 등이 드물게 생길 수 있다.^{8,15-21} 임상적으로는 서로 상반된 의견들이 있는데, Silva 등은 자궁내막암이 발생한 72명의 유방암 환자를 대상으로 분석한 결과 타목시펜을 투여 받은 환자에서 불량한 예후를 보이는 유두양 장액성 암 및 자궁 육종이 각각 33%와 14%로 나타났다고 보고하였다.¹⁶ 반면에 Barakat 등은 자궁내막암이 발생한 유방암 환자 73명을 대상으로 한 연구에서 타목시펜을 투여받은 군과 투여 받지 않은 군 사이에 FIGO 병기, 조직학적 유형 및 종양분화도 사이에 차이가 없음을 보고하였다.¹⁷ 국내에서는 자궁내막양 선암과 악성 혼합 물러리안 종양이 각각 2예씩 보고된 바 있다.¹²⁻¹⁴

본 원에서는 연구 기간 동안 타목시펜과 연관한 자궁내막암 5예를 경험하였는데, 이들은 조직학적으로 자궁내막양 선암이 3예, 악성 혼합 물러리안 종양과 유두양 장액성 암이 각각 1예로 국외의 다른 보고들과 비슷한 양상을 보였다. FIGO 병기 I이 3예, FIGO 병기 III 이상의 진행성 암이 2예로 이들은 추적관찰 기간 중 사망하

였으나, 대상 환자 수가 적어 불량한 예후를 가지는 것으로 판단하기 위해서는 좀 더 많은 환자를 대상으로 연구를 진행해야 할 것으로 보인다(Table 1, 3).

자궁내막암은 타목시펜의 치료기간이 길수록, 투여 양이 많을수록, 치료 전 자궁내막에 병변이 있을수록 발생이 증가한다고 하여, 타목시펜의 누적 용량과 기간이 중요한 요인임이 알려지게 되었는데,⁷⁻¹⁰ Fornander 등은 타목시펜을 2년간 40 mg/일 사용한 환자군과 위약 투여군을 비교했을 때 자궁내막암과 타목시펜과는 유의한 연관성이 없었으나, 타목시펜 사용을 3년간 추가로 연장한 경우 자궁내막암의 위험도가 증가한다고 하였다.⁷ NSABP (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project)도 비슷한 결과를 보고하였는데, 타목시펜을 5년간 20 mg/일 사용한 경우 위약 투여군에 대한 자궁내막암의 비교위험도는 7.5임을 밝혔다. 그러나 타목시펜 사용 후에 발생하는 자궁내막암의 경우 타목시펜 사용과 무관한 자궁내막암에 비해 예후가 더 나쁘다는 증거가 없고, 타목시펜 사용으로 인한 이점이 더 크기 때문에, 추적 관찰을 하면서 타목시펜을 사용하도록 권장하고 있다.⁸ 그 외에 타목시펜을 투여 받는 유방암 환자에서 자궁내막암의 위험도를 증가시키는 요인으로 비만, 당뇨, 고혈압, 가족력 등이 제시되고 있다.^{22,23}

본 연구에서도 유사한 결과를 보였는데, 자궁내막암이 발생한 환자군과 발생하지 않은 대조군을 비교하였을 때, 타목시펜의 사용기간이 각각 59개월과 33개월로

환자군에서 대조군에 비해 유의하게 길게 나타나는 것을 확인할 수 있었다($p < 0.003$). 또한 비만, 당뇨, 고혈압, 가족력 등의 위험 인자는 양 군간에 유의한 차이가 없는 것으로 나타나 타목시펜의 장기 사용이 자궁내막암의 발생과 연관성이 있음을 알 수 있었다(Table 2).

이와 같이 타목시펜과 자궁내막암과의 연관성이 밝혀짐에 따라 미국 산부인과학회에서는 타목시펜을 사용하는 유방암 환자는 자궁내막증식증이나 암의 증상이 있는지 면밀히 관찰하고 최소한 1년에 1번은 부인과적 진찰을 받도록 하고, 또한 환자에 대해서는 자궁내막 질환의 발생 위험에 대해 교육하고 타목시펜의 사용기간은 5년을 넘기지 않도록 권고하고 있으며, 그보다 더 자주 부인과적 진찰을 하는 것을 주장하는 연구결과도 보고되어 있다.²⁵

본 연구에서는 타목시펜 투여를 종료하고 나서 자궁내막암이 진단될 때까지의 기간이 평균 7개월(2-12개월)로 나타나, 비교적 빠른 기간 내에 자궁내막암이 발병한 것을 알 수 있었다. 따라서 국내에서도 타목시펜을 투여 받는 여성은 1년에 1번 이상 부인과적 검진을 받는 것을 적극 고려해야 할 것으로 보인다.

이상의 결과를 통해 유방암 환자에서 사용된 타목시펜은 자궁내막암과 연관성이 있으며, 특히 사용 기간과 유의한 상관 관계가 있는 것을 확인할 수 있었다. 향후 더 많은 수의 환자를 대상으로 장기간에 걸친 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

참고문헌

- Breast Cancer Trials Committee, Scottish Cancer Trials Office (MRC), Edinburgh. Adjuvant tamoxifen in the management of operable breast cancer: the Scottish trial. *Lancet* 1987; 2: 171-5.
- Fisher B, Costantino J, Redmond C, Poisson R, Bowman D, Couture J, et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med* 1989; 320: 479-84.
- 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.
- Cohen I, Altaras MM, Shapira J, Tepper R, Beyth Y. Postmenopausal tamoxifen treatment and endometrial pathology. *Obstet Gynecol Surv* 1994; 49: 823-9.
- Gibson LE, Barakat RR, Venkatraman ES, Hoskins WJ. Endometrial pathology at dilatation and curettage in breast cancer patients: comparison of tamoxifen users and non-users. *Cancer J* 1996; 2: 35-8.
- Killackey MA, Hakes TB, Pierce VK. Endometrial adenocarcinoma in breast cancer patients receiving antiestrogens. *Cancer Treat Rep* 1985; 69: 237-8.
- Fornander T, Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattsson A, Silfversward C, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancers. *Lancet* 1989; 1: 117-20.
- 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.
- van Leeuwen FE, Benraadt J, Coebergh JW, Kiemeny LA, Gimbrele CH, Otter R, et al. Risk of endometrial cancer after tamoxifen treatment of breast cancer. *Lancet* 1994; 343: 448-52.
- Cohen I, Perel E, Tepper R, Flex D, Figer A, Shapira J, et al. Dose-dependent effect of tamoxifen therapy on endometrial pathologies in postmenopausal breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1999; 53: 255-62.
- Korea Central Cancer Registry. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry (2002.1-2002.12). Korea: Ministry of Health and Welfare; 2003.
- Ahn JM, Kim SA, Lee SM, Lee YH, Kim DW, Chung JK, et al. Case reports: a case of carcinosarcoma of uterine endometrium associated with Tamoxifen use in breast cancer patient. *Korean J Obstet Gynecol* 2002; 45: 1236-40.
- Jeong JH, An GH, Sin BS, Kim GH, Yun MS. Two cases of endometrial adenocarcinoma associated with tamoxifen use. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46: 1054-9.
- Kim EA, Choe HY, Kim MH, Lee SL, Park HM, Mun HS, et al. A case of malignant mixed mullerian tumor of uterus after tamoxifen therapy for breast cancer. *Korean J Obstet Gynecol* 2003; 46: 1970-6.
- Mignotte H, Lasset C, Bonadona V, Lesur A, Luporsi E, Rodier JF, et al. Iatrogenic risks of endometrial carcinoma after treatment for breast cancer in a large French case-control study. *Int J Cancer* 1998; 76: 325-30.
- Silva EG, Carmen ST, Follen-Mitchell M. Malignant neoplasms of the corpus in patients treated for breast carcinoma: the effect of tamoxifen. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13: 248-58.
- Barakat RR, Wong G, Curtin JP, Vlamis V, Hoskins WJ. Tamoxifen use in breast cancer patients who subsequently develop corpus cancer is not associated with a higher incidence of adverse histologic features. *Gynecol Oncol* 1994; 55: 164-8.
- Deligdisch L, Kalir T, Cohen CJ, de Latour M, Le Bouedec G, Penault-Llorca F. Endometrial histopathology in 700 patients treated with tamoxifen for breast cancer. *Gynecol Oncol*

- 2000; 78: 181-6.
19. Fotiou S, Hatjieleftheriou G, Kyrousis G, Kokka F, Apostolikas N. Long-term tamoxifen treatment: a possible aetiological factor in the development of uterine carcinosarcoma: two case-reports and review of the literature. *Anticancer Res* 2000; 20: 2015-20.
20. Clement PB, Oliva E, Young RH. Mullerian adenosarcoma of the uterine corpus associated with tamoxifen therapy: a report of six cases and a review of tamoxifen associated endometrial lesions. *Int J Gynecol Pathol* 1996; 15: 222-9.
21. McCluggage WG, Abdulkader M, Price JH, Kelehan P, Hamilton S, Beattie J, et al. Uterine carcinosarcoma in patients receiving tamoxifen: a report of 19 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2000; 10: 280-4.
22. Cohen I, Azaria R, Fishman A, Tepper R, Shapira J, Beyth Y. Endometrial cancer in postmenopausal breast cancer patients with tamoxifen treatment. *Int J Gynecol Pathol* 1999; 18: 304-9.
23. Bernstein L, Deapen D, Cerhan JR, Schwartz SM, Liff J, McGann-Maloney E, et al. Tamoxifen therapy for breast cancer and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1654-62.
24. Committee on Gynecologic Practice, The American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion: Tamoxifen and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2001; 73: 77-9.
25. Chen P, Yang CC, Chen YJ, Wang PH. Tamoxifen-induced endometrial cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003; 24: 135-7.

Relationship between long-term use of tamoxifen and endometrial cancer in patients with breast cancer

Suk-Joon Chang, Yong-Il Ji, Dae-Yeon Kim, Dae-Sik Suh, Jong-Hyeok Kim,
Yong-Man Kim, Young-Tak Kim, Joo-Hyun Nam, Jung-Eun Mok
*Department of Obstetrics and Gynecology, University of Ulsan College of Medicine,
Asan Medical Center, Seoul, Korea*

Objective : To assess the relationship between long-term use of tamoxifen and endometrial cancer in patients with breast cancer.

Methods : A retrospective review of the 897 patients treated with tamoxifen after surgery at Asan Medical Center for primary breast cancer between January 1997 and December 2002 was done. All patients had received tamoxifen 20 mg/day for longer than 1 year. In this case-control study, there were 5 patients with endometrial cancer and 15 patients without endometrial cancer. Following variables including age, parity, body mass index, medical illnesses (e.g., diabetes, hypertension), family history of breast and gynecologic cancer, and duration of tamoxifen treatment were analyzed.

Results : The mean duration of tamoxifen treatment was 59 months in patients with endometrial cancer and 33 months in patients without endometrial cancer ($p=0.003$). There was no difference between two groups in other variables.

Conclusion : It seems that long-term use of tamoxifen is associated with secondary endometrial cancer in primary breast cancer patients.

Key Words : Tamoxifen, Endometrial cancer, Breast cancer
