

## 유방암 환자에서 Tamoxifen 치료에 의한 유방촬영술상의 변화

김재근 · 오기근 · 김태훈 · 이희대<sup>2</sup>

**목 적 :** 유방암 환자에서 수술후 유방암의 예방 및 재발 억제 목적으로 사용한 tamoxifen 이 유방실질의 증식을 억제하는 효과가 있는지 판정하기 위하여 유방촬영술상 유방실질의 변화를 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법 :** 유방암 환자로 수술후 지속적으로 일일 20mg tamoxifen을 사용한 유방암 환자군 20명(에스트로젠 수용체 양성 18예), 화학요법과 tamoxifen을 병행한 환자군 20명(에스트로젠 수용체 양성 17예), 그리고 유방암수술후 화학요법만 시행한 환자군과 정상 대조군으로 동일한 연령의 정상여성 각각 20명을 대상으로 4군으로 분류 하였다.

방사선과 의사 2명이 유방암 환자에서는 수술 반대측 유방을, 정상대조군에서는 왼쪽 유방의 추적유방촬영상을 비교하여 유방실질의 면적범위, 그리고 쿠퍼씨인대(Cooper's ligament)와 유도관의 가시화 정도에 따라 유방실질의 변화를 판정하였다.

**결 과 :** 유방암 수술후 tamoxifen만을 사용한 군과 tamoxifen과 화학요법을 병행한 군에서는 tamoxifen 사용전과 비교하여 일정기간의 추적검사상 각각 15명(75%), 14명(70%)에서 유방 실질이 감소하였다. 유방암 수술후 화학 요법만을 시행한 군의 17명(85%), 정상 대조군의 18명(90%)에서는 추적유방촬영술상 유방실질에 전혀 변화가 없었다.

**결 론 :** 유방암 수술을 받은 환자에서 유방암의 재발과 유방실질의 증식을 억제하기 위하여 사용한 tamoxifen은 유방촬영술상 유의하게 유방실질을 감소시키며, 유방촬영술은 tamoxifen의 효과를 객관적으로 판정할 수 있는 방법으로 사료된다.

tamoxifen은 항에스트로젠 약물로 1970년대초 전이성 유방암 환자에서 처음 사용되었다. 조기 유방암 환자에서 수술후 병합요법으로, 그리고 유방암 환자에서 반대측 유방의 유방암 발생을 감소시키는 예방 목적으로 현재 폐경후 여성 뿐만아니라 모든 유방암 환자에서 가장 널리 사용되고 있는 약물이다(1).

이러한 tamoxifen의 효과에 대하여 지금까지의 임상연구는 유방암의 재발과 생존율에 근거하고 있어 오랜 추적기간이 필요하며, 환자 개개인의 효과를 예측하기가 어렵다. 이에 저자들은 유방암 수술후 tamoxifen을 사용한 환자에서 추적 유방촬영술상 유방실질의 감소를 파악함으로써 tamoxifen의 효과를 알아보고자 하였다.

### 대상 및 방법

최근 일측 유방암으로 수술후 tamoxifen을 투여받은 40명의 환자를 연구군으로 하였다. 이중 20명은 수술후 일일 20mg의

tamoxifen을 경구 복용하였으며, 나머지 20명은 수술후 화학요법과 tamoxifen치료를 병행하였다. tamoxifen의 투여기간은 평균 9.4개월(5-24개월)이었다. 대조군은 유방암 수술후 화학요법만을 시행한 20명과 건강검진을 통해 내원한 무증상의 여성으로 연구군과 연령 분포가 대등한 20명을 대상으로 하였다.

유방암 환자로 tamoxifen만을 투여받은 환자군을 제1군, tamoxifen과 화학요법을 병행한 환자군을 제2군, 화학요법만을 실시한 환자군을 제3군으로, 그리고 정상 여성 대조군을 제4군으로 분류하였다. 각군의 평균 연령은 제1군이 48.8세(31-67세), 제2군이 45.4세(38-55세), 제3군이 46.8세(28-61세), 제4군이 46.9세(34-62세)였다. 에스트로젠 수용체(estrogen receptor)는 제1군이 18예, 제2군이 17예, 제3군이 8예에서 양성하였고, 폐경후 여성은 제1, 2군이 각각 7명, 제3, 4군이 각각 6명이었다.

유방촬영은 유방암 환자에서는 수술 전후, 약물 치료 전후에 2회이상 촬영하였고, 정상 대조군인 제4군 여성에서는 매년 1회, 최소 2회 이상 추적 유방촬영을 하였다. 사용한 기종은 Senographe 500T(CGR, France) 또는 Senographe DMR (General Electric Medical system, Milwaukee, Wisconsin)

<sup>1</sup>연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실

<sup>2</sup>연세대학교 의과대학 일반의과학교실

이 논문은 1997년 1월 14일 접수하여 1997년 7월 15일에 채택되었음

었다.

방사선과 의사 2명이 유방암 환자의 수술 반대측 유방과 정상대조군에서는 왼쪽 유방의 유방촬영상을 비교하여, 유방실질의 면적범위, 쿠퍼씨인대(Cooper's ligament)의 가시화 정도 그리고 유도관(duct)의 가시화 정도에 따라 유방실질의 변화를 판정하였다. 유방실질의 면적범위는 내외측 촬영(mediolateral oblique view)에서 2개의 장축(long axis) 길이를 얻어 곱하여 구하고, 추적 유방촬영상에서 20%이상의 감소를 보인 경우에 2점, 10-20%의 감소를 보인 경우에는 1점, 10%미만의 변화가 있는 경우에는 0점으로 점수화 하였다(Fig. 1). 쿠퍼씨인대와 유도관은 유방실질이 감소함에 따라 보다 선명하게 보이므로, 2명의 판독의가 추적유방촬영상에서 가시화의 정도가 뚜렷하다고 인정하는 경우에는 2점, 미약한 경우에는 1점, 2명의 판독의가 변화가 없다고 인정하는 경우에는 0점으로 점수화하였다. 3가지 요소의 총 6점에 대하여, 3점 이상의 변화가 있는 경우를 유방실질이 감소하였다고 판정하였다.

## 결 과

tamoxifen 투여전 각군의 유방촬영소견상 DY pattern은 제1군이 12명, 제2군이 13명, 제3군이 12명, 그리고 제4군이 11명이었고, N1 pattern의 유방은 각각 5명, 4명, 5명, 6명이었다.

추적 유방촬영상에서 유방암 수술후 tamoxifen을 사용한 제1군과 tamoxifen과 화학요법을 병행한 제2군에서, 각각 15명(75%), 14명(70%)에서 유방실질의 면적이 감소하고, 쿠퍼씨인대와 유도관이 보다 뚜렷하게 보이는 변화가 있었다(Table 1)(Fig. 2, 3). 그러나 유방암 수술후 화학요법만을 시행한 제3군에서는 3명(15%), 정상 여성의 제4군에서는 2명(10%)만이 유방촬영술에서 미약한 유방실질의 감소를 보였다.

tamoxifen에 의한 유방실질의 감소는 폐경후 여성에 비하여

폐경전 여성에서 사용하였을때 뚜렷하여, tamoxifen만을 사용한 제1군에서 추적 유방촬영상 변화가 없었던 5명중 3명(60%), tamoxifen과 화학요법을 병행한 제2군의 6명중 5명(83%)이 폐경후 여성이었다(Fig. 4).

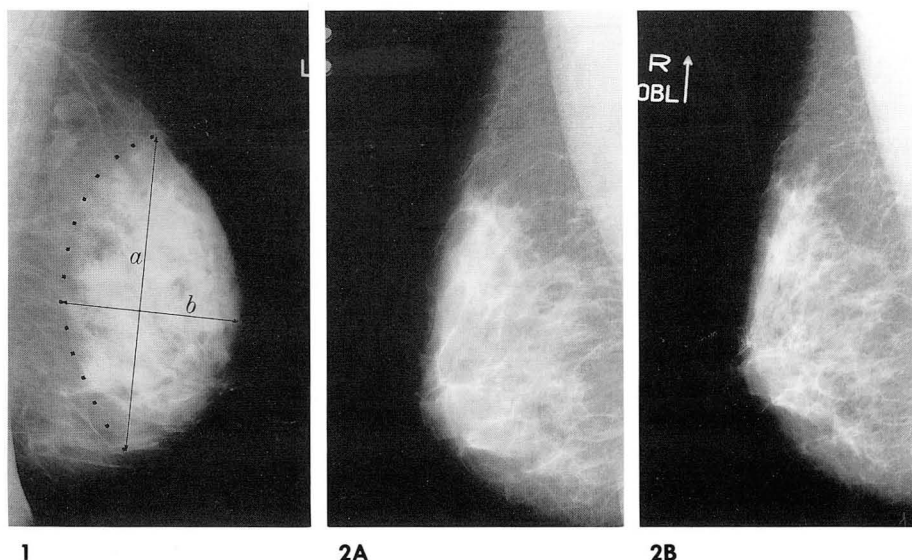
tamoxifen투여후 유방실질의 감소는 약 6개월 이후에 나타났다며, tamoxifen의 사용기간에 비례하여 유방실질이 감소하는 경향이 있었다(Fig. 5).

## 고 찰

tamoxifen은 비스테로이드계 항에스트로젠(nonsteroidal antiestrogen) 합성체로(2) 폐경후 여성에서의 전이성 유방암에 임상적으로 유용함이 처음 밝혀 졌다(3). 폐경전 여성에서 에스트로젠 수용체(estrogen receptor) 양성인 진행된 유방암에 효과가 인정되었으며, 초기 유방암 환자에서 반대측 유방암의 발생을 약 39% 감소시키는 예방효과가 보고되었다(4, 5). 이와같이 tamoxifen은 초기 유방암의 전신보조요법 뿐만 아니라 현재 유방암의 치료와 예방에 있어 가장 널리 쓰이고 있는 항암제(antineoplastic agent)가 되었다(6).

tamoxifen의 작용기전은 tamoxifen이 세포질내 에스트로젠 수용체에 에스트로젠과 경쟁적으로 결합하여 tamoxifen/estrogen receptor complex를 형성함으로써, 내인성 에스트로젠의 활성을 억제하고 estrogen/estrogen receptor 매개 유전자 전이(transcription), DNA합성, 종양세포 증식을 막는 것으로 알려졌다(7). 또한 tamoxifen은 protein kinase C를 억제하고, 종양증식을 유도하는 단백질인 calmodulin의 활성을 차단하며, natural killer cell의 활성을 증진시켜 에스트로젠 수용체에 관계없이 10-15%의 에스트로젠 수용체 음성 종양에서 종양증식을 억제한다(6, 8).

tamoxifen에 의한 부작용은 드물지만 안면홍조(hot flush)



**Fig. 1.** Measurement of breast parenchyma

Imaginary line of breast parenchyma was drawn. Two long axis(a, b) were measured and then area of breast parenchyma was obtained by product of these two value.

**Fig. 2.** A 45-year-old woman has underwent left mastectomy due to infiltrating ductal carcinoma and treated with tamoxifen for 1 year. Follow-up mammogram(B) taken after tamoxifen treatment shows decreased breast parenchyma comparing with mammogram 1 year ago(A). (5 point of total score; decrease in area of breast parenchyma(2 point), visualization of Cooper's ligament(2 point) and duct(1 point))

Table 1. Number of Patients Showing Mammographic Changes

Group	Score	Area of breast parenchyma			Visualization of Cooper's ligament			Visualization of duct			Total
		0	1	2	0	1	2	0	1	2	
1(n=20)		5	4	11	4	6	10	7	7	6	15
2(n=20)		4	7	9	3	8	9	6	6	8	14
3(n=20)		15	4	1	17	2	1	17	3	0	3
4(n=20)		18	2	0	17	3	0	18	1	1	2

Note. Group 1 : breast cancer patients treated with tamoxifen  
Group 2 : breast cancer patients treated with chemotherapy and tamoxifen  
Group 3 : breast cancer patients treated with chemotherapy  
Group 4 : healthy women

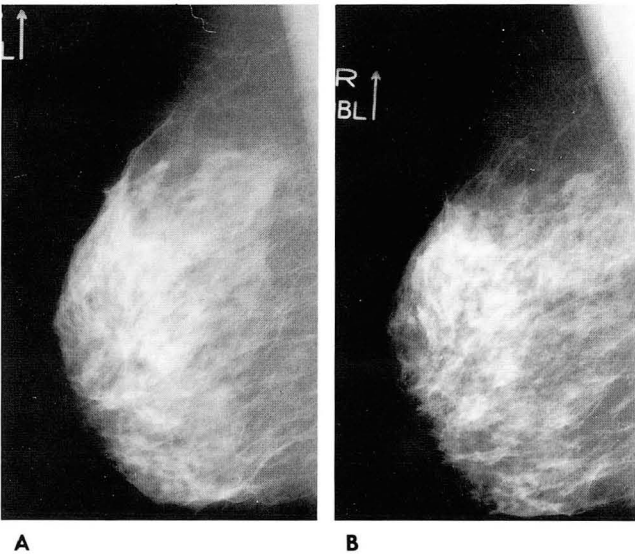


Fig. 3. A 47-year-old woman has underwent left mastectomy and treated with chemotherapy and then tamoxifen for 6 months. Follow-up mammogram(B) after 1 year shows decreased breast parenchyma comparing with mammogram(A) taken before operation. (5 point of total score; decrease in area of breast parenchyma(1 point), visualization of Cooper's ligament(2 point) and duct(2 point))

가 약 15-20% 여성에서 가장 흔하게 나타난다(1). 또한 일일 tamoxifen 40mg을 2년 동안 복용한 환자에서 자궁내막암의 발생이 2-6배 까지 높으며, 자궁내막 polyp과 자궁점막의 증식성 변화의 위험성이 알려졌다(9, 10). Kedar(11)는 tamoxifen(20mg/day)을 복용한 폐경후 여성에서 transvaginal ultrasonography와 조직학적 연구를 통하여 39% 환자에서 자궁내막의 비전형적 과증식증(atypical hyperplasia)과 polyp 등의 이상을 보고하였다. 저자들의 경우에 tamoxifen을 투여받고, 추적 초음파 검사가 가능했던 유방암 환자 25예중에서 2예의 난소낭종, 3예의 자궁근종과 1예의 자궁선종(adenomyosis)

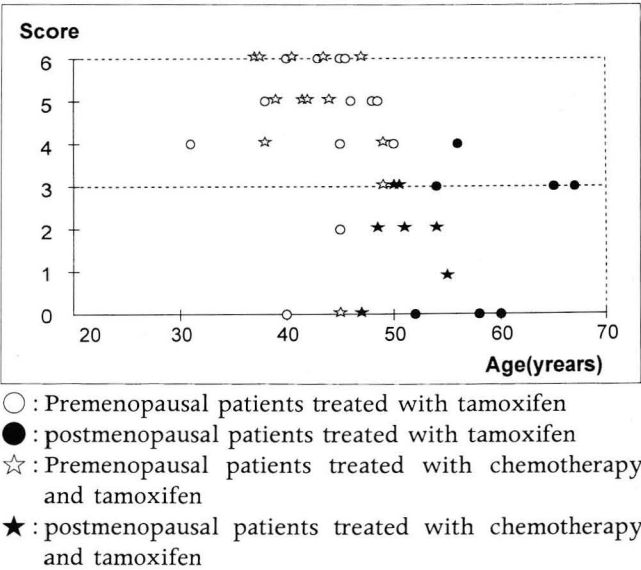


Fig. 4. Scoring of mammographic changes with regard to age by treatment of tamoxifen. There is more marked decrease of breast parenchyma in premenopausal woman.

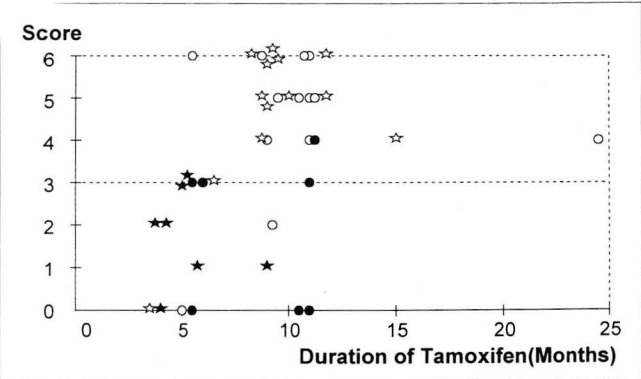


Fig. 5. Scoring of mammographic changes with regard to duration of tamoxifen treatment. Decrease of breast parenchyma is relatively correlated with duration of tamoxifen treatment.

이 발생하였다.

유방암 치료와 예방의 목적으로 사용하는 tamoxifen의 유용성에 대하여, 임상연구는 오랜 기간의 추적을 통한 유방암의 재발과 생존율에 근거하고 있고, 환자 개개인에 대한 치료 효과를 알 수 없었다. 저자들은 tamoxifen을 사용한 유방암환자의 추적유방촬영술을 통하여 유방실질의 변화를 밝히고, tamoxifen의 효과를 간접적으로 예측하는 객관적인 방법으로 제시하고자 하였다.

tamoxifen을 사용한 유방암환자의 72.5%에서 유방실질이 현저한 감소를 보인 반면에, 화학요법만 시행한 유방암환자와 정상 여성의 대조군에서는 12.5%에서 약간의 감소를 보였다.

tamoxifen에 의한 유방실질의 감소와 환자의 연령과의 관계는 50대 미만의 폐경전 여성에서 보다 현저한 변화를 보였는데, 이는 폐경전 여성의 유방이 치밀한 실질 음영(DY) 형태를 가지는 반면에, 폐경후 여성의 유방은 이미 지방으로 대체된(N1) 형태를 가져, tamoxifen에 의한 유방실질의 감소 효과가 유방촬영술상에서 상대적으로 낮게 반영된 것으로 사료된다.

저자들은 tamoxifen의 사용기간에 비례하여 유방촬영술상 유방실질의 감소가 뚜렷할 것으로 예측하였다. tamoxifen과 화학요법을 병행한 유방암 환자군에서는 tamoxifen의 사용기간에 비례하여 유방실질이 감소하였으며, tamoxifen만을 사용한 유방암 환자군에서도 6개월 이상을 사용하였을 때 뚜렷한 유방실질의 감소를 보였으나 일부 환자에서는 반드시 일치하지는 않았다. 이는 tamoxifen을 사용하기 이전의 유방실질의 형태가 추적 유방촬영술상 유방실질의 감소에 영향을 미치기 때문으로 사료되며, 이러한 제한을 극복하기 위하여는 보다 다양한 tamoxifen 사용기간을 갖는 많은 환자에 대한 연구가 필요할 것이다.

결론적으로 유방암 수술후 환자에서 유방암의 재발과 유방실질의 증식을 억제하기 위하여 사용한 tamoxifen은 유방촬영술

상 유방실질을 감소시키며, 유방촬영술은 tamoxifen의 효과관정을 객관적으로 판정할 수 있는 방법으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Susan G. Nayfield. Tamoxifen's role in chemoprevention of breast cancer: an update. *J Cell Biochem Suppl* 1995; 22: 42-50
2. Harper MJK, Walpole AL. Contrasting endocrine activities of cis and trans isomers in a series of substituted triphenylethylenes. *Nature* 1966; 212: 87
3. Cole MP, Jones CTA, Todd IDH. A new antiestrogenic agent in late breast cancer: an early clinical appraisal of ICI. *Br J Cancer* 1971; 25: 270-275
4. Early Breast Cancer Trialist's Collaborative Group. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. *Lancet* 1992; 339: 1-15, 71-85
5. Rutqvist LE, Cedernark B, Glas U, et al. Contralateral primary tumors in breast cancer patients in randomized trial of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1299-1306
6. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Decker DA, Hortobagyi GN. Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* 1995; 13: 513-529
7. Heel RC, Brogden RN, Speight TM, et al. Tamoxifen: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the treatment of breast cancer. *Drugs* 1978; 16: 1-24
8. Benry J, Green BJ, Matheson DS. Modulation of natural killer cell activity by tamoxifen in stage I postmenopausal breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 517-520
9. Fornander T, Rutqvist LE, Cedernark B, et al. Adjuvant tamoxifen in early breast cancer: occurrence of new primary cancer. *Lancet* 1989; 2: 117-220
10. Hulka CA, Hall DA. Endometrial abnormalities associated with tamoxifen therapy for breast cancer: sonographic and pathologic correlation. *AJR* 1993; 160: 809-812
11. Kedar RP, Bourne TH, Pcwles TJ, et al. Effects of tamoxifen on uterus and ovaries of postmenopausal women in a randomised breast cancer prevention trial. *Lancet* 1994; 343: 1318-1321

## Mammographic Changes in Breast Cancer Patients Treated with Tamoxifen

Jai Keun Kim, M.D., Ki Keun Oh, M.D., Tae Hoon Kim, M.D., Hy De Lee, M.D.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Diagnostic Radiology, Yonsei University College of Medicine

<sup>2</sup>Department of General surgery, Yonsei University College of Medicine

**Purpose:** To evaluate the efficacy of tamoxifen, as shown by mammographic changes

**Materials and Methods:** We studied the mammograms of 20 breast cancer patients treated with tamoxifen(20mg/day) and 20 patients treated with tamoxifen(20mg/day) in combination with chemotherapy. Control groups consisted of 20 breast cancer patients treated with chemotherapy and 20 healthy women; the patterns of age distribution and menstrual cycle among these participants were similar to these of the study groups. Two radiologists determined parenchymal changes as seen on follow-up mammogram, of the contralateral breast in patients with breast cancer, and of the left breast in healthy women.

**Results:** Follow-up mammogram showed decreased breast parenchyma in 75% of patients treated with tamoxifen, and in 70% of patients treated with tamoxifen and chemotherapy. Mammographic changes were not noted in 85% of patients treated with chemotherapy and in 90% of healthy women.

**Conclusion :** On follow-up mammogram, breast parenchyma was seen to have been decreased by tamoxifen, used to prevent the recurrence of breast cancer and for its antiproliferative effect. Mammography might be a suitable method for determining the effect of tamoxifen.

**Index Words:** Breast radiography  
Breast neoplasms, therapy

Address reprint requests to: Jai Keun Kim, M.D., Department of Diagnostic Radiology, Yong Dong Severance Hospital,  
# 146-92, Dokok-Dong, Kangnam-Ku, Seoul, 135-270, Korea.  
Tel. 82-2-3497-3622 Fax. 82-2-3462-5472



## 국제 학술대회 일정표

### ■ 48th Annual GEN. & SC. Meeting Royal Australasian College of Radiologists (1997/09/11-16)

venue: Adelaide Convention Ctr. Adelaide, Australia.  
contact: Marg Scarlett, Convention Network,  
224 Rouse Street, Port Melbourne, Australia 3207.  
(tel: 61-3-96464122; fax: 61-3-96467737)

### ■ ESDIR Seminar - Interventional Techniques: Chest and Abdomen (1997/09/12-13)

venue: Dublin, Ireland.  
contact: Prof. D. MacErlaine, Dean, Fac. of Radiologists,  
123 St Stephen's Green, Dublin 2, Ireland.  
(tel: 353-1-4022139; fax: 353-1-4022466)

### ■ 23rd Annual Congress of the European Society of Neuroradiology (1997/09/16-20)

venue: Oxford, United Kingdom.  
contact: Dr. J.V. Byrne, The Radcliffe Infirmary,  
Woodstock Road, Oxford OX2 6HE, United Kingdom.  
(tel: 44-1865-224159; fax: 44-1865-224315)

### ■ The Conference on Pediatric Radiology (1997/09/17-18)

venue: Kharkiv, Ukraine.  
contact: Dr. V.T. Djomin,  
Lomonosova str. 33/43, Kiev, Ukraine 252022.  
(tel: 380-44-2667578; fax: 380-44-2660108)

### ■ 14th ANN. SC. MTG. EUR. SOC. for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (1997/09/17-21)

venue: De Heizel Brussels, Belgium.  
contact: ESMRMB Secretariat,  
Neutorgasse 9/2a, A-1010 Vienna, Austria.  
(tel: 43-1-5351306; fax: 43-1-53340649)

### ■ CIRSE '97- Cardiovascular and Interventional Radiological Soc. of Europe (1997/09/28-02)

venue: Queen Elizabeth II Centre London, United Kingdom.  
contact: C.I.R.S.E.,  
Pilatusstrasse 14, CH-8032 Zuerich, Switzerland.  
(tel: 41-1-2622404; fax: 41-1-2610578)

### ■ International Congress of the American Societies of Head and Neck Radiology (1997/10/15-18)

venue: Hotel Hilton Strasbourg, France.  
contact: Prof. F. Veillon, Hospital de Haute-pierre,  
Avenue Moliere, F-67098 Strasbourg, France.  
(tel: 33-88127865; fax: 33-88127860)

### ■ 48th Annual Session of the American Academy of Oral & Maxillofacial Radiology (1997/10/15-19)

venue: Washington, D.C., USA  
contact: Dr. M. Kevin O Carroll, Executive Secretary,  
P.O. Box 55722, Jackson, MS 39296, USA.  
(tel: 1-601-9846060; fax: 1-601-9846086)

### ■ 2nd Interventional MRI Symposium (1997/10/17-18)

venue: Hilton Hotel Düsseldorf, Germany.  
contact: Priv.-Doz. Dr. med. Th. Kahn, Inst. of Diagn.  
Radiology,  
Moorenstrasse 5, D-40225 Duesseldorf, Germany.  
(tel: 49-211-8117752; fax: 49-211-8116145)

### ■ 39th Annual Meeting American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (1997/10/19-24)

venue: Orlando Conv. Center Orlando, FL, USA.  
contact: Mrs. B. Rapp/Mrs. S. Aubin, ASTRO,  
1891 Preston White Drive, Reston, Virginia 22091,  
USA. (tel: 1-703-6488900; fax: 1-703-6489176)

### ■ European Congress of Angiology - 11th Meeting of the European Chapter (1997/10/23-26)

venue: Hotel Cavalieri Hilton Rome, Italy.  
contact: AISC, , Viale Parioli, 2, 00197 Rome, Italy.  
(tel: 39-6-8088148; fax: 39-6-8088491)

### ■ Eurodop '97: 4th Ultrasound Angiography & 3rd Contrast Ultrasound Conference (1997/11/15-22)

venue: Monte Carlo, Monaco.  
contact: Miss E. O'Connor, Dept. of Imaging,  
Hammersmith Hospital, Du Cane Road, London W12 ONN, United Kingdom.  
(tel: 44-181-7403123; fax: 44-181-7435409)

### ■ MEDICA (1997/11/19-22)

venue: Messe Duesseldorf, Germany.  
contact: Mr. H. Giesen, Duesseld. Messegesellschaft,  
Postfach 10 10 06, D-40001 Duesseldorf, Germany.  
(tel: 49-211-4560001; fax: 49-211-4560668)

### ■ Medicine Fair (1997/11/26-28)

venue: Stockholm Int. Fairs Stockholm, Sweden.  
contact: Mr. J. Bergstrom, Stockholmssmassan,  
, s-125 80 Stockholm, Sweden.  
(tel: 46-8-7494100; fax: 46-8-992044)

### ■ 83rd Meeting Radiological Society of North America (RSNA) (1997/11/30-05)

venue: McCormick Place Chicago, USA.  
contact: Michael P. O'Connell, Director Mtgs. & Conv. Serv.,  
2021 Spring Road, Suite 600, Oak Brook, IL 60521,  
USA. (tel: 1-708-5712670; fax: 1-708-571783)

### ■ Imaging Diagnostic Course- Prof. Feres Secaf (1997/12/12-14)

venue: Maksoud Plaza Hotel Sao Paulo, Brazil.  
contact: Regina Carvalho, Soc. Paulista Radiologia,  
Av. Paulista 491, 4o andar, Cjs. 41 e 42 CEP  
01311-909 Sao Paulo, Brazil.  
(tel: 55-11-2843988; fax: 55-11-2843152)

제공: 대한방사선의학회 국제협력위원회