한국인 유방암 환자에서 타목시펜 복용 후 발생한 자궁 내막암 2예

가톨릭대학교 의과대학 외과학교실

박우찬 · 이동호 · 최승혜 · 김정수 · 오세정 · 정상설 · 이재학 · 김인철

Two Cases of Endometrial Carcinoma in Tamoxifen-treated Breast Cancer Patients in Korea

Woo-Chan Park, Dong Ho Lee, Seung Hye Choi, Jeong Soo Kim, Se Jung Oh, Sang Seol Jung, Jai Hak Lee and **In Chul Kim**

Department of Surgery, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

Tamoxifen, the representative of selective estrogen receptor modulaor (SERM), has been widely used not only for the treatment of breast cancer, but also for the prevention of the disease. It is well known that some serious side-effects can infrequently occur with long-term use of tamoxifen and endometrial cancer is one of that disasters. According to NSABP B-14 data, the incidence of endometrial cancer among tamoxifen users was 0.16% and the relative risk was increased by 7.2 fold. In Korea, tamoxifen has been also used as primary endocrine therapy for the treatment of many patients with breast cancer. However, there was no formal report about the endometrial carcinoma occurred subsequently after tamoxifen administration so far. Recently, we experienced two cases of endometrial carcinoma occurred after tamoxifen treatment in breast cancer patients in Korea, and report these cases for reminding breast physicians or patients not to ignore this rare, but serious side effect of tamoxifen. **(Journal of Korean Breast Cancer Society 2003;6:196-200)**

Key Words: Tamxoifen, Endometrial carcinoma
중심 단어: 타목시펜, 자궁 내막암

책임저자 : 박우찬, 서울시 영등포구 여의도동 62번지
㉾ 561-712, 가톨릭대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-3779-1035, Fax: 02-786-0802
E-mail: wcpark@catholic.ac.kr

접수일 : 2003년 7월 31일, 게재승인일 : 2003년 9월 23일
본 논문은 2003년 춘계 유방암학회에서 포스터 구연되었음.

서 론

타목시펜은 현재까지 유방암의 치료와 예방에 그 효과가 인정되어 세계적으로 널리 사용되는 유방암의 대표적 항에스트로겐제(antiestrogen)이다. 1970년대부터 사용되어 온 타목시펜은 진행성 유방암에서 그 효과를 인정받아 사용되기 시작했으며, 현재는 폐경 여부 및 림프절 전이 여부에 상관 없이 호르몬 수용체 양성인 모든 유방암 환자에서 그 치료 효과가 인정되어 사용되고 있다. 또한 현재까지 유일하게 공인된 유방암의 예방약제(chemopreventive drug)로 유방암 발생의 고위험군에서 암예방 목적으로 전 세계적으로 널리 사용되고 있다.

타목시펜은 에스트로겐 수용체에 작용하여 선택적으로 그 효과를 나타내는 대표적인 약제 (SERM; selective estrogen receptor modulator)로 유방조직에서는 에스트로겐의 반대 작용을, 자궁과 질 등의 여성 생식기와 골격계 및 혈액 지질대사에서는 에스트로겐과 유사한 작용을 보이는 특성을 보인다. 따라서 유방암의 치료 및 예방 목적으로 타목시펜을 장기간 복용한 환자들에서는 자궁 내막암 혹은 혈전이나 색전 질환과 같은 치명적인 부작용이 발생할 수 있는 것으로 알려지고 있다.

국내에서도 유방암 환자에서 널리 사용되는 타목시펜은 그 심각한 부작용들에 대하여 많은 우려가 있어왔으며, 자궁 내막암의 발생에 대해서는 아직까지 정식으로 학회에 보고되어 확인된 바가 없는 실정이다. 저자들은 타목시펜을 사용한 유방암 환자에서 발생한 자궁 내막암 2예를 경험하여 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 자: 이○숙(여자, 61세)
주 소: 복부 팽만 및 복통, 대량의 질 분비물
과거력: 유방암
수 술: 좌측 유방 하외측에 발생한 유방암으로 1990년 12월 18일 변형근치적 유방 절제술을 시행 받음.
병리소견: 종양의 크기는 3.3×2.0 cm이었고, 분화가 좋

지 않은 침습성 관상피 암(poorly differentiated invasive ductal carcinoma)으로 액와부 림프절 20개 중에서 1개에 전이가 있었으며, 다른 장기에 전이는 없어 당시 병기는 2기(T2N1M0, stage IIB)였다. 종양의 홀몬 수용체 검사에서는 에스트로겐 수용체(ER; estrogen receptor)는 19 fmol/mg cytosol, 프로게스테론 수용체(PR; progesteron receptro)은 4 fmol/mg로 ER (+), PR (-) 소견을 보였다.

수술 후 보조요법: 6주기(cycle)의 CMF (cyclophosphamide 100 mg, methotrexate 40 mg, 5-FU 750 mg) 항암화학요법을 시행 받았고, 내분비 치료로 타목시펜 40 mg을 1991년 1월부터 1993년 12월까지 3년간 복용하였다.

수술 후 경과: 환자는 정기적인 추적 검사에서 별다른 이상 소견을 보이지 않았다. 1996년 9월 부인과 선별검사를 시행 받았으나 별다른 이상 소견은 보이지 않았고, 1998년 12월 골다공증이 확인되어 bisphosphonate 약물로 치료 받았다.

가족력: 특이사항 없음.

진 단: 환자는 2000년 6월 입원하여 전이성 자궁내 막암을 진단받았다.

질초음파**(transvaginal sonogram)**검사(Fig. 1): 자궁내강 안에 6.7×4.3 cm 크기의 종괴가 관찰되었고, 종괴 내부에 3.7×2.7 cm 크기의 낭성 종양을 관찰할 수 있었다. 또한 골반 내에 다량의 복수가 차 있는 소견을 확인할 수 있었다.

골반 **MRI** 검사(Fig. 2): 자궁의 내막층에서 기원하는 종

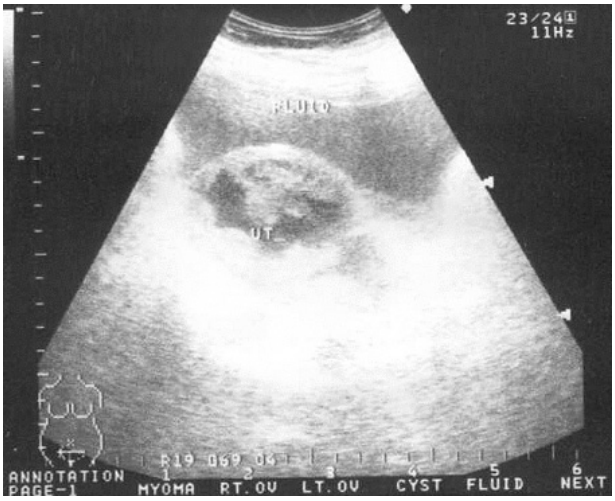


Fig. 1. Transvaginal sonogram of case #1. A 6.7×4.3 cm sized mass with internal cavity was noted in the uterus. Intraabdominal fluid was noted in pelvic cavity.

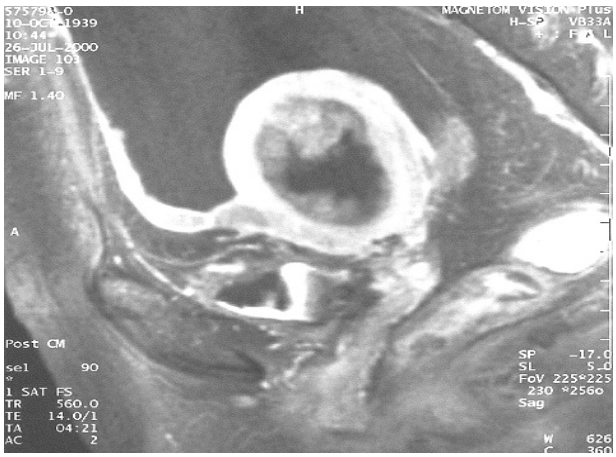


Fig. 2. Pelvic MRI image of case #1. Protruding mass from endometrium was definitely distinguished from other layers of uterine wall, and peritoneal metastasis was also noted in pelvic cavity.

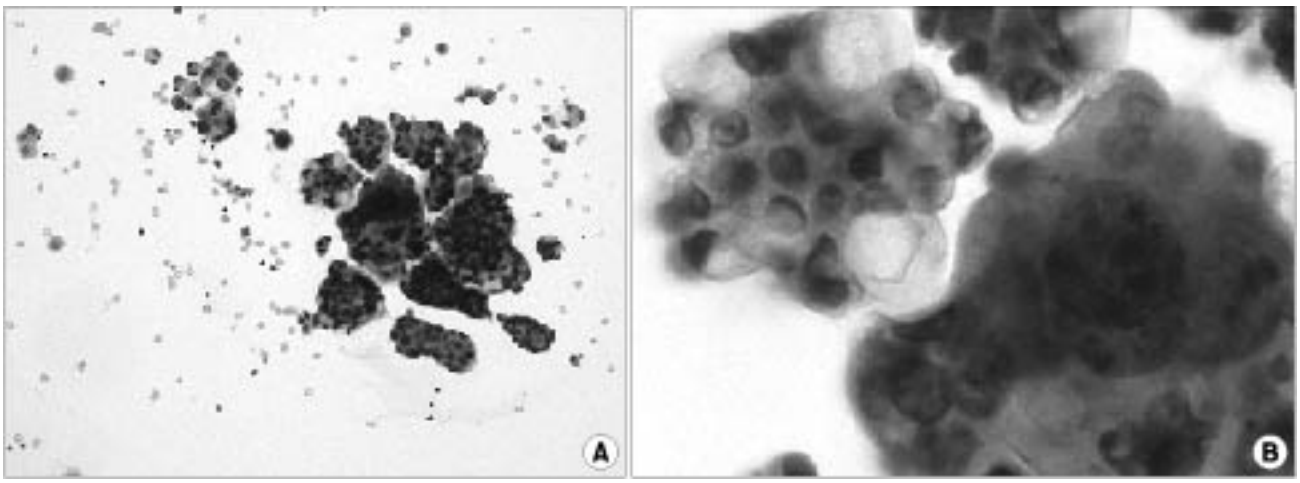


Fig. 3. (A) (×100) and 3B (×400). Cytology (H&E stain) of case #1. Pleural fluid was aspirated with thoracocentesis and cell bloc cytology of the fluid revealed malignant cells (adenocarcinoma cells) suitable for the diagnosis of endometrial carcinoma.

양이 확인되었고, 종양은 자궁 내막강 내로 돌출하고 있으며 그 내부에 낭성변화를 보이며 복강 내 복막에 전이된 소견과 함께 복수가 함께 관찰되었다. 흉막강 내에도 상당량의 흉막액이 차 있는 소견을 확인할 수 있었다.

흉막액 세포검사(Fig. 3.): 흉강천자를 통하여 얻은 흉막액 내에서 악성 세포를 얻어 자궁내막에서 기원한 암의 흉막 전이로 진단할 수 있었다.

치료 및 경과: 환자는 전이된 자궁 내막암으로 carboplatin 500 mg (300 mg/m^2), VP-16 167 mg (100 mg/m^2) 으로 항암화학요법을 3차례 받았으나 증상 악화되어 2000년 9월 24일 사망하였다.

증 례 **2.**

환 자: 박○재(여자, 59 세)

주 소: 호흡 곤란 및 대량의 질 출혈

과거력: 유방암, 갑상선 결절, 기관지 천식

수 술: 환자는 우측 유방 상외측에 발생한 유방암으로 1990년 5월 23일 변형 근치적 유방 절제술을 시행받음.

병리소견: 종양의 크기는 2.5×2 cm였으며, 조직형은 비정형 수질암 (atypical medullary carcinoma)로 확인되었고, 22 개의 액와부 림프절 가운데 19개의 림프절에서 전이가 확인되었다. 호르몬 수용체 검사에서 ER: 5 fmol/mg cytosol, PR: 5 fmol/mg cytosol으로 ER (-), PR (-) 소견을 보였다.

수술 후 보조요법: 6주기(cycle)의 CAF (cyclophosphamide 150 mg, doxorubicin 50 mg, 5-FU 750 mg) 항암화학요법을 시행 받았고, 우측 흉벽과 쇄골상부 림프절을 포함하는 부위에 총량 5,600 cGy의 방사선 치료를 7주간에 걸쳐 시행 받았다. 내분비 치료로 1992년 2월부터 tamoxifen 40 mg을 복용하기 시작하여, 1996년 5월부터는 용량을 20 mg으로 감량하고, 1998년 1월에 타목시펜 사용을 중단하였다.

경 과: 1992년 2월 우측 두 번째 늑골 부위에 심한 통증을 호소하였고, 골주사(bone scan) 검사에서 병적 골절을 시사하는 열성 병변 확인되어 병변부위에 추가 방사선 치료(2,500 cGy)를 3주간 시행하였다. 1994년 3월 환자는 질출혈 소견을 보여 이에 대한 부인과 검사를 하였으나 별다른 특이 소견은 확인할 수 없었다. 환자는 1990년 12월 우측 갑상선에 양성 결절이 확인되어 갑상선 호르몬 복용으로 치료를 함께 받았고, 1995년에는 기관지 천식으로 진단 받고 내과적 치료를 계속 받았다.

가족력: 특이 사항 없음.

진 단: 환자는 2001년 4월 입원하여 자궁 내막암을 진단받았다.

질초음파(**transvaginal sonogram**)검사(Fig. 4): 자궁내막강 내에 6.2×4.3 cm 크기의 종괴가 발견되었고, 그 내부에 2.5×2.1 cm 크기의 낭성 변화를 보였다.

골반 **CT** 검사(Fig. 5): 자궁이 전반적으로 확대되어 있었고, 그 내부에 불규칙한 음영을 보였으나 주위 림프절 종대와 같은 이상 소견은 없었다.

자궁내막조직검사: 자궁 내막암으로 진단

치 료:

수 술; 자궁 및 양측 부속기 절제술 및 골반내 림프절 절제술(2001년 4월 4일)

병리소견; 종양은 4.0×2.0 cm 크기의 Endometrioid type 자궁 내막암이었고, 자궁 근육층까지 침습하였으나 주위 림프절 전이(0/59)는 없어 1기(stage Ib)에 해당하였다 (Fig. 6).

수술 후 보조치료; 골반 부위에 방사선 치료 시행하였음.

경 과: 현재까지 별다른 문제없이 잘 지내고 있으며, 병발 질환인 기관지 천식과 당뇨에 대한 내과적 치료를 받



Fig. 4. Transvaginal sonogram of case #2. A huge mass (6.2×4.3 cm) was noted in uterus and cystic change (2.5×2.1 cm) was also noted within the mass.



Fig. 5. Pelvic CT image of case #2. Enlarged uterus with internal heterogeneity was noted, but definite tumor mass from endometrium could not defined.

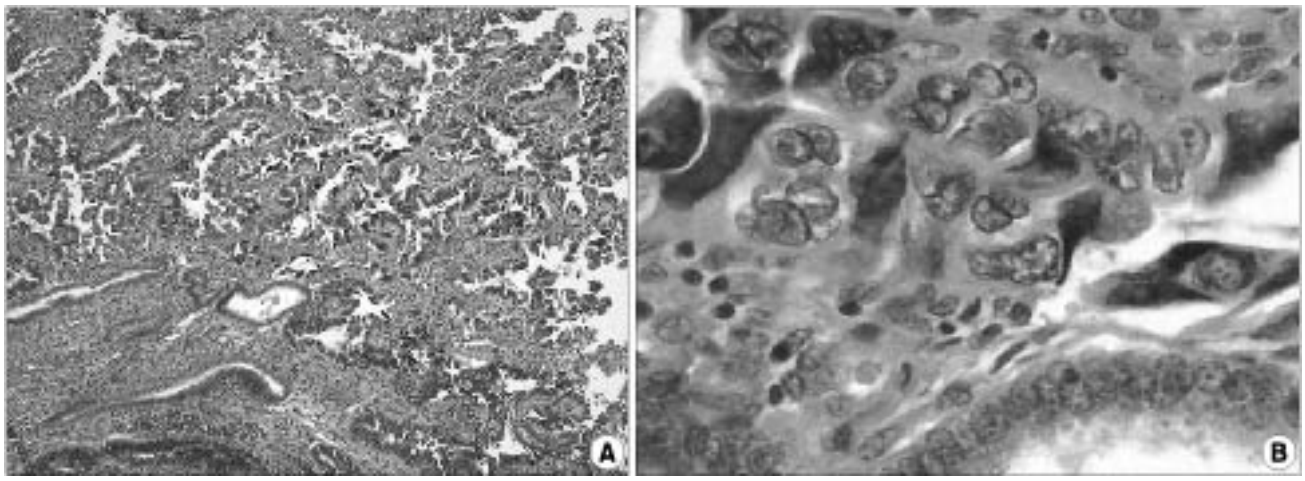


Fig. 6. A (×100) and 6B (×400). Uterine histology of case #2. Endometrial carcinoma, endometriod type, invaded muscle layer of uterus. However, there was no metastasis to regional lymph node (0/59).

고 있다.

고 찰

타목시펜은 트리페닐에틸렌(triphenylethylene) 유도체로서 1973년 영국에서 처음으로 진행성 유방암의 치료제로 승인되어 사용되었고, 미국에서는 1977년 FDA (Food and Drug Adminstration)의 승인을 받아 역시 진행성 유방암의 치료에 사용되기 시작하였다. 이후 유방암에 대한 치료 효과는 많은 임상 시험을 통하여 인정되었는데,(*1*) 1986년에는 림프절 전이 양성인 환자의 수술 후 보조치료제로 화학요법과 함께 병용하여 그 치료 효과가 인정되었고, 1988년에는 타목시펜 단독으로 유효한 수술 후 보조요법으로 사용되게 되었으며, 1990년에는 폐경 상태에 관계없이 림프절 전이 음성인 환자에서도 그 치료 효과가 인정되어 사용되고 있다. 최근에는 유방암의 치료뿐만 아니라 유방암의 예방에도 그 효과가 인정되어(*2*) 폐경 상태에 관계없이 유방암의 고위험군에서도 암발생 억제를 위해 복용되고 있다. 따라서 타목시펜은 유방암의 치료 및 예방 목적으로 세계적으로 널리 사용되고 있는 대표적인 호르몬 치료제로 알려지고 있다.

타목시펜은 주로 에트로겐 수용체에 작용하여 선택적 효과를 보이는 내분비 치료제의 대표적인 약제(SERM; selective estrogen receptor modulators)로 알려져 있으며, 그 작용 기전으로는 에트스로겐이 그 수용체에 결합하는 것을 경쟁적으로 방해하여 타목시펜-에스트로겐 수용체 복합체를 형성하고, 이 복합체는 세포핵 내로 이동하여 유전자의 프로모터(promoter) 부위에 존재하는 에스트로겐 반응부위(ERE; estrogen response element)에 결합하여 유전자의 전사과정을 조절하는 것으로 알려지고 있다. 이러한 작용은 자궁, 질, 골조직 등에서는 에스트로겐과 같은 작용을 보이고, 유방조직에서는 에스트로겐의 반대작용을 보이는 특징을 보이기 때문에 유방암의 치료와 예방 목적으로 장기간 복용하는 환자들에서는 이러한 타목시펜의 다양한 작용으로 여러 원하지 않는 부작용이 생길 수 있으며, 그 가운데 자궁내막 과증식증과 자궁 내막암이 발생할 수 있다.

타목시펜 복용 후 발생하는 자궁 내막암에 대한 보고는 드물지만 수 백 예의 증례가 서구에서 보고되었고,(*3,4*) 동양에서도 일본에서는 보고되었지만,(*5*) 아직까지 우리나라에서는 정식으로 보고된 바가 없는 실정이다. 국내에서는 최 등(*6*)은 타목시펜 사용과 관련된 자궁 내막폴립 및 자궁경부 폴립에 관한 발표를 하였다. 최근 안 등(*7*)은 타목시펜 사용 후 발생한 자궁내막의 암육종(carcinosarcoma)을 보고하였으나 자궁에 발생하는 육종은 매우 드문 질환으로 타목시펜 사용과 연관성을 확인하기는 어려울 것으로 생각된다.

한국인 유방암 환자 가운데 타목시펜 투여 후 자궁 내막암이 드문 이유에 대해서는 첫째, 유방암의 발생빈도가 서구와 다른 점을 들 수 있다. 서구의 경우 유방암의 발생빈도 자체가 한국보다 높고, 발생하는 유방암에서 폐경 이후 환자의 비율이 높으며, 이들 환자에 대한 타목시펜 치료율이 높기 때문에 서구에서 보고된 발생률보다는 적을 것으로 생각된다. 둘째로 타목시펜 투여 후 발생하는 자궁 내막암의 빈도 자체도 매우 낮은 것을 들 수 있다. 미국의 NSABP B-14 결과(*8*)에 의하면 타목시펜 5년 투여군에서 0.16%의 발생률을 보였고, 발생 환자의 98%가 폐경 후의 환자이었던 점을 고려한다면, 40대 환자의 비율이 가장 높은 우리나라에서 유방암 환자에서는 서구보다 훨씬 낮은 발생률을 예측하는 것이 어렵지 않다.

미국에서 시행된 NSABP B-14 연구(*8*)는 에스트로겐 수용체 양성이고 림프절 전이가 없었던 유방암 환자에서 수술 후 사용한 타목시펜의 효과를 확인한 연구로 전체 4,063명의 환자를 대상으로 하였고, 타목시펜 투여군과 대조군에서 발생한 자궁 내막암을 비교할 수 있는 매우 좋은 자료를 제공하고 있다. 이 연구 결과에서 타목시펜 5년 투여군에서 자궁 내막암의 발생은 1,419명 중 15명(0.16%)이었고, 대조군에서 1,424명 중 2명 (0.02%)으로 상대 위험도는 7.5배에 달했고, 주로 50세 이상의 폐경 후 환자들에서 이 문제가 발생하였다.(*8*) 타목시펜 복용 후 발생한 자궁 내막암 발생 환자의 평균 나이는 64.5세로 대부분 폐경 후 환자들이었고, 타목시펜 복용 기간은 평균 34.8개월이었으며. 타목시펜 복용 시작 후 암 진단까지 시간은 평균 41.6개월이었다.(*8*) 또한 자궁 내막암의 조직형은 과반수가 endometrioid type (52%)였고, papillary type은 12%, mixed type은 16%이었다. 조직학적 등급이나 핵등급도 과반수가 좋은 결과를 보였고, 병기도 대부분의 환자(84%)가 1기에 해당하여 예후가 매우 좋은 것으로 인정되고 있다.(*8*)

본 논문에 보고 된 증례 가운데 첫째 증례는 3년간 타목시펜을 복용한 후 7년 3개월 후에 발견된 자궁 내막암 증례로 발견 당시 복막 및 횡막에 전이된 4 병기로 매우 나쁜 경과 및 예후를 보였다. NSABP B-14 자료에서도 타목시펜 복용기간이 3년 이하인 환자에서 발생한 자궁 내막암이 전체 발생의 48%에 달했고, 평균 투여 기간이 34.8%인 점을 확인할 수 있다. 발견 당시 이미 전이가 된 상태로 자궁 수술을 시행하지 못하여 병리조직학적 확진을 할 수 없었으나 자궁 MRI 소견을 통하여 자궁 내막암을 진단하는 것은 어렵지 않았다. 그러나 두 번째 증례는 6년간 타목시펜을 복용한 후 3년이 지나 대량의 질출혈이 발생하여 자궁 내막암을 진단 받았던 환자로 당시 자궁 내막암의 병기가 1기(stage Ib)로 비교적 초기였으며, 수술적 치료 후 현재까지 별다른 문제가 없는 것으로 알려지고 있다. 따라서 타목시펜을 복용하는 환자에 대한 정기적인 부인과 진찰을 통한 선별검사의 필요성이 강력히 제기되고 있으며, 특히 질출혈을 호소하는 경우에는 반드시 조직 검사를 통하여 그 원인을 확인하는 것이 매우 중요할 것으로 생각된다. 본 증례들에서 타목시펜 복용 용량과 기간에 대하여 현재 사용되고 있는 수술 후 타목시펜 보조용법의 표준 용량과 기간을 기준으로 의문을 제기하는 것은 현재의 표준요법의 확립시기가 90년대 초반의 여러 대규모의 임상 자료 분석을 통해 90년대 후반에 이루어진 점을 고려한다면 우문이 될 수 있으며, 본 보고는 전향적 연구 분석 결과가 아닌 환자의 상태에 따라 치료 방침이 변경될 수 있는 증례 보고인 점을 감안할 필요가 있을 것으로 생각한다.

또한 자궁 내막암의 영상 진단법에서 질초음파검사와 함께 MRI 검사의 유용성을 확인할 수 있었다. 첫째 증례에서 MRI 영상은 자궁 내벽층을 구별할 수 있었으며, 자궁 내막층에서 기원하여 돌출하는 종양을 분명하게 확인할 수 있었다. 하지만 두 번째 증례에서 시행한 골반 CT 영상에서는 자궁 내벽층의 구분이나 종양의 구별이 힘들었다. 따라서 자궁 내막암이 의심되는 환자에서 보다 정확한 영상 자료를 확보하기 위해서는 MRI 검사를 시행하는 것이 바람직할 것으로 생각한다.

결론적으로 본 연구의 두 증례는 유방암으로 타목시펜을 복용한 한국인 여성에서 발생한 자궁 내막암의 최초 증례보고로서 타목시펜 투여와 관련되어 발생할 수 있는, 드물지만 심각한 문제점을 유방암을 진료하는 의사와 치료받은 환자에게 알리고, 이에 대한 경각심을 늦추지 않도록 하는 데 큰 의의가 있다고 생각한다.

REFERENCES

1) Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998;351:1451-67.
2) Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst 1998; 90:1371-88.
3) Assikis VJ, Jordan VC. Gynecologic effects of tamoxifen and the association with endometrial carcinoma. Int J Gynaecol Obstet 1995;49:241-57.
4) Assikis VJ, Neven P, Jordan VC, Vergote I. A realistic clinical perspective of tamoxifen and endometrial carcinogenesis. Eur J Cancer 1996;32A:1464-76.
5) Nishimura N, Hachisuga T, Saito T, Kawarabayashi T. Subsequent endometrial carcinoma with adjuvant tamoxifen treatment in Japanese breast cancer patients. Int J Gynecol Cancer 2001;11:272-6.
6) Choe BH, Choi EK, Kim YT, Kim JW, Park BW. Cases with endometrial polyp and endocervical polyp associated with tamoxifen use. J Korean Soc Obstet Gynecol 2000;43:725-30.
7) Ahn JM, Kim SA, Lee SM, Lee YH, Kim DW, Chung JK, et al. A case of carcinosarcoma of uterine endometrium associated with tamoxifen use in breast cancer patient. J Korean Soc Obstet Gynecol 2002;45:1236-40.
8) Fisher B, Costantino JP, Redmond CK, Fisher ER, Wickerham DL, Cronin WM, et al. 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.