

임상적 국소전립선암 환자에서 시행한 일차적 남성호르몬차단요법 단독치료의 효과

Efficacy of Androgen Deprivation Therapy in Patients with Clinically Localized Prostate Cancer

Taek Sang Kim, Su Hwan Kang, Hyun Yul Rhew

From the Department of Urology, College of Medicine, Kosin University, Busan, Korea

Purpose: The purpose of this study was to evaluate the characteristics of patients who received primary androgen deprivation therapy (PADT) for clinically localized prostate cancer and the clinical efficacy of this treatment.

Materials and Methods: Between January 1998 and August 2007, patients who underwent PADT for clinically localized prostate adenocarcinoma were analyzed. The patients studied could not receive definitive therapy owing to old age or medical comorbidities. All patients' Gleason score, pretreatment prostate-specific antigen (PSA) value, time to PSA progression, and D'Amico's risk criteria were analyzed.

Results: A total of 72 patients were analyzed. The patients' mean age was 75.29 years (range, 57-92 years) and their median pretreatment PSA was 13.52 ng/ml (range, 1.27-74.82 ng/ml). The median follow-up duration was 39 months (range, 18-115 months). Thirteen patients (18.57%) had PSA progression after reaching a PSA nadir. The mean time to PSA progression was 14 months (range, 7-55 months). Among these 13 patients, 2 patients had low-risk prostate cancer and 11 patients had high-risk prostate cancer by D'Amico's risk criteria. Three of the 13 patients are now receiving chemotherapy, 2 patients died from cancer progression, 3 patients died of a non-cancer cause, and 5 patients are now being conservatively managed. Of the total 72 patients, 70.83% of the patients are still receiving PADT. A total of 11 patients died; however, only 2 deaths were caused by prostate cancer.

Conclusions: In patients with localized prostate cancer who could not receive definitive therapy for several reasons, the cancer-caused death rate was very low, even in patients with PSA progression. PADT is an effective therapeutic option in patients with localized prostate cancer. (**Korean J Urol 2009;50:1073-1077**)

Key Words: Prostate, Androgens, Prostate-specific antigen

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 11: 1073-1077,
November 2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.11.1073

고신대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김택상 · 강수환 · 류현열

Received : July 7, 2009
Accepted : October 12, 2009

Correspondence to: Hyun Yul Rhew
Department of Urology, College of
Medicine, Kosin University Gospel
Hospital, 34, Amnam-dong, Seo-
gu, Busan 602-702, Korea
TEL: 051-990-6259
FAX: 051-990-3994
E-mail: rhewhy@ns.kosinmed.or.kr

© The Korean Urological Association, 2009

서 론

1941년 Huggins와 Hodges가 전립선암은 남성호르몬의존성 질환이며 남성호르몬억제에 잘 반응한다는 사실을 밝혀냄으로써 진행된 전립선암의 기본치료로 호르몬치료의 개념이 도입되었다 [1]. 그 후 진행성 전립선암에서는 고환적

출술, 황체호르몬방출호르몬 유사체 (luteinizing hormone releasing hormone analogues; LHRH-a), 항남성호르몬제 등을 기본으로 하여 치료해 왔다. 그러나 남성호르몬을 차단하더라도 전립선암은 결국에는 치료에 반응을 하지 않는 호르몬 불응성으로 진행하므로, 이러한 호르몬차단치료는 궁극적으로 완치가 가능한 치료는 아니다. 국소전립선암은 근치적 국소치료 (definitive local therapy) - 근치적 전립선적

출술, 냉동수술, 방사선치료, 근접방사선치료 등 - 로 완치를 기대할 수 있다. 고령, 내과적 질환, 경제적 문제 등의 이유로 국소전립선암이지만 근치적 국소치료를 시행하지 못할 때는 일차적 치료의 선택으로 남성호르몬차단요법이 차선이 될 수 있다 [2]. 하지만 임상적 국소전립선암에서 남성호르몬차단요법을 시행하였을 때의 연구 결과가 국내에서는 아직 없는 실정이다. 이에 저자들은 임상적 국소전립선암 환자에서 근치적 국소치료를 시행하지 않고 일차적 남성호르몬 차단요법 (primary androgen deprivation therapy; PADT)을 시행한 환자들의 임상경과를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

본원 비뇨기과에서 1998년 1월부터 2007년 8월까지 내원하여 조직학적으로 전립선암으로 진단받았으며 전립선 및 골반 자기공명영상촬영과 전신골동위원소 검사를 시행한 결과, 임상병기는 국소전립선암이지만 고령, 전립선암 이외의 의학적 문제 등으로 근치적 치료를 하지 않고 일차적 치료로 남성호르몬차단요법을 시행 받았던 97명의 환자들 중 간헐적 호르몬요법으로 전환하지 않았으며 18개월 이상 임상추적이 가능하였던 72명의 환자들을 대상으로 하였다. 일차적 치료로 남성호르몬차단요법을 시행하던 중 근치적 국소전립선암 치료로 전환하였던 환자들 및 타 장기의 악성종양이 동시에 있었던 환자들은 대상에서 제외하였다.

2. 연구방법

대상 환자들의 나이, 글리슨 점수, 치료 전 PSA 등을 분석하였다. 치료 전 시행한 자기공명영상촬영 및 전신골동위원소 검사를 바탕으로 임상국소병기 (T stage)를 American Joint Cancer Committee (AJCC)에 근거하여 분석하였다. 각각의 임상자료를 근거로 대상 환자들을 1998년 D'Amico 등이 제시한 국소전립선암의 위험군 분류에 따라 분류하였으며 (low risk: clinical stage T1c, T2a and PSA ≤ 10 ng/ml and Gleason score ≤ 6, intermediate: clinical stage T2b or PSA > 10 and ≤ 20 ng/ml or Gleason score 7, high risk: clinical stage T2c or greater or PSA > 20 ng/ml or Gleason score ≥ 8) PSA 진행 여부 및 PSA 진행까지의 기간 등을 조사하였다 [3]. 치료 기간 동안 PSA를 1-3개월 간격으로 측정하여 반응 및 PSA 진행 여부를 추적검사 하였으며 기저치 도달 이후 PSA 진행으로 판명된 경우는 PADT를 중지하였으며 치료와 관련된 부작용으로 더 이상의 치료를 받을 수가 없었을 때 역시 PADT를 중지하였다. PADT 시행 중 PSA가 최저치까지 감소 후 남성호르몬이 거세수준까지 저하되어 있었으

나 PSA가 2주 간격으로 최소 4 ng/ml 이상에 이르기까지 3번 이상의 연속적 상승이 있었던 경우를 PSA 진행으로 정의하였다 [4,5]. Kaplan-Meier법으로 PSA 진행까지의 기간 (time to PSA progression) 및 PSA 무진행생존기간 (PSA progression free survival)을 분석하였다.

결 과

대상으로 한 72명의 전립선암 환자의 임상특징은 Table 1과 같다. 평균나이는 75.29세 (57-92)였으며, 치료 전 PSA 중간값은 13.52 ng/ml (1.27-74.82)였다. 65명의 환자들에서 LHRH agonist와 항남성호르몬제 병용요법을 시행하였으며 7명의 환자들에서는 양측고환적출술과 항남성호르몬제 병용요법을 시행하였다.

추적기간 중앙값은 39개월 (18-115)이었고, 전체 조사대상 72명 중 51명 (70.83%)이 현재 남성호르몬차단요법을 시

Table 1. Characteristics of the patients

Variable	No. of patients (n=72)	%
Age		
50-59	1	1.39
60-69	13	18.06
70-79	39	54.17
≥ 80	19	26.39
Pre-treatment PSA (ng/ml)		
≤ 4.0	9	12.50
4.1-10.0	16	22.22
10.1-20.0	23	31.94
> 20.0	24	33.33
Gleason score		
2-6	27	37.50
7	27	37.50
8-10	18	25.0
Clinical T stage		
T1	16	22.22
T2a	12	16.67
T2b	21	29.17
T2c	23	31.94
D'Amico's risk classification		
Low risk	21	29.20
Intermediate risk	20	27.78
High risk	31	43.06
Cause of death (total 13 deaths)		
Old age or other medical problem	8	11.11
Old age or other medical problem after PSA progression	3	4.17
Prostate cancer progression	2	2.78

PSA: prostate-specific antigen

행 받고 있었으며 (Fig. 1) 치료 시작 3년이 지난 45명 중 31명 (68.9%)에서 PADT를 지속적으로 시행 받고 있으며 3년, 5년 PSA 무진행 생존율은 각각 80.3%, 73.6%였다 (Fig.

2). PADT의 부작용으로는 피로감 및 무력감이 26명 (35.6%), 발한 및 홍조가 14명 (19.2%), 유방통이 7명 (9.6%), 간효소치상승이 3명 (4.1%), 골절이 2명 (2.7%)에서 있었으

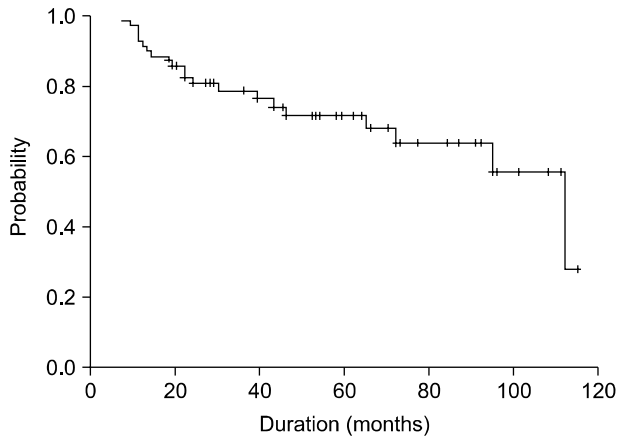


Fig. 1. Time to discontinuation of primary androgen deprivation therapy. Patients had stopped primary androgen deprivation therapy for several reasons such as prostate-specific antigen (PSA) progression, old age, poor performance, etc.

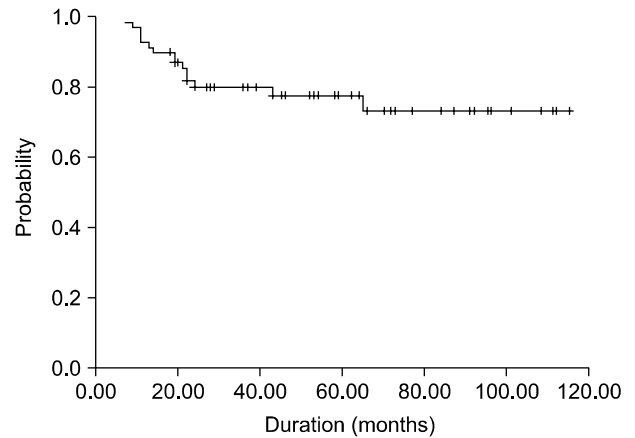


Fig. 2. Prostate-specific antigen (PSA) progression-free survival in patients who received primary androgen deprivation therapy.

Table 2. Characteristics of the patients with PSA progression

Patients	Age	Time to PSA progression after PADT	Gleason score	Local Tstage	Pre-treatment PSA	Nadir PSA	Risk criteria	Time to nadir after PADT	Follow-up period	Current status
1	73	7	6	T2a	2.11	0.32	Low	3	18	Cancer-cause death
2	92	9	9	T2a	16.5	1.2	High	2	21	Noncancer-cause death
3	72	11	8	T3a	21.4	4.64	High	3	19	Cancer-cause death
4	64	11	9	T2a	4.35	0.15	High	3	28	Chemotherapy
5	66	12	7	T1c	21.6	2.14	High	5	19	Conservative management
6	67	13	7	T2b	21.1	0.16	High	7	39	Chemotherapy
7	79	14	9	T2b	12.6	0.02	High	4	38	Conservative management
8	88	19	7	T2c	52.9	0.11	High	8	39	Noncancer-cause death
9	81	22	8	T2b	17.3	0.05	High	6	38	Conservative management
10	69	22	6	T1c	8.84	0.01	Low	13	26	Conservative management
11	76	24	8	T2b	9.2	0.15	High	6	44	Chemotherapy
12	75	43	7	T2c	13.5	0.02	High	6	64	Conservative management
13	84	55	8	T2c	45.9	0.06	High	7	102	Noncancer-cause death

PSA: prostate-specific antigen, PADT: primary androgen deprivation therapy, Risk criteria: risk criteria was classified by D'Amico's localized prostate cancer risk criteria

며 부작용에 의해 치료를 중단한 경우는 없었다.

13명 (18.06%)에서 남성호르몬차단요법 후 PSA가 기저치에 도달한 후 PSA 진행이 있었으며 PSA 진행까지의 기간의 중앙값은 14개월 (7-55)이었다 (Table 2). PSA 진행이 있었던 13례에서, D'Amico의 국소전립선암의 위험군 분류에 의하면 2명이 저위험군이며 나머지 11명은 고위험군이었으며, 2명에서 남성호르몬차단요법 43개월, 55개월 시행 후 PSA 진행이 있었으며 나머지 11례는 모두 2년 이내에 PSA 진행이 있었다. 이들 중 3명에서 현재 docetaxel 근간의 항암치료 중이며 2명은 항암요법 및 보존적 치료 중 전립선암의 진행으로 사망하였고, 3명은 보존적 치료를 시행하던 중 다른 의학적 문제로 사망하였으며 나머지 5명은 현재 보존적 치료 중이다 (Table 2).

전체 조사대상 72명 중 연구종료시점까지 고령이나 다른 의학적 문제로 사망한 환자는 PSA 진행 후 기타 문제로 사망한 3명을 포함해서 11명 (15.28%)이었으며 전립선암의 진행으로 사망한 환자는 2명 (2.78%)이었다.

고 찰

임상적 국소전립선암은 환자의 건강 및 경제적 상태 등을 고려하여 여러 가지 치료를 시행할 수 있다. 하지만 완치를 목적으로 하는 근치적 전립선적출술, 방사선치료, 냉동치료 등과는 달리 PADT는 근치적 치료에 따른 위험 부담, 경제적 부담을 피하기 위한 고식적 치료를 목적으로 하는 치료법으로서 시행되고 있다. 임상적 국소전립선암에서 고령, 경제적 문제 또는 다른 의학적 문제로 근치적 치료를 시행하지 않고 PADT를 시행하였을 때 치료결과 및 생존결과에 대한 보고는 국내에서는 아직 없는 실정이다. Kawakami 등은 PADT 시행 후 5년이 지난 시점에서 조사하였을 때 전체 993명의 대상환자들 중 67.3%의 환자들에서 PADT를 계속 시행 받고 있었으며 3.9%의 환자들만이 전립선암의 진행으로 사망하였음을 보고하였다 [2]. 또한 Albertsen 등도 국소전립선암에서 PADT를 포함한 대증적 치료 후 20년째 전립선암 특히 사망률을 조사하였을 때, 저분화도의 전립선암 특히 사망률은 1,000명당 6명으로 사망률은 극히 낮음을 보고한 바 있다 [6].

이에 비해 저자들의 연구는 아직 추적 기간이 짧은 단점이 있으나 3년 시점에서 조사하였을 때 68.9%의 환자들 이 PADT를 계속 시행 받고 있었고 (Fig. 1), 5년 PSA 무진행 생존율은 73.6%였으며 (Fig. 2) 마지막 추적 시점에서 조사대상 72명 중 전립선암의 진행으로 사망한 환자는 2명 (2.78%)에 불과하였다. 또한 상당수의 피로감, 발한, 홍조 등의 부작용이 있었으나 대증적 요법으로 증상조절이 가능

하였으며 PADT를 중단해야 할만한 부작용은 없었다. 11명의 다른 원인에 의한 사망자 중 PADT 후에 PSA 진행이 있었던 환자는 3명이 있었으나 이들의 임상기록을 후향적으로 조사하였을 때 방사선학적 진행이나 환자의 자각증상이 심해지거나 하는 증상은 없었으며 단지 PSA 진행만 있었고 장기간 보존적 치료가 가능하였으며 보존적 치료 기간 중 고령 등 다른 원인으로 사망하게 되었다.

본 연구는 PADT 시행 받은 환자들만 대상으로 하였으며 다른 근치적 치료나 보존적 치료와 비교한 연구가 아니어서 PADT의 치료 효과를 논하기에는 한계가 있다고 할 수 있다. 하지만 임상적 국소전립선암에서 고령이나 다른 의학적 문제를 가지고 있는 환자들에 한해서 PADT를 시행하였을 때 전립선암의 진행으로 사망할 가능성은 다른 의학적 문제에 의해 사망할 가능성보다 낮았다 (2명 vs. 11명).

Lu-Yao 등은 66세 이상의 임상적 국소전립선암 환자 19,271명을 대상으로 조사하였을 때 PADT는 보존적 치료에 비해 10년 생존율에서 생존 이득이 없다고 발표한 바 있다 [7]. 하지만 이들의 연구에서 분화도가 나쁜 전립선암에 한해서는 10년 중앙 특이 생존율에서 생존 이득 (59.8% vs. 54.3%; HR=0.84, p=0.049)이 있다고 보고하였다. 본 연구에서 PSA 진행이 있었던 13례를 살펴보면 (Table 2) 2명의 환자를 제외하면 모두 Gleason 점수가 7점 이상으로 분화도가 나빴으며 D'Amico의 국소전립선암의 위험군 분류에서 고위험군에 해당하였다. 치료 효과 및 생존율을 비교하기 위해서는 고위험군 환자들만을 대상으로 PADT 시행군과 보존치료를군간을 비교분석해 봐야 알 수 있겠으나 Lu-Yao 등의 결과 [7]를 보아서 고위험군일수록 보존적 요법보다는 적극적인 PADT를 시행하는 것이 비록 전체 생존율은 증가시키지는 못하지만 전립선암 특이 생존율을 증가시키며, PSA 진행을 늦추고, 이는 사망하기까지의 삶의 질 향상에도 도움이 되리라 생각한다.

Labrie 등은 임상적 국소전립선암 환자에서 최소 6.5년 이상 PADT를 시행한 후 PADT를 중단하고 5년간 추적관찰하였을 때 5년 후 PSA 재발 가능성이 10%에 불과하였으나 PADT를 3.5-6.5년간 시행 후 중단 하였을 때는 PSA 재발률이 64%에 이르렀다고 보고하였으며 이런 이유로 장기기간의 PADT는 완치 (cure)의 가능성도 있는 치료라고 주장하고 있다 [8]. 본 연구에서 3년 이상 PADT를 시행 받고 있었던 45명 중 PSA 진행이 있었던 환자는 2명에 불과하였으며 나머지 11명은 모두 PADT 시행 2년 이내에 PSA 진행이 있었다. 저자들의 연구는 Labrie 등의 연구 [8]처럼 PADT를 중단하고 관찰한 것이 아니지만 최소 3년 이상 PADT로 전립선암의 통제 (disease control)가 잘 된다면 PSA 진행이 있을 가능성이 낮다고 할 수 있겠다.

고령의 환자일수록 기대여명이 짧아 근치적 치료보다는 PADT를 많이 선택할 것이며 본 연구에서도 연구대상의 평균연령이 75.29세로 고령으로 근치적 치료대신 PADT를 시행한 환자들이 많이 포함되어 있다. Janoff 등은 고령의 전립선암 환자들에서 PADT의 유용성에 대해 언급한 바 있는데, 이들의 연구에 의하면 임상적 국소전립선암에서 PADT 시행 시 단변량, 다변량 분석 모두에서 70세 미만의 나이가 PADT 후 질병진행에 영향을 미치는 중요 예후 인자라고 보고하였으며 이런 결과는 70세 이상의 고령군에서는 임상적 국소전립선암의 양상이 젊은 환자들에서보다 상대적으로 경과가 양호한 이유 때문일 것이라고 하였다 [9]. 또한 Bill-Axelsson 등은 기대수명이 긴 젊은 환자일수록 전립선암의 진행위험이 더 높다고 하였다 [10]. 본 연구처럼 대상 환자의 연령이 높을 때는 상대적으로 젊은 환자들보다 경과가 양호할 것으로 예상되며, 기대수명이 길지 않으므로 전립선암의 진행위험이 상대적으로 적다 할 수 있으므로 침습적이거나 위험 부담이 있는 치료보다는 고식적 치료법으로서 PADT를 시행하는 것도 좋은 선택이 될 수 있다.

다른 근치적 치료와의 비교연구로, Akaza 등이 국소전립선암 환자들에서 근치적 전립선적출술 시행군과 일차적 남성호르몬 차단요법 시행군을 비교분석한 결과 근치적 전립선적출술 시행군이 상대적으로 젊은 환자들보다 10년 생존율이 높았으나 (73% vs. 41%) 10년 종양 특이 생존율에는 통계적인 차이가 없음 (86% vs. 78%)을 발표한 바 있다 [11]. 본 연구는, 고령의 환자들에서 대기요법이나 보존적 치료 환자군과 비교분석이 되지 않았으며, 후향적 조사이며, 추적 기간이 짧은 등의 단점이 있다. 국내에는 Chin 등의 임상적 국소전립선암에서 PADT와 방사선 병행치료결과에 대한 보고 [12] 외에 PADT를 단독으로 시행하였을 때의 임상경과에 대해서는 본 연구 외엔 없는 실정이다. 추후 자료를 추가 하여 장기간 추적 조사한 대조군 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

임상적 국소전립선암 환자에서 고령, 내과적 위험성 등으로 근치적 치료를 시행하지 못하고 일차적 치료로 남성호르몬차단요법을 시행하였을 때 전립선암 진행에 의한 사망률은 매우 낮았다. PSA 진행의 경우에도 항암약물치료, 보존적 치료 등을 시행하여서 전립선암의 진행이 직접적 사망원인과 관련되었던 경우보다 다른 원인으로 사망하는 경우가 더 많았다. 고령, 기타 내과적 문제로 근치적 치료를 시행하기가 위험한 경우에는 일차적 남성호르몬차단요법은 근치적 치료를 시행하기 어려운 경우에도 부작용에 의

한 치료중단, 순응도 등의 문제가 없이 시행할 수 있었으며 근치적 치료의 차선택으로 고려해 볼 수 있는 치료이다.

REFERENCES

1. Huggins C, Hodges C. Studies in prostate cancer: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-7.
2. Kawakami J, Cowan JE, Elkin EP, Latini DM, DuChane J, Carroll PR. Androgen-deprivation therapy as primary treatment for localized prostate cancer: data from Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor (CaPSURE). *Cancer* 2006;106:1708-14.
3. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB, Schultz D, Blank K, Broderick GA, et al. Biochemical outcome after radical prostatectomy, external beam radiation therapy, or interstitial radiation therapy for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1998;280:969-74.
4. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3461-7.
5. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, Shelton G, Judge T, Balog J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:958-67.
6. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-101.
7. Lu-Yao GL, Albertsen PC, Moore DF, Shih W, Lin Y, DiPaola RS, et al. Survival following primary androgen deprivation therapy among men with localized prostate cancer. *JAMA* 2008;300:173-81.
8. Labrie F, Candas B, Gomez JL, Cusan L. Can combined androgen blockade provide long-term control or possible cure of localized prostate cancer? *Urology* 2002;60:115-9.
9. Janoff DM, Peterson C, Mongoue-Tchokote S, Peters L, Beer TM, Wersinger EM, et al. Clinical outcomes of androgen deprivation as the sole therapy for localized and locally advanced prostate cancer. *BJU Int* 2005;96:503-7.
10. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Ruutu M, Häggman M, Andersson SO, Bratell S, et al. Radical prostatectomy versus watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:1977-84.
11. Akaza H, Homma Y, Usami M, Hirao Y, Tsushima T, Okada K, et al. Efficacy of primary hormone therapy for localized or locally advanced prostate cancer: results of a 10-year follow-up. *BJU Int* 2006;98:573-9.
12. Chin OH, Kim SI, Hong SJ. Early experience of localized prostate cancer treated with neoadjuvant androgen ablation therapy and radiotherapy. *Korean J Urol* 2001;42:702-6.