

전립선암 환자의 진단 시기에 따른 임상적 요소들의 변화

Continuing Trends of the Clinical Parameter Migration in Patients with Prostate Cancer in Korea

Kanghyon Song, Cheryn Song, Hanjong Ahn

From the Department of Urology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: With the widespread use of screening for prostate-specific antigen (PSA), T1c prostate cancer has shown a marked increase in Western countries. We reviewed the trends in clinical stage migration and the changes in the clinical characteristics for patients with prostate cancer in Korea, and we compared these values with those of Western men.

Materials and Methods: Between 1997 and 2006, 758 men (mean age: 68.6 years) were diagnosed with prostate cancer at our institution. According to the diagnostic period, the patients were divided into 3 groups (the 1997-2000, 2001-2003 and 2004-2006 groups) for comparative analysis of the clinical stage, the serum PSA level and the biopsy Gleason score.

Results: The proportion of clinically localized prostate cancer significantly increased by the period (56.8%, 62.5% and 75.4%, respectively; $p < 0.001$) with that of metastatic disease showing a decreasing according to groups (40.0%, 27.5% and 17.6%, respectively; $p < 0.001$). For localized disease, T1c cancers also increased from 26.4% to 19.2% to 31.6% ($p = 0.002$), respectively. The median serum PSA level at diagnosis decreased from 34.5 ng/ml to 16.6ng/ml to 10.8ng/ml ($p < 0.001$), respectively, with the proportion of patients with a PSA level ≤ 10 ng/ml increasing significantly (19.2%, 33.3% and 47.7%, respectively; $p < 0.001$). Although the proportion of biopsy Gleason scores that were 8-10 decreased from 71.2% to 50.2% to 38.3%, respectively, it still comprised 20.8% of the T1c cancers and 22.8% of the cancers with a PSA ≤ 10 ng/ml in the last period, and these values were significantly higher than those in the Western reports.

Conclusions: Downward migration of the clinical stage along with decreases for the serum PSA level and biopsy Gleason score were evident in Korean men. However, the proportion of T1c cancer was still lower than that in the Western series and the fraction of Gleason score 8-10 cancer was distinctively high. We believe this mandates establishing PSA screening programs and administering vigorous management. (Korean J Urol 2007;48:574-578)

Key Words: Prostate cancer, Prostate-specific antigen, Trends

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 6 호 2007

울산대학교 의과대학 비뇨기과학교실

송강현 · 송채린 · 안한종

접수일자 : 2007년 3월 27일
채택일자 : 2007년 5월 5일

교신저자: 안한종
울산대학교 의과대학
서울아산병원 비뇨기과
서울시 송파구 풍납2동 388-1
☎ 138-736
TEL: 02-3010-3733
FAX: 02-477-8928
E-mail: hahn@amc.
seoul.kr

서 론

전립선암은 서구에서는 가장 흔히 진단되며, 암 관련 사망의 세 번째 원인이다.¹ 우리나라에서도 인구의 고령화와 식생활의 변화로 인해 전립선암의 발생빈도와 사망률이 증가하고 있다. 한국중앙암등록사업 연례보고서에 의하면 전립

선암은 1998년에는 남성암 중 발생빈도가 8위였으나, 2002년에는 6위로 발생빈도가 증가하였으며, 다른 종양에 비해 빠르게 증가하고 있다.²

서구에서는 전립선특이항원 (prostate-specific antigen; PSA)의 보급 후 전립선암의 발병이 증가하고 있다. 이러한 발병의 증가는 전립선암의 조기 진단이 늘어나기 때문이며, 전이성 암의 진단율은 변화가 없다.³ 서구에서는 직장수지검

사 (digital rectal examination; DRE)로 진단되던 시기에 비해 PSA의 도입으로 국소 전립선암으로 진단되는 경우가 증가하였다.^{4,6} 또한, 촉지성 전립선암의 비율은 감소하고 있으나 비촉지성 전립선암의 비율은 급격히 증가하고 있다.^{7,8}

서구에서는 이와 같은 전립선암의 임상요소들의 변화에 대한 역학 연구들이 보고되고 있으나, 한국인에서 통계 자료는 미흡한 실정이다. 이에 본원에서 전립선암으로 진단된 환자의 진단 시기에 따른 임상적 병기, PSA, 분화도의 변화 추이를 관찰하여 한국인에서의 변화를 서구인과 다른 동양인에서의 결과와 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1997년 7월부터 2006년 5월까지 본원에서 경직장초음파 (transrectal ultrasonography; TRUS)를 통해 전립선침생검을 시행하여 전립선암으로 진단받은 758명을 대상으로 하였다. 연령은 42-94세로, 평균 연령은 68.6세였다.

전립선 생검일을 기준으로 하여 진단 시기를 1997-2000, 2001-2003, 2004-2006년의 세 군으로 나누었으며, 각 군은 각각 125 (16.5%), 291 (38.4%), 342 명 (45.1%)이었다. 각 군에서 임상적 병기, PSA, Gleason score의 변화 추이를 분석하였다.

임상적 병기는 DRE, TRUS, 뼈주사 (bone scan), 자기공명

영상 (magnetic resonance imaging; MRI)이나 전산단층촬영 (computed tomography; CT)을 이용하여 1997년 TNM 병기에 따라 분류하였다. 전립선 내에 국한된 경우를 국소 전립선암으로, 전립선 피막, 정낭이나 근위 림프절 침범이 있는 경우 국소 진행암으로 정의하였다. 또한 인접 장기, 원위 림프절이나 장기에 침범이 있는 경우를 전이성암으로 정의하였다.

혈청 PSA는 방사면역 검정법 (Hybritech Tandem-CIS assay)을 이용하여 전립선침생검 시행 전에 시행한 값을 이용하였으며, 조직분화도는 전립선침생검 조직의 Gleason score에 따라 2-6점을 고분화도, 7점을 중등도, 8-10점을 저분화도의 세 군으로 나누었다. 통계학적 분석은 SPSS 프로그램을 이용하여 ANOVA와 chi-square test를 이용하였으며, p 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

진단 시기에 따라 전체 환자 중 국소 전립선암의 비율은 56.8%, 62.5%, 75.4%로 증가하였다 ($p < 0.001$). 국소 진행성 전립선암의 비율은 각각 4.8%, 12.7%, 9.1%였으며, 원격전이가 있었던 환자의 비율은 38.4%, 24.7%, 15.5%로 감소하는 추세를 보였다 ($p < 0.001$) (Table 1). 그리고 임상적 병기가 T1c 환자의 비율은 26.4%, 19.2%, 31.6%로 증가하는 추

Table 1. The clinical and histological changes according to the diagnostic period

	1997-2000	2001-2003	2004-2006	1997-2006	p-value
No. of cases (%)	125 (16.5)	291 (38.4)	342 (45.1)	758 (100.0)	
Age (years)					
Mean	68.8	69.3	68.0	68.6	0.15*
Median	69.0	70.0	68.0	69.0	
Clinical stage (%)					
Localized	71 (56.8)	182 (62.5)	258 (75.4)	511 (67.4)	
Locally advanced	6 (4.8)	37 (12.7)	31 (9.1)	74 (9.8)	<0.001†
Metastatic	48 (38.4)	72 (24.7)	53 (15.5)	173 (22.8)	
Serum PSA level (ng/ml)					
Mean	352.3	105.1	96.8	142.1	
Median	34.5	16.6	10.8	14.8	<0.001*
10 or less	24 (19.2)	97 (33.3)	163 (47.7)	284 (37.5)	
10.1-20	28 (22.4)	59 (20.3)	67 (19.6)	154 (20.3)	<0.001†
Greater than 20	73 (58.4)	135 (46.4)	112 (32.7)	320 (42.2)	
Biopsy gleason score (%)					
2-6	15 (12.0)	52 (17.9)	110 (32.2)	177 (23.4)	
7	21 (16.8)	93 (32.0)	101 (29.5)	215 (28.4)	<0.001†
8-10	89 (71.2)	146 (50.2)	131 (38.3)	366 (48.3)	

PSA: prostate-specific antigen. *: ANOVA, †: chi-square test

세를 보였다 ($p=0.002$) (Fig. 1). 또한 국소 전립선암으로 진단받은 후 근치적 전립선 적출술을 시행받은 환자는 각각 46명, 99명, 161명이었으며, 전체 환자 중 각각 36.8%, 34.0%, 47.1%를 차지하였다. 생검 전 PSA치의 중앙값은 34.5ng/ml, 16.6ng/ml, 10.8ng/ml로 유의하게 감소하였으며 ($p<0.001$), PSA치가 10ng/ml 이하에서 진단된 환자는 19.2%, 33.3%, 47.7%로 증가하였다 ($p<0.001$). 생검 Gleason score가 8 이상인 환자는 71.2%, 50.2%, 38.3%로 감소하였으며 ($p<0.001$), 2-6 사이에서 진단된 환자는 12.0%, 17.9%, 32.2%로 증가하는 추세로 고분화도암으로 진단되는 비율이 증가하였다.

국소 전립선암 환자에서 생검 전 PSA치의 중앙값은 각각 13.6ng/ml, 11.5ng/ml, 8.8ng/ml로 감소하는 추세이나, 통계적으로 유의하지 않았다 ($p=0.381$) (Table 2). 국소 전립선암 환자 내에서도 진단 시기에 따라 고분화도암의 진단율이 높아지고, 저분화도암의 진단율이 감소하는 경향을 보였으나 ($p<0.001$), 2004년 이후에도 국소 전립선 환자 중 저분화도암이 28.1%를 차지하였다.

전체 환자에서 각 임상 요소 사이의 연관성에 대해 알아보았을 때 진단 시기에 따라 PSA치와 생검 Gleason score의 감소가 임상적 병기의 하향 이동에 유의하게 영향을 미쳤다 ($p<0.001$). 또한, PSA치와 생검 Gleason score 사이에 유의한 연관성이 있었다 ($r^2=0.039$, $p<0.001$) (Fig. 2).

고 찰

1980년대 후반에 PSA 선별검사가 도입된 이후로 고분화도의 국소 전립선암으로 진단되는 경우가 증가하고 있으며, Catalona 등⁴은 직장수지검사만 사용하던 시기에 비해

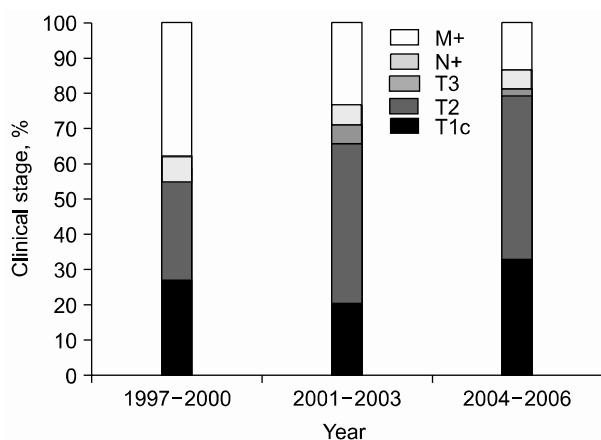


Fig. 1. The clinical stage according to diagnostic period.

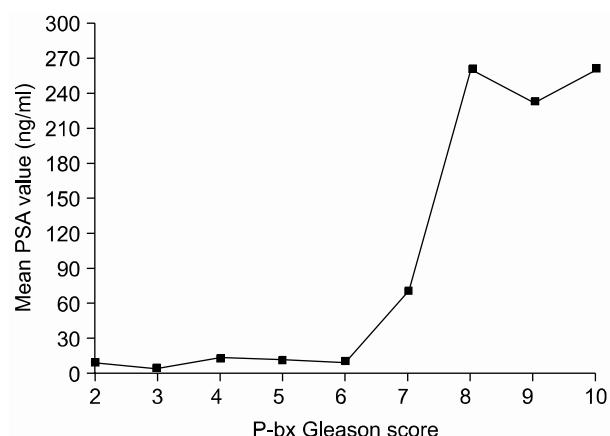


Fig. 2. Correlation between serum the prostate-specific antigen (PSA) level and the prostate biopsy Gleason score.

Table 2. The clinical and histological changes of clinically localized prostate cancer

	1997-2000	2001-2003	2004-2006	1997-2006	p-value
No. of cases (%)	71 (13.9)	182 (35.8)	256 (50.3)	509 (100.0)	
Age (years)					
Mean	68.4	69.0	67.0	67.9	0.035*
Median	69.0	69.5	67.0	68.0	
Serum PSA level (ng/ml)					
Mean	31.5	20.2	20.0	21.7	
Median	13.6	11.5	8.8	10.3	0.381*
Biopsy gleason score (%)					
2-6	13 (18.3)	45 (24.7)	100 (39.1)	158 (31.0)	
7	15 (21.1)	79 (43.4)	84 (32.8)	178 (35.0)	<0.001†
8-10	43 (60.6)	58 (31.9)	72 (28.1)	173 (34.0)	

PSA: prostate-specific antigen. * : ANOVA, † : chi-square test

연속적인 PSA 검사로 인해 고위험 전립선암으로 진단되는 경우가 반으로 줄었다고 보고하였다. American Cancer Society-National Prostate Cancer Detection Project에 의하면 5년 간 연속적인 선별검사(PSA, 직장수지검사, 경직장초음파)로 인해 국소 침윤성암이나 전이성암이 41%에서 5% 미만으로 감소하였다.^{9,10} 또한, 촉지성 전립선암의 비율은 감소하고 비촉지성 전립선암의 비율은 급격히 증가하고 있다.^{7,8}

본 연구에서 전립선암으로 진단되는 환자수는 꾸준한 증가 추세를 보였다. 이는 서구인에서의 결과와도 동일하며, Kim 등¹¹이 조사한 부산 강서지역의 전립선암 유병률과도 비슷한 결과이다. 진단 시 환자의 평균연령은 서구에서는 더 낮은 연령에서 진단되는 경향을 보였으나, 본 연구에서는 시기에 따른 연령의 차이를 보이지는 않았다.¹² 이는 서구와는 달리 전립선암 선별검사가 보편화되지 않아, 증상 발현 후에 검사받는 환자가 많기 때문이라고 생각한다. 그렇지만 서구에서 보였던 것과 같이 국소 전립선암은 증가하는 추세를 보였으며, 림프절이나 원격전이가 있었던 환자는 감소하였다. T1c환자의 비율은 증가하는 추세를 보이고 있으며, 마지막 시기에는 31.6%에 달하였지만, 서구인의 75%에 비해서는 아직까지 현저하게 낮은 수준이었다.¹²

진단 시 PSA치와 Gleason score는 낮아지는 추세를 보였다. 생검 Gleason score가 8 이상으로 저분화도를 보이는 환자는 감소 추세를 보이고 있었으나, 서구인의 15%에 비해서는 높은 비율을 차지하고 있었고, 2004년 이후에도 임상적 국소 전립선암 환자 중 28.1%를 차지하였다.¹³ 또한 각 임상 요소들 간의 상관 관계에 대해 알아보았을 때 진단 시 PSA치와 생검 Gleason score는 임상적 병기에 영향을 미쳤으며, 전체 시기에서 진단 시 PSA치와 생검 Gleason score와는 상관관계를 보였다. PSA 선별검사는 임상적 병기의 하향 이동에 영향을 미쳤고, 조직 분화도에도 영향이 있을 것으로 추정된다.

인종의 차이에 따른 전립선암의 유병률과 질환 관련 사망률의 차이에 대한 보고에 의하면, 아시아인에서는 가장 유병률이 낮고, 서구인과 비교하여 한국인 전립선암의 경우 Gleason score 7점 이상의 중등도 이하의 분화도를 보이는 암의 비율이 유의하게 높다.¹⁴ 또한 이러한 특징은 PSA 와 임상적 병기에 상관없이 모든 PSA 범위와 낮은 임상 병기에서도 관찰되는 특징이다.¹⁵ 이러한 한국인 전립선암의 특징은 일본인의 자료에서도 유사하게 관찰된다. Okihara 등¹⁶에 따르면 일본인에서 PSA 선별검사의 도입으로 진단 시 연령, 병기, 조직학적 결과, 치료 방법의 이동으로 인해 생존율의 증가를 가져왔지만 마지막 시기의 저분화도 전립선암이 23%를 차지하여, 본 연구의 38%보다 낮기는 하지만 서구보다는 유의하게 높은 비율을 보이고 있다. 또한,

Nakata 등¹⁷이 군마현을 대상으로 보고한 자료에서도, 저분화도 전립선암이 각각 27.7%, 28.9%, 26.6%로 높은 비율을 차지하고 있었으며, 진단 시기에 따른 변화도 보이지 않았다. 전립선암 선별검사의 도입에 따른 PSA와 임상적 병기의 하향 이동에도 불구하고 동양인에서 관찰되는 이와 같은 높은 비율의 저분화도암은 인종적인 차이에서 비롯되며, 또한 동양인에서는 서양인보다 적극적인 치료가 필요하다고 생각한다.

결 론

본 연구 결과, 한국인에서 생검 전 PSA치가 감소하고, 국소 전립선암으로 진단되는 경우가 점차 증가하고 있다. 그렇지만 아직까지 T1c 환자의 비율은 외국에 비해 현저하게 낮고, 임상 인자의 하향 이동에도 불구하고 저분화도암이 차지하는 비중이 외국에 비해 현저하게 높아 광범위한 선별검사와 적극적인 치료가 필요하다.

REFERENCES

- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 2006;56:106-30
- Cancer Registration and Biostatistics Branch, National Cancer Center. Cancer Statistics in Korea, 2003
- Lu-Yao GL, Greenberg ER. Changes in prostate cancer incidence and treatment in USA. Lancet 1994;343:251-4
- Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Basler JW. Detection of organ-confined prostate cancer is increased through prostate-specific antigen-based screening. JAMA 1993;270:948-54
- Amling CL, Blute ML, Lerner SE, Bergstrahl EJ, Bostwick DG, Zincke H. Influence of prostate-specific antigen testing on the spectrum of patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy at a large referral practice. Mayo Clin Proc 1998;73:401-6
- Farkas A, Schneider D, Perrott M, Cummings KB, Ward WS. National trends in the epidemiology of prostate cancer, 1973 to 1994: evidence for the effectiveness of prostate-specific antigen screening. Urology 1998;52:444-8
- Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, McNeal JE, Sozen S, Gill H. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: epidemiologic significance of annual changes. J Urol 1998; 160:2412-7
- Soh S, Kattan MW, Berkman S, Wheeler TM, Scardino PT. Has there been a recent shift in the pathological features and prognosis of patients treated with radical prostatectomy? J Urol 1997;157:2212-8
- Metlin C, Murphy GP, Babaian RJ, Chesley A, Kane RA,

- Littrup PJ, et al. The results of a five-year early prostate cancer detection intervention. Investigators of the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer* 1996;77:150-9
10. Murphy GP, Natarajan N, Pontes JE, Schmitz RL, Smart CR, Schmidt JD, et al. The national survey of prostate cancer in the United States by the American College of Surgeons. *J Urol* 1982;127:928-34
11. Kim SD, Sung GT, Yoon JH. Epidemiological survey of prostate cancer prevalence in Kangseo-gu, Busan, Korea. *Korean J Urol* 2003;44:1251-5
12. Derweesh IH, Kupelian PA, Zippe C, Levin HS, Brainard J, Magi-Galluzzi C, et al. Continuing trends in pathological stage migration in radical prostatectomy specimens. *Urol Oncol* 2004;22:300-6
13. Tewari A, Horninger W, Pelzer AE, Demers R, Crawford ED, Gamito EJ, et al. Factors contributing to the racial differences in prostate cancer mortality. *BJU Int* 2005;96:1247-52
14. Song C, Kang T, Ro JY, Lee MS, Kim CS, Ahn H. Nomograms for the prediction of pathologic stage of clinically localized prostate cancer in Korean men. *J Korean Med Sci* 2005;20:262-6
15. Song C, Ro JY, Lee MS, Hong SJ, Chung BH, Choi HY, et al. Prostate cancer in Korean men exhibits poor differentiation and is adversely related to prognosis after radical prostatectomy. *Urology* 2006;68:820-4
16. Okihara K, Nakanishi H, Nakamura T, Mizutani Y, Kawauchi A, Miki T. Clinical characteristics of prostate cancer in Japanese men in the eras before and after serum prostate-specific antigen testing. *Int J Urol* 2005;12:662-7
17. Nakata S, Otake N, Kubota Y, Ito K, Suzuki K, Yamanaka H, et al. Chronological changes of incidence rates, clinical stages and pathological differentiation of prostate cancer in Gunma Prefecture, Japan. *Hinyokika Kiyo* 2004;50:165-70