전립선암의 간헐적 남성호르몬 차단요법 중 치료 중단기간에 영향을 미치는 인자

연세대학교 대학원

의 학 과

홍 주 의

전립선암의 간헐적 남성호르몬 차단요법 중 치료 중단기간에 영향을 미치는 인자

지도교수 양 승 철

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2001년 6월 일

연세대학교 대학원
의 학 과
홍 주 의

홍주의의 석사학위 논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2001년 6월 일

감사의 글

본 논문의 계획부터 완성까지 내내 여러모로 애써주시고 자상히 지도해 주신 최 한용 교수님 바쁘신 중에도 상세히 지도해 주시고 방향을 설정해 주신 양 승철 교수님께 깊은 감사를 드립니다. 또한 계획 단계에서 문제점을 날카롭게 지적해주시고 연구를 지켜보시며 여러 조언을 아끼지 않으신 정병하 교수님께도 감사를 드립니다. 마지막으로 오늘의 제가 있기까지 항상 사랑으로 이끌어 주신 부모님과 나의 사랑하는 아내 우선이와 아들 정호에게 이 논문을 바칩니다.

저자 씀

차 례

표 차 례

그 림 차 례

국문요약

전립선암의 간헐적 남성호르몬 차단요법 중 치료 중단기간에 영향을 미치는 인자

전립선암에서의 간헐적 남성호르몬 차단요법의 목적은 호르몬 비의존성 전립선암의 발현을 지연시켜 궁극적으로 생존기간을 증가시키는 것이다. 그러므로 간헐적 남성호르몬 차단요법에서 호르몬 비의존성 전립선암으로의 진행을 억제하는 치료 중단기간의 역할은 매우 중요하다. 본 연구에서는 간헐적 남성호르몬 차단요법 중 치료 중단기의 기간에 영향을 미치는 인자를 분석하였다.

진행된 전립선암으로 간헐적 남성호르몬 차단요법을 시행하여 1주기 이상의 치료를 시행 받은 45명의 환자를 분석하였다. 대상환자 모두에 대하여 황체형성자극호르몬 길항제(LHRH agonist)인 goserelin(3.6mg)을 매달 피하주사하고 항남성호르몬 제제인 flutamide(250mg)을 매 8시간 간격으로 복용케하는 완전 남성호르몬 차단요법을 시행하였고, Higano등의 간헐적 남성호르몬 차단요법의 방법에 따라 혈청 전립선특이항원치가 최저치에 달하여 정상 범위(<4.0ng/ml) 내로 유지될 때 치료 중단기에 들어가기 적합하다고 판단하였으며, 혈청 전립선특이항원치가 정상화된 후 최소한 4개월 이상 유지될 때 치료 중단기에 들어갔다. 이후 혈청 전립선특이항원치가 치료 전 수치에 따라 각각 2.5, 10-20, 20-40ng/ml 이상으로 상승시에 다시 치료를 재개하였다. 분석한 인자는 내원 당시의 연령과, 치료 전, 치료 시작 3개월 후, 치료 중단 3개월 후 각각의 전립선특이항

원치, 전립선 생검 후 Gleason's score, 골전이 유무, 남성호르몬 차단 기간 등이었다.

평균 추적관찰 기간은 34(15-71)개월이었고, 45명중 7명이 호르몬 비의존성 전립선암으로 진행되었다. 각 주기별 치료 중단기간은 1주기 11.0(4-40)개월, 2주기 7.5(4-14)개월, 3주기 5.6(3-10)개월이었고, 각 주기별 전체기간은 1주기 20.3(12-59)개월 , 2주기 14.9(15-22)개월, 3주기 12.5(9-17)개월이었다. 치료 전, 치료 후 3개월, 치료 중단 후 3개월 각각의 전립선특이항원치와 치료기간이 통계적으로 유의하게 치료 중단기간과 관계가 있었고, 치료 주기수의 증가에 따라 치료 중단기간의 감소가 있었다. 결론적으로 치료 전, 치료 후 3개월, 치료 중단 후 3개월의 전립선특이항원치가 크면 클수록 간헐적 남성호르몬 차단요법중 치료 중단기간은 짧아지며, 치료기간이 길어지면 치료 중단기간이 길어지는 것으로 나타났다.

핵심되는 말 : 전립선암, 간헐적 남성호르몬 차단요법

전립선암의 간헐적 남성호르몬 차단요법 중 치료중단기간에 영향을 미치는 인자

< 지도교수 양 승철 >

연세대학교 대학원 의학과

홍 주 의

I. 서 론

진행된 전립선암의 치료 방법 중 남성호르몬 차단요법은 전립선암 세포 중 남성호르몬 의존성 세포들을 고사시켜 환자의 증상을 호전시키고 생존기간을 연장할 수 있는 효과적인 치료방법으로 알려져 있다. 그러나 치료의 평균 반응기간이 약 12-23개월로 비교적 단기간의 반응만 보이고 그 이후 약 80%에서는 호르몬 비의존성 전립선암으로 진행된다.[1]

전립선암에서 이와 같은 호르몬 비의존성 전립선암으로의 진행을 막고자 오래 전부터 여러 가지의 방법들이 시도되었는데, 1970년대 Labrie 등[2]은 남성호르몬중 약 20%를 차지하는 부신의 남성호르몬까지 차단하는 완전남성호르몬 차단요법의 개념을 도입하여 내과적 혹은 외과적 거세와 함께 비스테로이드성 남성호르몬 차단제로 체내의 모든 남성호르몬을 차단함으로써 호르몬 비의존성 전립선암의 출현을 막고자 하였다. 하지만 그 이후 시행된 완전남성호르몬 차단요법에 대한 여러 연구에서 생존기간 및 호르몬 비의존성 전립선암으로의 진

행에 대한 억제 효과는 입증되지 못 하였고[3-5] 단지 몇몇 보고에서 환자의 전신상태의 호전이 있음을 증명하였다.[6,7] 또한 이런 장기간의 남성호르몬 차단요법은 비록 전립선암의 증상은 호전시켰으나 오히려 발기부전, 홍조, 골다공증, 빈혈, 근육위축, 여성형 유방, 혈중 지질의 변화, 우울증 등의 치료에 따른 부작용을 유발하게 되었다.[8-10]

이에 호르몬 비의존성 전립선암 세포의 발현을 억제하여 호르몬 비의존성 전립선암의 발현을 지연시키고 나아가 생존기간을 증가시키며 동시에 부작용을 최소화 할 수 있는 치료법들을 모색하게 되었다.

간헐적 남성호르몬 차단요법은 1984년 Sanford 등[11]이 쥐에서 남성호르몬을 주기적으로 차단하였을 때 전립선 배측의 고사와 성장이 반복적으로 유도되는 것을 규명한 것이 기초가 되었다. 이후 1990년 Bruchovsky 등[12,13]은 남성호르몬 의존성인 Shionogi 암세포주에 남성호르몬의 차단과 주입을 반복하여 남성호르몬 의존성 간세포들의 고사와 재생을 유도하였고 이로 인하여 호르몬 비의존성 암세포의 증식이 억제되는 것을 발견하였다. 결국 호르몬 비의존성 전립선 암세포의 출현은 남성호르몬에 의한 남성호르몬 의존성 암세포의 분화가 지속적으로 이루어지지 못함에 따라 발생하는 것이라고 주장하였다. 그러므로 남성호르몬 의존성 종양세포들에게서 호르몬 차단으로 인한 완전한 세포고사가 일어나기 전에 남성호르몬을 다시 투여한다면, 살아남은 세포들이 다시 분화를 하고 남성호르몬 차단요법을 다시 시행하였을 때 이에 반응할 것이며 따라서 호르몬 비의존성 암세포의 출현을 억제할 것이라고 추론하였다.

90년대 초반에 Akakura 등[14]이 이런 이론을 배경으로 간헐적 남성호르몬 차단요법을 시도하여 보고한 이후 현재까지 그 임상적 효과에

대하여 많은 연구들이 보고되었다.

간헐적 남성호르몬 차단요법은 전립선암의 진단 후 남성호르몬 차단요법을 사용하여 전립선특이항원치가 정상치 이하까지 내려올 때까지 치료하며 그 이후 치료 중단기에 들어가게 된다. 치료 중단기 중에 전립선특이항원치가 증가하여 정상치 혹은 그 이상으로 지속적으로 증가하면 다시 남성호르몬 차단제를 투여하는 치료기에 들어간다. 간헐적 남성호르몬 차단요법의 1 주기는 치료기와 치료 중단기로 구성되며 이중 치료 중단기는 호르몬 차단이 없는 시기로 이론적으로는 이 시기에 남성호르몬 의존성 암세포가 다시 활성화되고 이로 인해 호르몬 비의존성 암세포로 유도되는 유전자 변이 현상이 억제된다. 또한 치료 중단기에는 남성호르몬이 정상치로 회복되어 생활의 질이 향상된다. 결국 간헐적 남성호르몬 차단요법의 효과는 치료 중단기와 관련되어 있으며 이 기간을 연장시킬 수 있는 약제 또는 임상 병리학적 인자를 규명하는 것이 필요하다. 그러나 아직까지 치료 중단기의 기간에 영향을 미치는 인자에 대한 연구는 많지 않다. 본 연구에서는 간헐적 남성호르몬 차단요법의 효과를 증진시키고자 치료 중단기의 기간과 관련 있는 인자들을 분석하여 기간 연장과 관련된 예후 인자들을 알아내고자 하였다.

Ⅱ. 재료 및 방법

1. 대상

1995년 1월부터 2000년 8월까지 진행된 전립선암으로 간헐적 남성호르몬 차단요법을 시행했던 90명의 환자 중 처음부터 호르몬 요법에 불응한 9명과 1주기 이상의 치료를 시행 받지 못한 36명을 제외한 45명을 연구의 대상으로 하였다.

2. 간헐적 남성호르몬 차단요법

남성호르몬 차단요법은 1996년 Higano 등[15]이 시행한 간헐적 남성호르몬 차단요법의 방법을 이용하였다.

1) 남성호르몬 차단요법(치료기: On-treatment)

대상환자 모두에 대하여 황체형성자극호르몬 길항제(LHRH agonist)인 goserelin(3.6mg)을 매달 피하주사하고 항남성호르몬제제인 flutamide(250mg)를 매 8시간 간격으로 복용케 하여 뇌하수체의 성선자극호르몬과 말초의 남성호르몬을 모두 차단하였다.

2) 추적 관찰

환자들은 매달 내원하여 문진을 받았고 이 때마다 혈청 전립선특이항원치와 혈청 남성호르몬치를 측정하였다. 3개월 간격으로 간기능검사와 일반혈액검사를 시행하였고, 임상적으로 전이나 진행이 의심이 되는 경우, 대개 6개월에서 1년 간격으로 경직장초음파검사, 흉부방사선 촬영, 골주사를 시행하였고, 필요시에는 컴퓨터 단층촬영을 시행하였다.

3) 치료 중단기 (Off-treatment)

치료 시작 후 6-8개월에 혈청 전립선특이항원치가 최저치에 달하여 정상 범위(<4.0ng/ml) 내로 유지될 때 치료 중단기에 들어가기 적합하다고 판단하였으며, 혈청 전립선특이항원치가 정상화된 후 최소한 4개월 이상 유지되며 암의 진행의 증거가 없을 때 치료 중단기에 들어갔다. 마지막 goserelin을 주사한 지 한달 후에 flutamide를 중지하였다. 남성호르몬 차단요법의 치료기와 이어지는 치료 중단기를 한 주기로 정하였으며 이 기간을 개월 수로 표시하였다.

4) 남성호르몬 차단요법의 재개 (제 2주기)

혈청 전립선특이항원치가 임의의 기준치 이상으로 상승하였을 경우 남성호르몬 차단요법을 재개하였다. 치료 시작 전 혈청 전립선특이항원치(기준치)가 100ng/ ml를 초과했던 환자들에서는 혈청 전립선특이항원치가 20-40ng/ml 인 경우에 다시 치료를 시작하였고, 기준치가 10-100ng/ml였던 환자들에서는 혈청 전립선특이항원치가 10-20ng/ml 가 될 때, 기준치가 10ng/ml 이하였던 환자들에서는 혈청 전립선특이항원치가 2.5ng/ml 이상이 될 때 치료를 재개하였다. 치료약제, 추적관찰 방법 및 치료 중단의 방법은 제1주기와 같게 시행하였고 이러한 주기를 치료 불응으로 판단될 때까지 반복하였다.

5) 치료 불응

새로운 주기별로 치료를 시작한 후에 혈청 남성호르몬치가 거세 수준임에도 혈청 전립선특이항원치가 정상 범위내로 떨어지지 않거나, 혈청 전립선특이항원치가 최저치까지 간 후에 다시 상승하는 경우 치

료 불응으로 판단하였고, 혈청 남성호르몬치가 거세 수준임에도 불구하고 1달 간격으로 3회에 걸쳐 연속적으로 측정한 혈청 전립선특이항원치가 4.0ng/ml 이상일 때 호르몬 비의존성 전립선암으로 진행되었다고 정의하였다. 호르몬 비의존성으로 진행하는데 걸린 기간은 전립선특이항원이 처음으로 상승한 시기를 기준으로 측정하였다.

3. 연구 방법

1주기의 치료 중단기는 12개월 미만의 비교적 짧은 기간이 산정되고 각 치료를 완성한 주기에 따라 치료 중단기간이 달라 질 수 있어 1주기 이상 치료를 시행한 경우는 각각의 주기를 따로 나누어 치료 중단기를 산정하고 분석하였다. 또한 치료 중단기가 완료되지 않은 경우는 모두 짧은 치료 중단기가 산정되어 생존율 분석에 의한 통계적 처리가 적합하지 않았다. 이에 치료 중단기가 완료된 자료들만을 이용하여 다변량 분석은 Cox proportional hazard model을 이용하여 분석하였고 단변량 분석은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였다. 분석한 인자는 내원 당시의 연령, 치료 전, 치료 시작 3개월 후, 치료 중단 3개월 후 전립선특이항원치, 전립선 생검의 Gleason's score, 골전이 유무, 남성호르몬 차단기간 등이었고 p-value가 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 환자들의 특성

본 연구에 포함된 45명의 환자의 평균 연령은 68(86-50)세였고, 3명의 환자를 제외한 42명의 환자가 전이성 전립선암이었다. 45명의 평균 추적관찰 기간은 34(15-71)개월이었으며, 45명중 7명이 호르몬 비의존성 전립선암으로 진행되었고 진행까지의 평균기간은 22개월이었으며 모두 전이성 전립선암 환자로 4명은 1주기, 3명은 2주기 완료 후에 호르몬 비의존성 전립선암으로 진행되었다.

33명의 환자가 1주기, 8명이 2주기, 6명이 3주기의 치료를 시행 받아 총 67주기의 치료가 종결되었다. 각 주기별 전체 기간은 1주기 20.3(12-59)개월 , 2주기 14.9(15-22)개월, 3주기 12.5(9-17)개월이었고 각 주기별 치료 중단기간은 1주기 11.0(4-40)개월, 2주기 7.5(4-14)개월, 3주기 5.6(3-10)개월로 각 주기별 전체 기간 및 치료 중단기간은 주기수의 증가에 따라 유의하게 감소하였다(Table 1).

Table 1. Analysis of each duration as completed cycle

Cycle No.	1	2	3	P value
No. of patients	45	14	6	
Mean time to PSA nadir(mo)	6.7	6.2	5.7	0.75
Mean length of cycle(mo)	20.3	14.9	12.5	0.01
Mean duration On-treatment(mo)	9.1	7.4	6.8	0.07
Mean duration Off-treatment (mo)	11.0	7.5	5.6	0.03

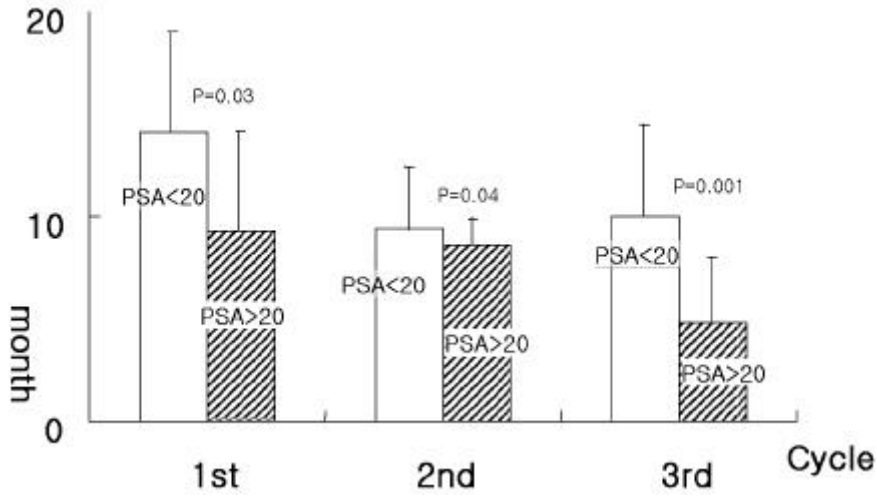
2. 각 인자에 따른 치료 중단기간 비교

각 인자에 대한 분석을 시행하였을 때 내원 당시의 연령, 전립선 생검의 Gleason's score, 골전이 유무는 의미가 없었으나, 남성호르몬 차단요법 3개월 후, 치료 중단 3개월 후 전립선특이항원치, 및 치료기간이 치료 중단기간의 길이에 영향을 미치는 것으로 나타났다.

1) 남성호르몬 차단요법전의 전립선특이항원치에 따른 치료 중단기간 비교

환자 45명의 남성호르몬 차단요법 시작 전의 평균 전립선특이항원치는 697.5(3.35-12000)ng/ml 이었고 치료 전 전립선특이항원치를 20ng/ml 미만과 이상으로 구분하였을 때 1주기에서 20ng/ml 미만인 환자가 17명, 20ng/ml 이상인 환자가 28명이었으며 두 군간의 치료 중단기간을 비교하였을 때 20ng/ml 미만 군은 치료중단기간은 평균 14.1±5.3개월이었고 20ng/ml 이상인 군은 9.3±6.2개월로 전립선특이항원이 20ng/ml 인 경우가 통계적으로 의미있게 길었고, 2주기와 3주기에서도 역시 치료 시작 전 전립선특이항원이 20ng/ml 미만인 경우가 통계적으로 의의 있게 치료 중단기간이 길어 모든 주기에서의 치료 중단기간은 치료 시작 전의 전립선특이항원치가 20ng/ml 미만인 경우가 유의하게 긴 것으로 나타났다(Figure 1).

Figure 1. Comparison of Off-treatment duration according to initial PSA



2) **치료기간 중 전립선특이항원치와 치료 중단기간과의 비교**

남성호르몬 차단요법 3**개월 후에 전립선특이항원치가** 1ng/ml **이상으로 높았던 군과** 1ng/ml **미만으로 감소되어있는 군으로 나누어 치료 중단기간을 비교하였을 때** 1ng/ml **미만인 군의 치료 중단기간이** 11.7±7.0**개월 ,** 1ng/ml **이상인 군이** 7.6±3.8**개월로 통계적으로 의의 있는 결과를 보였으며, 남성호르몬 차단요법 중단** 3**개월 후를 위와 같이 비교하였을 때 각각** 13.0±6.7**개월,** 7.6±4.5**개월로 역시** 1ng/ml **미만인 군의 치료 중단기간이 유의하게 길었다**(Table 2).

Table 2. Comparison of Off-treatment duration according to PSA during treatment

Time	PSA(ng/ml)	No. cycle	Mean Off-Treatment duration(mo)	P value
Post treatment 3 month	< 1	34	11.7±7.0	0.005
	> 1	31	7.6±3.8	
Post cessation of treatment 3 month	< 1	26	13.0±6.7	0.001
	> 1	39	7.6±4.5	

3) **남성호르몬 차단기간에 따른 치료 중단기간 비교**

남성호르몬 차단기의 기간에 따른 치료 중단기간을 비교하기 위하여 남성호르몬 차단기간과 중단기간간의 상관관계를 측정하였을 때 상관계수가 0.52로 매우 높은 양의 상관관계를 보여 호르몬 차단기간이 길면 길수록 치료 중단기간도 증가하는 것을 보여주었다.

4) **기타**

이밖에 나이, 임상적 병기, Gleason's score, 골전이 유무에 따른 통계학적인 의미가 없었다. 단변량 분석후에 모든 임상인자들을 가지고 다변량 분석을 시행하였을 때 역시 단변량 분석에서 의미가 있었던 치료 전, 남성호르몬 차단요법 시행 3개월 후, 치료중단 3개월 후의 전립선특이항원치와 남성호르몬 차단요법 기간이 각각 통계적으로 의미 있는 결과를 보여주었다(Table 3).

Table 3. Result of multivariate analysis of each factor

Variable	Relative risk ratio	P value
Age	1.471	0.341
PSA Pre treatment	3.1458	0.001
PSA Post treatment 3mo.	2.4574	0.045
PSA Post cessation 3mo.	3.2566	0.041
Gleason's score	1.2872	0.490
Bone metastasis	0.6829	0.871
Treatment duration	2.0927	0.031

Ⅳ. 고 찰

전립선암에 있어서 남성호르몬 차단요법은 기본적으로 남성호르몬 의존성 암세포를 고사시켜 암의 진행을 억제하는 것이 주된 목적이다. 그러나 지속적인 남성호르몬 차단요법은 호르몬 비의존성 암세포의 발현 및 증식을 유도하는 것으로 추정되어지고 있으며 Bruchovsky 등[12]이 Shinogi 암 세포를 이용한 실험으로 이를 입증하였다. 이후 호르몬 비의존성 암세포의 발현을 억제하고 궁극적으로 환자의 생존기간의 연장을 도모하기 위하여 간헐적 남성호르몬 차단요법이 시도되었다. 그러나 아직 까지 간헐적 남성호르몬 차단요법이 호르몬 비의존성 세포의 발현을 지연시키거나 진행된 전립선암 환자의 생존율을 증가시키는 것에 대한 증거는 없는 상태이나 일부 보고에서 D2 병기의 환자에 한하여 생존율을 증가시킬 수 있다는 보고가 나오고 있는 실정이며, 저자들은 치료 중단기간 중 남성호르몬 차단요법에 의한 부작용이 감소되어 삶의 질이 향상되는 것을 보고한 바 있다.[16,17]

간헐적 남성호르몬 차단요법의 가장 핵심적인 부분은 남성호르몬을 거세 수준까지 완전히 저하시킨 후 치료를 완전히 중단하는 치료 중단기로 이 기간동안에 호르몬 비의존성 전립선 암세포의 간세포 발현이 억제되며 또한 남성호르몬이 정상적으로 회복되어 이 기간동안의 삶의 질의 회복을 도모할 수 있다. 그러므로 생존율 연장과 삶의 질의 향상에 가장 중요한 역할을 한다고 할 수 있다.

간헐적 남성호르몬 차단요법에서 치료 중단기간이 차지하는 비율은 대략 50%정도 되는 것으로 보고되고 있다. Grossfeld 등[18]은 47명의

환자를 대상으로 한 연구에서 간헐적 남성호르몬 차단요법에 있어서 치료 중단기간이 차지하는 비율은 약 50%정도 된다고 보고하였고, 이들은 제1주기에 약 47% 제2주기 에 50%정도 된다고 하였다. 본 연구에서도 치료 중단기가 전체 기간에서 차지하는 비율은 각 주기별로 55%, 50%, 45%로 남성호르몬 차단요법 기간과 치료 중단기간이 거의 동일하였으며 또한 주기가 진행될수록 치료 중단기의 비율이 감소함을 알 수 있었다. 이는 남성호르몬 차단요법에 대한 전립선암세포의 고사가 주기가 진행됨에 따라 줄어들기 때문인 것으로 추정되며, 주기가 진행될수록 남성호르몬 차단요법에 생존하는 호르몬 비의존성 암세포들이 증가되는 것으로 생각된다.

Sturm 등[19]은 52명의 전립선암 환자에게 간헐적 남성호르몬 차단요법을 시행하고 치료 중단기간에 영향을 미치는 인자를 조사하여 치료 중단 후 남성호르몬의 회복속도가 치료 중단기간에 영향을 미친다고 보고하였다. 이는 결국 전립선 암세포가 치료 중단기에 남성호르몬의 영향을 받아 다시 성장하므로 빠른 남성호르몬의 회복은 전립선암의 빠른 분화를 촉진하여 결국 치료 중단기간의 단축을 유발하는 것으로 추정하였다. 이외에 Goldenberg 등[7]은 전이 전립선암에서의 치료 중단기간이 전체기간의 35%로 국소 치료 실패에 의한 전립선특이항원만의 증가만 있는 경우의 50%에 비하여 의의 있게 단축된다고 하였다.

전립선특이항원치는 종양의 부피와 진행정도를 간접적으로 나타내는 수치로 치료 전 전립선특이항원치가 낮은 경우는 이론적으로 부피와 암의 진행 정도가 낮아 남성호르몬 차단요법에 의한 비의존성 암세포로의 진행이 지연된다. 본 연구에서도 치료 전 전립선특이항원치

가 20ng/ml 이하인 경우가 이상인 경우에 비하여 치료 중단기간이 연장되어 전립선암의 진행이 지연됨을 알 수 있었다.

Segal 등[20]은 간헐적 남성호르몬 차단요법에서 남성호르몬 차단 후 전립선특이항원치가 기저치까지 떨어지는 데 약 14주가 소요된다고 하였으며 저자들의 연구에서도 약 12주가 소요되었다. 전립선특이항원의 반감기가 약 2-3일인 것을 감안한다면 12주후의 전립선특이항원치는 거의 기저치에 도달한 것으로 가정할 수 있다. 그러므로 남성호르몬 차단요법 후 전립선특이항원의 기저치는 남성호르몬 차단요법에 불응하는 호르몬 비의존성 암세포주의 존재를 간접적으로 나타내는 주는 지표라고 볼 수 있으며 수치가 높을수록 좀 더 빨리 비의존성 암으로 진행할 수 있음을 예측할 수 있다.

본 연구에서는 남성호르몬 차단요법 3개월 후의 전립선특이항원치가 높을수록 치료 중단기간이 짧아지는 것을 알 수 있었으며 이는 호르몬 비의존성 암세포들의 영향으로 볼 수 있으며 치료 중단기간에 접어들어 남성호르몬이 정상치까지 상승되면 남성호르몬 의존성 암세포와 비의존성 암세포가 함께 진행되어 치료중단기를 단축시키는 것으로 생각된다.

간헐적 남성호르몬 차단요법에서 남성호르몬 차단기간은 전립선특이항원이 기저치에 도달하고 안정된 상태를 유지할 때까지 지속된다. 그러므로 치료기간의 증가는 기저치로 도달이 지연되거나 혹은 안정된 수치로의 유지가 되지 않는 경우에 이루어지게 된다. 그러나 치료기간의 연장은 남성호르몬 의존성 암세포주의 더 많은 고사를 유도하게 되어 치료 중단 후 남성호르몬 의존성 암세포의 재생이 늦어지는 결과를 초래할 수 있다. 본 연구에서도 치료기간이 연장된 경우에 있

어서 치료 중단기간이 연장되는 효과를 보여 좀더 많은 남성호르몬 의존성 암세포의 고사를 유도한 것으로 추정된다.

간헐적 남성호르몬 차단요법으로 생존율이 증가하거나 남성호르몬 비의존성 암세포의 발현의 지연되는지에 대해서는 아직까지 결론이 없는 상태이다. 그러나 이러한 일련의 치료효과를 기대하기 위해서는 치료 중단기간을 증가시키는 것이 필수적이라 할 수 있다. 최근, 치료 중단기에 5-αreductase 억제제인 finasteride를 투여하여 치료 중단기간을 연장시키려는 노력이 시도되고 있으나 아직 그 효과는 입증되고 않았다.[21]

본 연구에서는 치료 중단기간에 영향을 미치는 임상적 지표를 찾기 위하여 여러 가지의 임상적 지표와 치료 중단기간과의 연관관계를 알아보았다. 그러나 아직 추적관찰 기간이 짧으며 치료가 1-2주기에 대부분 머물고 있어 장기적인 관점에서의 치료 중단기에 영향을 미치는 인자를 규명하지는 못하였다. 앞으로 좀 더 장기적이며 많은 주기의 치료에 대한 연구가 시행되어야 할 것이다.

V. 결 론

진행된 전립선암으로 간헐적 남성호르몬 차단요법을 시행하여 1주기 이상의 치료를 시행받은 45명의 환자를 대상으로 치료 중단기의 기간에 영향을 미치는 임상적 인자를 분석하였다. 환자의 연령, 임상적 병기, gleason's score, 치료 전 및 치료 후 3개월, 치료 중단 후 3개월의 전립선특이항원치, 치료기간 등의 인자들을 대상으로 분석하여 이중 치료 전, 치료 후 3개월, 치료 중단 후 3개월의 전립선특이항원치는 클수록 치료 중단기간이 짧아졌으며 치료기간이 길수록 치료 중단기의 기간이 증가하는 관찰하였고, 치료 주기수의 증가에 따라 치료 중단기간의 감소가 있었다. 그러나 본 연구에서는 추적관찰 기간이 짧고 치료 주기수가 1-2주기로 짧아 이러한 치료법이 실제로 생존율 등에 영향을 미치는지는 확인할 수 없었다. 향후 좀 더 긴 기간의 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Denis LJ, Carneiro de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchidectomy: a phase III EORTC trial. Urology 1993;42:119-30.

2. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Lacoursiere Y, Raynaud JP, Husson JM, Gareau J, Fazekas AT, Sandow J, Monfette G. New approach in the treatment of prostate cancer: complete instead of partial withdrawal of androgens. Prostate 1983;4:579-94.

3. Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, Debruyne FM. Long term efficacy and safety of nilutimide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. J urol 1997;158:160-3.

4. Eisenberg M, Crawford ED, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA. Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A comparison of bilateral orchiectomy with or without flutamide in stage D2 prostate cancer. New Engl J Med 1998;339:1036-42.

5. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer : an overview of 22

randomized trials with 3283 deaths in 5710 patients. Lancet 1995;346:265-9.

6. Crawford ED, Eisenberg MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA. Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. N Engl J Med 1989;321:419-24.

7. Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. Urology 1995;45:839-45.

8. Daniell HW. Osteoporosis after orchiectomy for prostate cancer. J Urol 1997;157:439-44.

9. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD Jr. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hofmone agonists used in the treatment of pfostate carcinoma. Cancer 1997;70:545-50.

10. Strum SB, McDermed JE, Schola MC, Tisman G, Johnson H. Anemia associated with androgen deprivation (AAAD) due to combination hormone blockade (CHB) responds to recombinant human erythropoietin (r hy-EPO). J Urol 1997;157:232.

11. Sandford NL, Searle JW, Kerr JF. Successive waves of apoptosis in the rat prostate after repeated withdrawal of testosterone stimulation. Pathology 1984;16:406-10.

12. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. Cancer Research 1990;50: 2275-82.

13. Rennie PS, Bruchovsky N, Akakura K, Goldenberg SL, Otal N, Akakura S, Wong P, Tenniswood M. Effect of tumour progression on the androgenic regulation of the androgen receptor, TRPM-2 and YPT1 genes in the Shionogi carcinoma. J Steroid Biochem Mol Biol 1994;50:31-40.

14. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors. Apoptosis and serum prostate-specific antigen. Cancer 1993;71:2782-90.

15. Higano, Celestia S, William E, Kenneth R, Paul HL. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. Urology 1996;48:800-4.

16. 박창면, 전성수, 최한용. 간헐적 남성호르몬 차단요법을 시행한 전립선암 환자에서 삶의 질의 평가. 대한비뇨기과학회지 2000;41: 1063-70.

17. 전성수, 최한용. 전립선암의 치료로 Goserelin과 Flutamide를 이용한 간헐적 남성 호르몬 차단요법: 예비조사. 대한비뇨기과학회지 1999;40:1295-1300.

18. Grossfeld GD, Small EJ, Carroll PR. Intermittent androgen deprivation for clinically localized prostate cancer: initial experience. Urology 1998;51:137-44.

19. Strum SB, Scholz MC, McDermed JE. Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: factors predictive of prolonged time off therapy. Oncologist 2000;5:45-52.

20. Crook JM, Szumacher E, Malone S, Huan S, Segal R. Intermittent androgen suppression in the management of prostate cancer. Urology 1999;53:530-4.

21. Theyer G. Hamilton G. Current status of intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer. Urology. 1998;52:353-9.

Abstract

Analysis on factors influencing of prolonged duration off-treatment in intermittent androgen deprivation for stage D prostate cancer.

Joo Eui Hong

Department of Medicine

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Seong Chul Yang)

The goal of intermittent androgen deprivation (IAD) in prostate cancer is to delay progression and improve the survival rate. For this reason prolonged time off-treatment is important. We analyzed factors influencing of patients with prolonged duration of off-treatment period

We reviewed the medical records of 45 patients with stage D1 or D2 prostate cancer who completed at least 1 cycle of IAD. Patients were treated with total androgen deprivation (monthly LHRH agonist+ antiandrogen) while on treatment. The on-treatment phase of the cycle continued at least 4 months after serum PSA became undetectable or a nadir level was reached, and then medication was discontinued until serum PSA reached a

predetermined level. Univariate and multivariate tests were used to determine the factors predictive of prolonged time off-treatment. The factors included patient's age, biopsy Gleasons score, initial PSA, presence of bone metastasis, PSA levels at 3 months post on-treatment and at 3 months post cessation of treatment, and duration of on-treatment.

The average follow up duration was 34 months (15-71). Thirty-three patients completed the first cycle, eight completed 2 cycles, four completed 3 cycles and one completed 4 cycles. Seven of forty-five patients progressed to hormone refractory prostate cancer. The average off-treatment duration of each cycle was 11.1(4-40), 7.5(4-14), and 5.6(3-10) months for 1st, 2nd and 3rd cycles, respectively. Significant independent factors associated with prolonged duration off-treatment by univariate test included initial PSA value, PSA values of post treatment 3months, PSA value at 3 months post cessation of treatment and duration of on-treatment. The duration off-treatment was inversely related to the serum PSA level at initial, on-treatment 3months, off-treatment 3months while it was directly related to the on treatment period.

The serum PSA level after the initial 3 months after treatment, PSA level at the initial 3 months of off-treatment, initial PSA level and on-treatment period were valuable predictors of duration of off-treatment period.

Key Words: Prostate cancer, Intermittent androgen deprivation