

전이 전립선암 환자에서 Maximum Androgen Blocking후 혈중 전립선특이항원의 변화와 Gleason score와의 관계

연세대학교 의과대학 비뇨기과교실

이동현 · 홍성준 · 정병하

=Abstract=

The Gleason Score and the Change of Serum PSA after Maximum Androgen Blocking in Patients with Metastatic Prostate Cancer

Dong Hyeon Lee, Sung Joon Hong and Byung Ha Chung

From the Department of Urology, College of Medicine, Yonsei University, Seoul, Korea

The prostate specific antigen(PSA) has the most available clinical value in monitoring the disease status and treatment response, especially in patients with advanced metastatic adenocarcinoma of prostate. Between March 1992 and May 1994, 22 patients with newly diagnosed metastatic prostate cancer received gonadotropin-releasing hormone analogue monthly and antiandrogen daily. The 15 patients whose serum PSA levels were normalized within the first 3 months had serum PSA level of 71.3 ± 22.7 ng/ml at the time of diagnosis and their Gleason score was 6.2 ± 1.3 . The other 7 whose serum PSA levels were not normalized even after hormonal treatment, had 75.6 ± 39.1 ng/ml of serum PSA level at the time of diagnosis and their Gleason score was 8.71 ± 0.98 . There was not significantly different in PAS levels but in Gleason scores between the two groups at diagnosis. So the serum PSA level of patients with low Gleason score have a tendency to be normalized within 3 months of hormonal treatment. And we suggest that the normalization of serum PSA level after 3 months treatment might be the earliest and most highly correlated predictor of response or prognosis.

Key Words: Advanced prostate cancer, Gleason score, Prostate specific antigen, Hormonal therapy.

서 론

안드로젠의 차단은 현재로서는 전이 전립선암 환자에 있어서 선택할 수 있는 가장 최선의 억제 요법이다. 그러나 이에 대한 반응은 환자에 따라 다양하게 나타남을 볼 수 있다. 대부분의 환자에서는 일정기간 동안 암세포의 증식억제 및 증상의 호전을 기대할 수 있으나 처음부터 거의 반응을 보이지 않는 경우도 있으며, 이러한 안드로젠

차단요법에 저항을 하는 경우 아직까지 적절한 치료법이 확립되지 않아 예후가 좋지 않음을 볼 수 있다. 따라서 호르몬 반응성 여부와 지속정도의 예측은 전이 전립선암 환자의 예후와 관련하여 가장 중요한 지표로 생각되나 아직까지 전이 전립선암 환자에서 항안드로젠요법 시행 전에는 호르몬 반응성을 예측 할 수 있는 방법이 확실하게 제시된 바는 없다. 직접적인 조직내 안드로젠 수용체의 존재여부의 확인이 호르몬에 대한 반응성을 평가할 수 있을 것으로 기대되었으나 조직 전체의 상태를 대표한다고 할 수 없는 한계성을 보이고 있으며, 임상적 적용에 따른 뚜렷한

결과는 보고된 바 없다¹. 전립선암에서 진단 및 치료 후의 추적검사에 긴요한 지표로 활용되고 있는 혈중 전립선특이항원치 역시 초기 측정치를 그대로 이용할 경우 호르몬 반응성에 대한 예측인자로서는 도움이 되지 못하는 것으로 알려져 있다²³. 다만 임상적인 예후와 관련하여서는 치료 전 조직 진단으로 얻어진 Gleason score가 높을 수록 환자의 예후가 나쁘다는 점에 대해서는 대부분 동의를 하고 있으며 최근에는 호르몬 치료 후 3개월 간의 혈중 전립선특이항원치의 변화추이가 환자의 호르몬 반응성의 지속 정도와 관련이 있다고 보고되고 있다⁴. 따라서 본 연구는 항안드로젠요법 후 혈중 전립선특이항원의 초기값, 치료 후 변화추이와 Gleason score를 비교하여 이들의 상관 관계를 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

1992년 3월부터 1994년 5월까지 본원에 내원한 전이전립선암 환자 중 LH-RH agonist와 antiandrogen의 병용투여 후 3개월 이상 추적조사가 가능했던 22명을 대상으로 치료 후 결과에 따른 혈중 전립선특이항원치의 변화추이를 관찰하고, 이들 환자의 병의 진행상황과 Gleason score와의 관계를 비교하였다. LH-RH agonist는 Goserelin acetate 3.6mg을 4주마다 피하에 이식하였고, antiandrogen으로는 Flutamide 750mg을 지속적으로 매일 복용시켰다. 혈중 전립선특이항원은 처음 3개월간 매달 1회, 이후는 매 3개월에 한번씩 측정 하였으며, 측정 방법으로는 CIS사의 RIA kit를 이용하였고, 4ng/ml이하를 정상치로 간주하였다. 통계적 유의성 여부는 t-test와 Fisher's exact test를 이용하였으며, p 값은 0.05이하인 경우 의미가 있는 것으로 간주 하였다.

결 과

환자의 연령은 54세에서 84세로 평균 68.2세였으며, 추적 기간은 3개월에서 28개월로 평균 12.8개월이었다. Gleason score에 따라 환자들을 분류하였을 때 4이하인 환자가 1례, 5~7 사이인 환자는 12례로 평균 Gleason score는 5.92±0.76이었으며, 8이상이었는 환자는 9례로 이들의 평균 score는 8.78±0.79였다. 각 환자군의 평균연령은 각각 81세, 73.6세 그리고 66.7세로 통계적인 의

Table 1. Group of Patients according to Gleason Score

	Gleason Score		
	Low (0-4)	Intermediate (5-7)	High (8-10)
No. Pts.	1	12	9
Gleason Score [†]	4	5.92±0.76	8.78±0.79
Age	81.0	73.6	66.7
PSA ^{†*}	63.0	69.7±39.7	77.7±54.8

[†]: Mean±SD. *: mean serum PSA level(ng/ml).

Table 2. Gleason Score and PSA Change after Maximum Androgen Blocking

	No. Pts.(%)	Gleason Score	PSA [ⓐ]
		Mean±SD	Mean±SD
A	15(68.2)	6.2±1.3*	71.3±22.7
B	7 [†] (31.8)	8.7±1.0 [†]	75.6±39.1

A: Normalized serum PSA level within 3 months.

B: Non-Normalized serum PSA level within 3 months.

ⓐ: serum PSA level(ng/ml) at diagnosis.

[†]: 2 were dead during follow-up.

*: P<0.05.

의는 없었으나 Gleason score가 높은 환자군의 평균연령이 낮은 경향을 보여주었다. 진단 당시의 혈중 전립선특이항원의 평균 수치는 Gleason score가 5에서 7사이인 군이 69.7±39.7ng/ml, 8이상인 군이 77.7±54.8ng/ml였다(Table 1).

항안드로젠요법 후 3개월 이내에 혈중 전립선특이항원치가 정상범주인 4ng/ml 이하로 떨어진 경우는 총 22례중 15례(68.2%)였고, 혈중 전립선항원치가 정상으로 환원되지 않은 7례(31.8%)중에서 5례(22.7%)는 4개월에서 6개월사이에 정상으로 환원되었고 나머지 2례(9.1%)는 치료 후 12개월까지도 혈중 전립선특이항원치가 정상범주로 떨어지지 않았으나, 2례 모두 치료 후 3~6개월 사이에 약간의 감소를 보이다가 이내 다시 증가하는 양상을 보였다. 치료 3개월 내에 혈중 전립선특이항원치가 정상범주로 떨어진 15례의 평균 Gleason score는 6.2±1.3, 6개월 이내 정상으로 환원되었거나 그 이후에도 정상환원이 안된 7례의 평균 Gleason score는 8.7±1.0으로 유의있는 차이를 보였으며(P<0.05) 이들 7례 중에서 2례는 각각 Gleason score가 9와 10으로 이들은 추적 13개월과 19개월에 병의 악화로 사망하였다. 초기 3개월내에 정상으로 환원된 15례의 평균 치료 전 혈중 전립선특이항원치는 71.3±

Table 3. Comparison of Gleason Score with serum PSA change

Gleason Score	Serum PSA level-normalized within 3 months		Total(%)
	Yes(%)	No(%)	
≤7	12(54.5)	1(4.6)	13(59.1)
≥8	3(13.7)	6(27.2)	9(40.9)
Total(%)	15(68.2)	7(31.8)	22(100)

Fisher's exact test, P=0.012.

22.7ng/ml, 6개월 이내 정상으로 환원되었거나, 또는 그 이후에도 정상환원이 안된 경우는 75.6±39.1ng/ml로 두 군간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다(P>0.05)(Table 2).

총 22명의 환자들을 Gleason score가 7이하인 경우와 8이상인 경우에서 혈중 전립선특이항원치가 3개월내에 정상으로 환원된 군과 환원되지 않았던 군을 비교할 때 Gleason score가 7이하인 경우 유의하게 환원됨을 보여주었으며, 8이상인 경우에는 혈중 전립선특이항원치가 정상으로 잘 환원되지 않음을 보여주고 있다(P<0.05)(Table 3).

고 찰

1977년 Gleason⁵이 전립선암의 조직학적 형태를 5가지로 분류하고 dominant pattern과 second dominant pattern의 grade를 합하여 scoring을 한 이후 이를 이용한 전립선암의 병기 추정 및 예후 판정에 관한 많은 보고들이 있었다. Kramer⁶은 Gleason score와 전립선암의 림프절 전이와의 연관성을 연구하여 Gleason score 8이상인 전립선암 환자에서 90%이상의 림프절 전이가 있었음을 보고하였다. 그러나 Sagalowsky⁷나 Whitmore⁸ 등은 Gleason score가 예후 추정에 도움을 주기는 하나 일부 조직 소견이므로 전체 암조직의 조직학적 유형을 대변하기 힘들고 따라서 Gleason score만으로 dominant biologic determination을 하기에는 부적절함을 주장하였다. 이에 따라 McNeal⁹ 등은 Gleason score와 종양의 크기 및 위치를 측정하여 전립선암의 예후 판정 및 병기를 추측한 바 있으나 암조직의 sampling error나 종양 크기에 대한 계산 착오 등의 한계점이 있다. 전립선특이항원은 1979년 Wang¹⁰에 의해 밝혀진 정상 전립선상피세포에서 생성되는 당단백으로

전립선암의 진단 및 치료 후의 추적 검사에 긴요한 지표로 알려져 있으나 진단 당시의 혈중 전립선특이항원치는 호르몬치료 전에 치료의 효과를 예측하는데 어려움이 있다.^{2,3} Mezz¹¹ 등은 전이 전립선암 환자에서 양측 고환적출술을 시행한 후 혈중 전립선특이항원치의 반감기가 14일 이내일 때 예후가 좋았다는 보고를 하였고, Stamey¹² 등은 전이 전립선암 환자를 대상으로 양측 고환적출술 또는 DES를 복용시켰을 때 6개월 이내에 혈중 전립선특이항원치가 정상으로 환원된 경우 호르몬치료를 반응이 좋다고 보고한 바 있다. Mulders¹³ 등은 Zoladex를 전이 전립선암 환자에게 매달 피하주사하여 평균 3년 정도 추적 조사한 결과 치료 후 6개월에 혈중 전립선특이항원치가 10ng/ml 이하이면 예후가 좋다고 주장하였다. Petros⁴ 등은 치료 전의 혈중 전립선특이항원 수치는 병의 상태와는 관련이 있지만 호르몬치료를 대한 반응성을 예측하지 못하며 호르몬치료 후 6개월 이내에 혈중 전립선특이항원치가 정상으로 환원된 경우 명백히 생존기간의 연장을 볼 수 있으며 특히 치료 후 3개월 이내에 혈중 전립선특이항원치의 정상 환원성은 호르몬치료 반응성과 가장 연관이 높을 뿐 아니라 가장 빨리 예측할 수 있는 인자라고 하였다. Partin¹⁴ 등은 호르몬치료 후 전립선암의 예후 판정에 있어 혈중 전립선특이항원치와 Gleason score, 임상적 병기등이 같이 고려되어야 한다고 주장하였다. 본 연구에서는 Zoladex와 Flutamide로 호르몬치료를 한 전이 전립선암 환자에서 치료 전 혈중 전립선특이항원치는 호르몬치료의 반응 정도와 연관성이 적었으며 Gleason score와 치료 전 및 치료 중의 혈중 전립선특이항원치를 측정하였을 때 치료 후 3개월 이내에 혈중 전립선특이항원치가 정상으로 환원된 15명의 환자 중 12명이 Gleason score 7이하의 환자들이었으며 3개월 이전에 혈중 전립선특이항원치가 정상으로 환원되지 않은 환자 7명 중 6명이 Gleason score 8이상의 환자들로 Gleason score가 낮은 환자에서 치료 3개월 이내에 혈중 전립선특이항원치가 정상으로 잘 환원되어 호르몬치료를 반응을 잘 할 것으로 생각된다.

결 론

이상의 결과로 볼 때 치료 전 혈중 전립선특이

항원치는 호르몬치료에 대한 치료반응성과 관련이 적었으며 Gleason score가 높을수록 기존의 보고와 같이 호르몬치료에 independency나 resistance가 높아 치료에 반응을 잘 하지않음을 확인할 수 있었고 치료 3개월 이내에 혈중 전립선특이항원 수치가 정상범주로 떨어진 환자는 Gleason score가 낮았음을 알 수 있었으며 이러한 경우 치료 후 장기간 재발 가능성이 낮을 것으로 추정되며 향후 지속적인 추적 관찰과 더 많은 증례에서의 검증이 요구될 것으로 생각된다.

감사의 말씀

본 연구의 진행에 도움을 주신 웨링-푸라우 코리아(주)에 감사를 드립니다.

REFERENCE

1. Sadi MV, Walsh PC, Barrack ER. Immunohistochemical study of androgen receptors in metastatic prostate cancer. Comparison of receptor content and response to hormonal therapy. *Cancer* 1991; 67: 3057-64.
2. Matzkin H, Lewyshon O, Ayalon D. Changes in prostate specific markers under chronic gonadotropin releasing hormone analogue treatment of stage D prostatic cancer. *Cancer* 1989; 63: 1287-91.
3. Siddall JKI, Hetherington JW, Cooper EH. Biochemical monitoring of carcinoma of prostatetreated with an LHRH analogue. *Br J Urol* 1986; 58: 676-82.
4. Petros JA, Andriole GL. Serum PSA after antiandrogen therapy. *Urol Clin Noth Am* 1993; 20: 749-56.
5. Gleason DF. Histologic grading and staging of prostatic carcinoma. In: Tannenbaum M, editor. *Urologic Pathology*. 1st ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1977; 171-97.
6. Kramer SA, Spahr J, Brendler CB, Glenn JF, Paulson DF. Experience with Gleason's histopathologic grading in prostatic cancer. *J Urol* 1980; 124: 223-5.
7. Sagalowsky AI, Milam H, Reveley LR, Silva FG. Prediction of lymphatic metastases by Gleason histologic grading in prostatic cancer. *J Urol* 1982; 128: 951-2.
8. Whitmore WF Jr. Locoregional prostatic cancer. *Advances in management*. *Cancer* 1990; 65: 667-74.
9. McNeal JE, Villers AA, Redwine EA, Freiha FS, Stamey TA. Histologic differentiation, cancer volume and pelvic lymph node metastasis in adenocarcinoma of the prostate. *Cancer* 1990; 66: 1225-33.
10. Wang MC, Valenzuela LA, Murphy GP, Chu TM. Purification of a human prostate specific antigen. *Invest Urol* 1979; 17: 159-63.
11. Mecz Y, Barak M, Lurie A. Prognostic importance of the rate of decrease in prostatespecific antigen levels after treatment of patients with carcinoma of prostate. *J Tumor Marker Oncol* 1989; 4: 323-8.
12. Stamey TA, Kabalin JN, Ferrari M. Prostate specific antigen in the diagnosis and treatment of adenocarcinoma of the prostate. IV. Antiandrogen treated patients. *J Urol* 1989; 141: 1088-90.
13. Mulders PFA, delMoral PF, Theeuwes AGM. Value of biochemical markers in the management of disseminated prostatic cancer. *Eur Urol* 1992; 21: 2-5.
14. Partin AW, Oesterling JE. The clinical usefulness of prostate specific antigen: Update 1994. *J Urol* 1994; 152: 1358-68.