

전립선암 환자에서 병용호르몬차단요법 후 호르몬비의존성전립선암으로 진행을 예측할 수 있는 인자

Predictive Variables of the Progression to Androgen Independent Prostate Cancer after Combined Androgen Blockade

Seung Chol Park, Han Yong Choi¹, Choung Soo Kim², Sung Joon Hong³, Wun Jae Kim⁴, Sang Eun Lee⁵, Jae Mann Song⁶, Jin Han Yoon⁷, Joung Sik Rim

From the Department of Urology, Wonkwang University, Iksan, ¹Sungkyunkwan University, Seoul, ²University of Ulsan, Ulsan, ³Yonsei University, Seoul, ⁴Chungbuk National University, Cheongju, ⁵Seoul National University, Seongnam, ⁶Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, ⁷Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

Purpose: Despite of the effectiveness of androgen deprivation therapy for prostate cancer, it progress to androgen independent prostate cancer (AIPC) after various periods of time. The objective of this study was to analyze the clinical and pathological variables that predict progression to AIPC after combined androgen blockade (CAB).

Materials and Methods: We retrospectively reviewed the medical records of 343 patients who were treated with CAB for prostate cancer. Binary logistic regression test was used to analyze the independent predictors for the progression to AIPC. The time to AIPC, according to variables, was assessed by the Kaplan-Meier method and the variables were compared using the Log-Rank test.

Results: The mean follow-up was 42.1 months (range: 12-120). Seventy seven patients (33.3%) experienced progression to AIPC at a median of 20.2 months (range: 6-72). On univariate analysis, the percentage of positive prostate biopsies, the Gleason score, the T stage, the extent of bone metastasis, lymph node metastasis, the pretreatment PSA level, the nadir PSA and the PSA level at 3 and 6 months all had a significant relationship with the progression to AIPC. The receiver operating characteristic curve analysis for the nadir PSA showed that the optimal cut-off point to predict progression to AIPC was 0.5ng/ml with an area under curve of 0.769. A multivariate analysis demonstrated that the Gleason score (>7), the nadir PSA (>0.5ng/ml), and the PSA level at 6 months (>4.0ng/ml) were significantly correlated with the progression to AIPC.

Conclusions: This study suggested that Gleason score, the nadir PSA and the PSA level at 6 months were independent variables to predict progression to AIPC after CAB. The PSA level at 6 months may be the most accurate variable to predict progression to AIPC. (Korean J Urol 2007; 48:408-415)

Key Words: Prostate cancer, Hormone, Progression

대한비뇨기과학회지
제 48 권 제 4 호 2007

원광대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ¹성균관대학교
의과대학 비뇨기과학교실,
²울산대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ³연세대학교
의과대학 비뇨기과학교실,
⁴충북대학교 의과대학
비뇨기과학교실, ⁵서울대학교
의과대학 비뇨기과학교실,
⁶연세대학교 원주의과대학
비뇨기과학교실, ⁷동아대학교
의과대학 비뇨기과학교실

박승철 · 최한용¹ · 김형수² · 홍성준³
김원재⁴ · 이상은⁵ · 송재민⁶ · 윤진한⁷
임정식

접수일자 : 2007년 2월 14일
채택일자 : 2007년 3월 26일

교신저자: 임정식
원광대학교병원 비뇨기과
전북 익산시 신용동 344-2
☎ 570-711
TEL: 063-850-1331
FAX: 063-842-1455
E-mail: jsrim@wonkwang.
ac.kr

서 론

우리나라에서 전립선암은 최근 연간 1,660명에서 발생되어 전체 남성 암의 3.0%를 차지하였으며 6번째로 많은 남성 암으로 미국의 100,000명당 60-80명에 비해 빈도가 적으나 평균 수명의 연장과 식생활의 서구화로 인해 최근 점차 증가하고 있다.¹ 또한 전립선암 발생빈도의 증가와 함께 전립선암 사망률 또한 급격히 상승하여 2005년 100,000명당 3.7명으로 전체 남성 암의 8번째이며 비뇨기암 중 사망률의 증가가 가장 높았다.² 혈중 전립선특이항원의 선별검사에 힘입어 서구에서는 T1c병기가 새로 진단되는 전립선암의 75%에 이르지만³, 국내에서는 아직까지 새로 진단되는 전립선암의 반 이상이 국소적으로 진행되어 있거나 전이된 상태로 진단되고 있다.

전이성 전립선암의 치료로 많은 환자에서 남성호르몬차단요법을 시행 받고 있으며 대부분의 환자에서 임상적, 생화학적 호전된다. 국소 전립선암에서 추적관찰, 근치적전립선절제술, 방사선치료, 냉동요법 등이 추천되는 치료법이지만 진단 시 연령 등의 여러 원인으로 특별한 경우 국소 전립선암 환자에서도 남성호르몬차단요법이 일차치료로 선택된다. 남성호르몬차단요법이 효과적이지만 전이성 전립선암에서 18-36개월 후에는 호르몬불응성전립선암으로 진행되어 더 이상 남성호르몬차단요법에 반응을 하지 않게 된다.⁴ 따라서 남성호르몬차단요법의 효과를 높이고 호르몬치료에 반응도가 낮은 환자에서 이차호르몬치료나 항암화학요법 등 다른 치료방법을 일찍 시도할 수 있기 때문에 빨리 호르몬불응성전립선암으로 진행되는 환자를 선별하는 것은 매우 중요하다. 그러나 전립선암의 자연사에 대한 연구가 충분하지 않고 다양한 생물학적 특성을 지니고 있기 때문에 진행을 예측할 수 인자는 매우 다양하다.

이에 저자들은 국내 8개 기관에서 전립선암의 일차치료로 병용호르몬차단요법을 받은 환자들을 대상으로 호르몬비의존성전립선암으로 진행과 그 예측인자에 대해 알아보 고자 하였다.

대상 및 방법

2000년 1월부터 2005년 12월까지 국내 8개 기관에서 경직장초음파 유도하 전립선생검 또는 경요도전립선절제술 조직에서 전립선암으로 진단되고 일차치료로 병용호르몬차단요법을 시행 받은 343명의 환자를 대상으로 환자의 의무기록지와 방사선사진을 후향적으로 조사하였다. 신보조

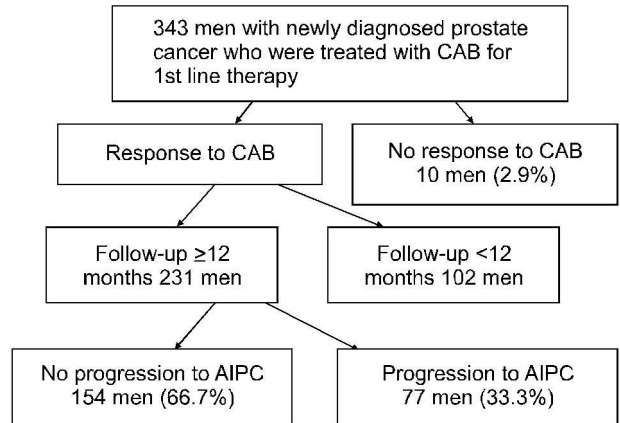


Fig. 1. Study Schema. CAB: combined androgen blockade, AIPC: androgen independent prostate cancer.

호르몬요법으로 병용호르몬차단요법을 시행 받은 환자와 다른 원인으로 사망한 환자는 제외하였다. 대상 환자 중 병용호르몬차단요법을 시행한 후에도 전립선특이항원치의 감소가 없는 환자 10명 (2.9%)은 제외하였고 전립선특이항원치의 감소가 있었던 환자 중 추적관찰이 12개월 이상인 231명의 환자를 분석하였다 (Fig. 1).

병용호르몬차단요법 후 호르몬비의존성전립선암으로 진행한 군과 진행하지 않은 군으로 나누어 진행의 예측인자를 분석하였으며 예측인자로 진단 당시의 나이, 치료 전 전립선특이항원치, 전립선생검의 core양성률, Gleason 점수, 혈중 헤모글로빈치, 진단 당시 임상병기, 골전이 범위, 전립선특이항원최저치, 전립선특이항원최저치에 도달하는 시간, 그리고 치료 후 3개월과 6개월의 전립선특이항원치를 비교 분석하였다. 림프선전이는 1개와 2개 이상인 경우로 나누었고, 골전이의 범위는 전이가 없는 경우, 중심골 전이 (척추, 골반골)와 사지골 전이 (늑골, 사지골 등)로 나뉘며 치료 전 전립선특이항원치는 10ng/ml 미만, 10-100ng/ml, 100ng/ml 초과로 나누어 분석하였다. 전립선암의 진행은 기관에 따라 2차 호르몬치료를 하는 병원과 하지 않는 병원이 있어 호르몬비의존성전립선암으로 정의하여 분석하였다. 호르몬비의존성전립선암으로 진행은 혈중 테스토스테론이 거세수준에 있으면서 전립선특이항원최저치가 연속되는 두 번의 검사에서 증가되는 경우로 정의하였다.

두 군 간의 평균의 비교는 Student's t-test를 이용하였으며 빈도분석은 chi-square test를 이용하였고 호르몬비의존성전립선암으로 진행을 예측할 수 있는 전립선특이항원최저치의 절단치를 알기 위해 receiver-operating characteristics (ROC) 곡선을 이용하였다. 호르몬비의존성전립선암으로 진행을 예측할 수 있는 인자를 알기 위해 이분형 로지스틱 회귀분

식을 이용하여 다변량분석을 시행하였다. 또한 각 인자에 따른 호르몬비의존성전립선암으로 진행 시간을 Kaplan-Meier 방법과 log-rank test를 이용하여 분석하였다. 모든 통계 분석은 SPSS ver13.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) 컴퓨터 소프트웨어를 이용하였다.

결 과

대상 환자의 평균 연령은 74.0세 (46-94)였고 평균 추적관찰기간은 42.1개월 (12-120)이었다. 치료 전 전립선특이항원치는 231.4ng/ml (1.3-4,610)였고 평균 Gleason점수는 7.7 ±

1.4 (3-10)였다. 진단 당시 T병기는 T1, 2 120명 (51.9%), T3, 4 111명 (48.1%)이었으며 림프선전이가 84명 (36.4%), 골전이가 107명 (46.3%), 폐전이가 7명 (3.0%)에서 있었다. 병용 호르몬차단요법의 방법으로 고환절제술과 항안드로젠제제가 5명 (2.1%)에서, goserelin과 항안드로젠제제가 172명 (74.5%)에서, 그리고 leuprolide와 항안드로젠제제가 54명 (23.4%)에서 사용되었다 (Table 1).

전체 231명의 환자 중 77명 (33.3%)에서 호르몬비의존성 전립선암으로 진행되었고 진행까지의 평균시간은 20.2개월 (6-72)이었다. 다변량분석에서 호르몬비의존성전립선암으로 진행된 군에서 진단 당시 연령이 낮았고 (71.1세 vs. 75.5세), 전립선 생검 core양성률이 높았으며 (85.2% vs. 71.7%), Gleason 점수가 높았고 (8.2 vs. 7.6) 전립선특이항원최저치가 높았으며 (5.9ng/ml vs. 0.9ng/ml), 치료 후 3개월, 6개월 전립선특이항원치가 통계적으로 의미 있게 높았다 ($p < 0.05$) (Table 2). 또한 빈도분석에서 T병기가 높을수록, 림프선전이가 있는 경우, 사지골 전이가 있는 경우, 치료 전 전립선특이항원치가 100ng/ml 초과인 경우, 치료 후 3개월, 6개월 전립선특이항원치가 4.0ng/ml 이상인 경우 호르몬비의존성전립선암으로 진행된 환자가 많았다 ($p < 0.05$) (Table 3). 호르몬비의존성전립선암으로 진행을 예측할 수 있는 혈중 전립선특이항원최저치를 ROC 곡선을 이용하여 분석한 결과 area under the curve 0.769를 보이는 절단치는 0.5ng/ml 였다 (Fig. 2). Kaplan-Meier 방법을 이용하여 호르몬비의존성전립선암으로 진행한 시간을 분석한 결과 T병기가 높을수록, 사지골 전이가 있는 경우, 치료 전 전립선특이항원이 높은 경우, 전립선특이항원최저치가 높은 경우에서 호르몬

Table 1. Baseline descriptive characteristics of the 231 patients

No. of patients	231
Age (years)	74.0 (46-94)
Pretreatment PSA (ng/ml)	231.4 ± 544.1 (1.3-4,610)
Gleason score	7.7 ± 1.4 (2-10)
T stage	
1-2 (%)	120 (51.9)
3-4 (%)	111 (48.1)
Lymph node metastasis (%)	84 (36.4)
Bone metastasis (%)	107 (46.3)
Lung metastasis (%)	7 (3.0)
CAB	
Orchiectomy + antiandrogen (%)	5 (2.1)
Goserelin + antiandrogen (%)	172 (74.5)
Leuprolide + antiandrogen (%)	54 (23.4)

PSA: prostate-specific antigen, CAB: combined androgen blockade

Table 2. Univariate analysis of the quantitative variables according to the progression to androgen independent prostate cancer

	Progression to AIPC		p-value
	No (n=154)	Yes (n=77)	
Age (year)	75.5 ± 8.3	71.1 ± 7.4	< 0.001
BMI	22.8 ± 2.6	22.8 ± 3.1	0.924
Pretreatment PSA (ng/ml)	198.7 ± 581.6	298.1 ± 454.5	0.193
% positive core	71.7 ± 31.8	85.2 ± 24.3	0.003
Gleason score	7.6 ± 1.4	8.2 ± 1.2	0.001
Hemoglobin (g/dl)	13.1 ± 1.6	12.7 ± 1.9	0.210
Alkaline phosphatase	123.1 ± 72.6	336.8 ± 1,013.9	0.070
Nadir PSA (ng/ml)	0.9 ± 3.9	5.9 ± 11.1	< 0.001
Time to nadir PSA (month)	8.2 ± 4.1	9.0 ± 5.2	0.282
PSA at 3 months (ng/ml)	6.3 ± 16.5	26.1 ± 64.9	0.014
PSA at 6 months (ng/ml)	2.2 ± 7.2	25.8 ± 102.5	0.058

AIPC: androgen independent prostate cancer, BMI: body mass index, PSA: prostate-specific antigen

Table 3. Univariate analysis of the distribution of qualitative variables according to the progression to androgen independent prostate cancer

	Progression to AIPC		p-value
	No (n=154)	Yes (n=77)	
T stage			
1	46	12	<0.001
2	50	12	
3	43	30	
4	15	23	
N stage			
0	113	34	<0.001
1	41	43	
Number lymph node			
Single	127	40	<0.001
Multiple	27	37	
Bone metastasis			
No	90	25	0.001
Central	27	17	
Peripheral	37	35	
Pretreatment PSA (ng/ml)			
≤10	22	5	0.007
>10, ≤100	79	30	
>100	53	42	
Nadir PSA (ng/ml)			
≤0.5	115	34	<0.001
>0.5	39	43	
PSA at 3 months (ng/ml)			
≤4.0	105	40	0.013
>4.0	49	37	
PSA at 6 months (ng/ml)			
≤4.0	139	44	<0.001
>4.0	15	33	

AIPC: androgen independent prostate cancer, PSA: prostate-specific antigen

비의존성전립선암으로 진행이 빨랐다 (Fig. 3). 그러나 병용 호르몬차단요법의 방법과 전립선특이항원 최저치까지 도달하는 시간은 통계학적으로 의미 있는 차이가 없었다.

그러나 다변량분석에서는 Gleason 점수 [95% confidence interval (CI) 1.051-5.503, odds ratio 2.405], 전립선특이항원최저치 (95% CI 1.041-4.211, odds ratio 2.125)와 치료 후 6개월 전립선특이항원치 (95% CI 3.030-34.614, odds ratio 10.241)가 전립선암에서 병용호르몬차단요법 후 호르몬비의존성 전립선암으로 진행을 예측할 수 있는 의미 있는 인자로 분석되었다 (Table 4).

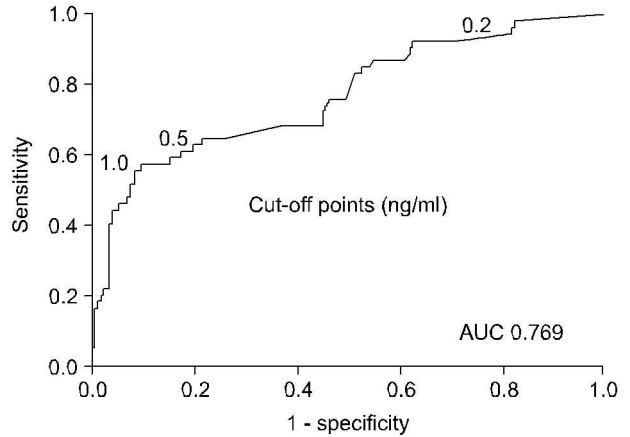


Fig. 2. Receiver operating characteristics curve analysis of the nadir prostate-specific antigen (PSA) to predict progression to androgen independent prostate cancer. AUC: area under curve.

고 찰

전립선암에서 남성호르몬차단요법은 전이성전립선암이나 방사선치료 또는 수술치료에 실패한 환자에서 주로 사용되며 비록 완치는 아니지만 임상적, 생화학적 반응을 기대하게 된다. 또한 국소전립선암에서 남성호르몬차단요법은 추천되는 일차치료는 아니지만 여러 원인으로 인하여 많은 환자에서 시행되고 있다. Kawakami 등⁵은 국소전립선암에서 일차치료로 남성호르몬차단요법을 시행 받은 환자가 14.1%였고 이는 고위험군의 환자가 많았으며 고령이고 저소득층이 많았다고 보고하였다. 본 연구에서는 전립선암으로 병용호르몬차단요법을 일차치료로 시행 받은 환자의 51.9%가 국소전립선암 (T1, 2)이었다. 국내에서 최근 근치적전립선절제술의 수가 급격히 늘고 있지만 여명이 10년이 남지 않는 고령의 환자에서 방사선치료 외에 냉동요법, 열치료 등이 활발하게 시행되지 않기 때문에 아직까지 병용 호르몬차단요법이 국소전립선암에서 많은 환자에서 시행되고 있다.

전이성전립선암에서 남성호르몬차단요법 후 진행을 예측할 수 있는 인자는 보고자에 따라 매우 다양하며, 국소전립선암에서 남성호르몬차단요법 후 진행을 예측할 수 있는 인자에 대한 연구는 드물다. 전이성전립선암에서 남성호르몬차단요법 후 진행을 예측할 수 있는 인자들은 논란이 있긴 하지만 나이, Gleason 점수, 골통, 혈중 헤모글로빈치, 전립선특이항원최저치, 전립선특이항원최저치까지의 기간, 치료 후 3개월, 6개월 전립선특이항원치 등이 있다. 본 연구에서는 모든 병기의 전립선암에서 병용호르몬요법 후 호르몬비의존성전립선암으로 진행을 예측할 수 있는 인자는

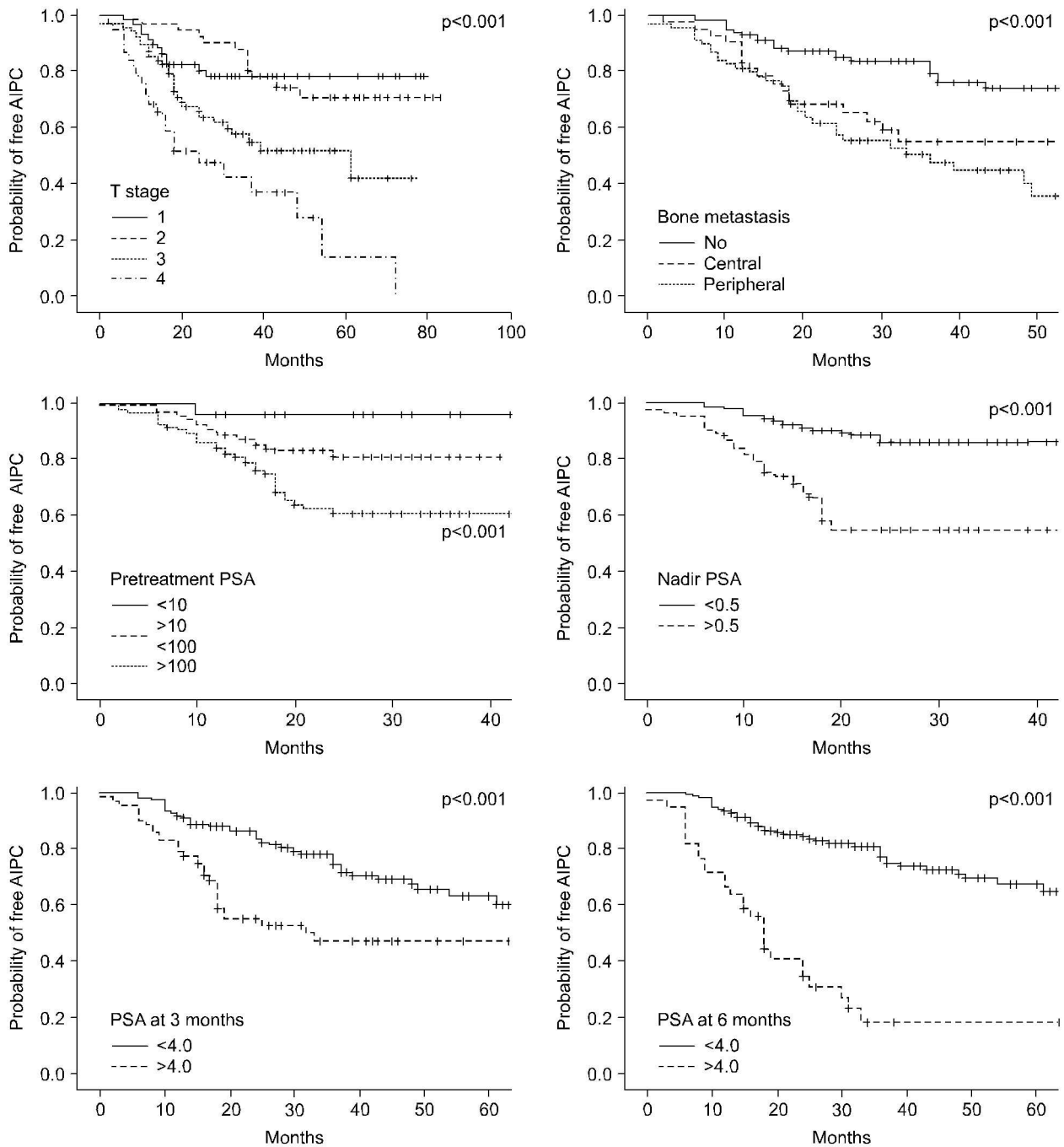


Fig. 3. Time to progression to androgen independent prostate cancer according to the T stage, the extent of bone metastasis, the pretreatment prostate-specific antigen (PSA), the nadir PSA, the PSA level at 3 months and the PSA level at 6 months.

Gleason 점수, 전립선특이항원최저치, 치료 후 6개월 전립선특이항원치였다.

전립선특이항원치는 전립선암의 진단과 치료 및 예후를 예측하는 데 중요한 역할을 하고 있다. 치료 전 전립선특이항원치가 예후에 미치는 영향에 대해서는 보고자에 따라 결과가 다르다. 치료 전 전립선특이항원치가 남성호르몬차

단요법에 대한 반응을 예측할 수 있다는 보고⁶도 있으며 EORTC 30853에서는 치료 전 전립선특이항원치가 300ng/ml 미만 시 유의하게 생존기간이 연장됨을 보고하였으나⁷ 대부분의 연구에서 전립선암의 진행을 예측할 수 없다⁸⁻¹¹고 하여 치료 전 전립선특이항원치는 치료의 반응을 예견하기 보다는 진단 시 질병의 범위만을 대변하는 지표라고 할 수

Table 4. Binary logistic regression analysis of the predictive variables of androgen independent prostate cancer

Variables	Odd ratio	95% CI for Exp (B)	p-value
Pretreatment PSA (ng/ml)			
≤ 10	1.000		
> 10, ≤ 100	0.460	0.127-1.665	0.237
> 100	0.361	0.089-1.467	0.154
Gleason score			
≤ 7	1.000		
> 7	2.405	1.051-5.503	0.038
T stage			
1	1.000		
2	0.500	0.158-1.579	0.238
3	1.637	0.551-4.864	0.375
4	2.351	0.667-8.285	0.183
LN metastasis			
No	1.000		
Metastasis	1.157	0.489-2.734	0.740
Bone metastasis			
No	1.000		
Central	1.803	0.704-4.620	0.220
Peripheral	2.043	0.822-5.073	0.124
Lung metastasis			
No	1.000		
Metastasis	0.371	0.042-3.308	0.374
Nadir PSA (ng/ml)			
≤ 0.5	1.000		
> 0.5	2.125	1.045-4.211	0.041
PSA at 3 months (ng/ml)			
≤ 4.0	1.000		
> 4.0	0.537	0.195-1.477	0.229
PSA at 6 months (ng/ml)			
≤ 4.0	1.000		
> 4.0	10.241	3.030-34.614	<0.001

PSA: prostate-specific antigen, CI: confidence interval

있다. Morote 등¹²은 치료 전 전립선특이항원치가 높을수록 24개월 이내에 생화학적 재발을 하는 환자가 많았으나 다변량분석에서는 진행 예측인자로 유의하지 않았다고 하였다. 본 연구에서도 치료 전 혈중 전립선특이항원치가 100ng/ml을 초과하는 환자에서 호르몬비의존성전립선암으로 진행되는 경우가 많았으나 다변량분석에서는 예측인자가 아니었다.

전립선특이항원최저치가 남성호르몬요법에 대한 반응과 예후와 관계가 있다는 많은 보고들이 있다. EORTC 30853에서는 남성호르몬차단요법 후 전립선특이항원최저치가 10ng/ml를 기준으로 했을 때 10ng/ml 미만인 군에서 생존기

간이 증가하였다.¹³ Miller 등¹⁴은 남성호르몬차단요법 후 반응의 가장 유용한 지표로 양호한 전신수행상태, 적은 골전이 수, 4ng/ml 이하의 전립선특이항원 최저치 등이라 하였고 그 중 4ng/ml 이하의 전립선특이항원최저치가 가장 중요한 인자라고 하였다. Daver 등¹⁵은 전립선특이항원최저치가 4ng/ml 이하일 경우 생존율이 증가한다고 하였으며 Lee 등¹⁶도 4ng/ml 이하의 전립선특이항원최저치가 유일한 예후인자라고 보고하였다. Benaïm 등⁹은 진행된 전립선암 153명의 자료를 분석한 결과 전립선특이항원최저치가 0.2ng/ml 이하인 경우 많은 환자에서 남성호르몬차단요법에 24개월 이상 반응이 유지되며 odd ratio가 15배였다고 하여 전립선특이항원최저치가 호르몬비의존성전립선암으로 진행을 예측하는 가장 중요한 예후인자라고 하였으며 무진행생존율과도 관계가 있다고 하였다. Morote 등¹²의 연구에서도 전립선특이항원최저치가 0.2ng/ml 이하인 군에서 24개월 이내에 호르몬비의존성전립선암으로의 진행이 적었다. Kwak 등¹⁰은 전립선특이항원최저치가 호르몬불응성전립선암으로 진행을 예측하는 가장 중요한 인자이며 생존에 영향을 미치는 독립적 인자라고 하였다. 특히 ROC 곡선을 이용하여 전립선특이항원최저치가 호르몬불응성전립선암으로 진행을 예측할 수 있는 절단치는 1.1ng/ml였다. 본 연구에서도 호르몬비의존성전립선암으로 진행을 예측할 수 있는 전립선특이항원최저치가 area under curve 0.769를 지니는 0.5ng/ml로 분석되었고, 이 값은 호르몬비의존성전립선암으로 진행을 예측할 수 있는 독립적인 인자였으며 odd ratio는 2.125였다.

전립선특이항원최저치 이외에도 치료 후 3개월, 6개월의 전립선특이항원치도 치료의 반응과 예후를 판단하는 주요 지표이다. Oosterlinck 등¹⁷은 전이성전립선암 환자에서 남성호르몬차단요법 3개월 및 6개월 후 전립선특이항원치가 4.0ng/ml 이하인 경우가 좋은 예후를 보였다고 하였으며 Kwak 등¹⁰과 Kim 등⁸은 남성호르몬차단요법 시행 6개월 후 전립선특이항원치가 4.0ng/ml 이하인 군이 4.0ng/ml 초과인 군에 비해 생존율이 의미 있게 높게 나타나 예후인자로 유용하다고 하였다.

본 연구에서도 치료 후 6개월에 전립선특이항원치가 4.0ng/ml 이하인 군에서 호르몬비의존성전립선암으로 진행이 적었고, 다변량분석에서 치료 후 6개월 전립선특이항원치 4.0ng/ml 이상이 호르몬비의존성전립선암으로 진행을 예측할 수 있는 독립적 인자였으며 odd ratio가 10.241로 가장 높았다. Morote 등¹²은 전립선특이항원최저치에 도달하는 기간이 12개월 이상인 경우 24개월 이후에 호르몬비의존성전립선암으로 진행이 많아 전립선특이항원최저치에 도달하는 기간이 길수록 남성호르몬차단요법에 반응하는 기간이 길다고 하였으나, Cooper 등¹³은 전립선특이항원최

저치에 도달하는 기간이 짧을수록 남성호르몬차단요법에 오랜 기간 반응을 한다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 전립선특이항원최저치에 도달하는 기간과 호르몬비의존성전립선암으로 진행과 연관성은 없었다.

Gleason 점수는 보고자에 따라 전립선암의 중요한 예후 인자라고 보고되기도 하나 이미 암이 진행된 전이성 전립선암에서는 진단 시 Gleason 점수가 높기 때문에 예후인자로 가치가 제한적이라고 알려져 있다. Benaim 등¹⁸은 Gleason 점수가 높을수록 호르몬비의존성전립선암으로 진행이 의미 있게 많았고 사망자 수도 많아 가장 중요한 독립적 인자라고 보고하였다. Janoff 등¹⁹은 국소전립선암과 국소진행전립선암에서 남성호르몬차단요법 후 전립선특이항원치의 진행에 영향을 미치는 인자가 Gleason 점수 6 이상, 70세 미만이라고 하였다. 그러나 Kwak 등¹⁰과 Kim 등⁸은 Gleason 점수는 예후인자로 가치가 없다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 국내 다른 연구의 결과와 달리 Gleason 점수가 진행을 예측할 수 있는 독립된 예후인자였고 이는 기존의 국내 연구가 전이성전립선암만을 대상으로 한 것과 달리 본 연구에서는 모든 병기의 암이 포함되어 Janoff 등¹⁹과 같은 결과가 나온 것으로 생각한다.

일반적으로 국소전립선암에서 남성호르몬차단요법을 시행할 경우 전이성전립선암에서 시행할 때보다 반응기간이 길다고 생각되지만 그에 대한 연구는 많지 않다. 본 연구의 단변량분석에서 T병기가 높을수록 호르몬비의존성전립선암으로 진행이 많았으며 Kaplan-Meier 방법에서도 T병기가 낮은 환자에서 호르몬비의존성전립선암으로 진행되는 시간이 길었다. N병기도 마찬가지로 림프절 전이가 있을 수록, 림프절 전이가 다수일 때 호르몬비의존성전립선암으로 진행이 많았다. Morote 등²⁰의 결과와 마찬가지로 중심골(척추, 골반골, 두개골 전이) 전이가 있는 환자보다 사지골 전이가 있는 환자에서 호르몬비의존성전립선암으로 진행이 많았다. 그러나 T병기, N병기, 골전이의 정도는 다변량분석에서 유의성을 보이지 않아 예후인자로서의 가치는 없었다.

본 연구는 국내 8개 기관이 참여하여 일차치료로 병용호르몬차단요법을 시행한 모든 병기의 환자를 대상으로 한 연구이다. 연구에 모든 병기가 포함되었다는 것이 이 연구의 장점이지만 전립선암은 그 자연사가 매우 다양하다는 점이 본 연구의 첫 번째 한계점이다. 두 번째 한계점은 8개 기관이 참여한 다기관 연구이고 또한 후향적 연구이기 때문에 전립선특이항원의 측정방법과 병리학자에 따른 Gleason 점수 등이 다를 가능성이 있고 각 기관에서 기본적인 추적관찰방법을 사용하였지만 약간씩 추적관찰의 시기가 다를 수 있다는 점이다. 국내에서는 아직까지도 전립선암

의 일차치료로 병용호르몬차단요법, 특히 병용호르몬차단요법이 병기와 상관없이 많이 사용되고 있다. 대부분의 경우 남성호르몬차단요법에 임상적, 생화학적 반응을 하지만 결국에는 호르몬불응성전립선암으로 진행하게 된다. 이러한 호르몬불응성전립선암으로 진행을 예측할 수 있으면 향후 치료방침을 수립하는 데 많은 도움이 된다. 향후 전향적인 다기관연구를 통하여 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결 론

전립선암에서 일차치료로 병용호르몬차단요법 후 호르몬비의존성전립선암으로 진행을 예측할 수 있는 인자는 Gleason 점수, 전립선특이항원최저치, 그리고 치료 후 6개월 전립선특이항원치였다. 그 중 특히 치료 후 6개월 전립선특이항원치가 가장 강력한 예후인자여서 치료 후 6개월 전립선특이항원치가 4.0ng/ml 초과인 환자에서 호르몬비의존성전립선암으로 진행이 빠르고 잘 되므로 주의 깊게 관찰해야 한다.

REFERENCES

1. Ministry of Health and Welfare Republic of Korea. 2002 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry. 2002; 11-4
2. Korea National Statistical Office. Annual report on the cause of death statistics (based on vital registration)
3. 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
4. Denis LJ, Keuppens F, Smith PH, Whelan P, deMoura JL, Newling D, et al. Maximal androgen blockade: final analysis of EORTC phase III trial 30853. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Cooperative Group and the EORTC Data Center. *Eur Urol* 1998;33:144-51
5. Kawakami J, Cowan JE, Elkin EP, Latini DM, DuChane J, Carroll PR, et al. 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
6. Dijkman GA, Janknegt RA, De Reijke TM, Debruyne FM. Long-term efficacy and safety of nilutamide plus castration in advanced prostate cancer, and the significance of early prostate specific antigen normalization. *J Urol* 1997;158:160-3
7. Denis LJ, Carmelro de Moura JL, Bono A, Sylvester R, Whelan P, Newling D, et al. Goserelin acetate and flutamide versus bilateral orchiectomy: phase III EORTC trial (30853).

- EORTC GU Group and EORTC Data Center. *Urology* 1993; 42:119-29
8. Kim KH, Seo YJ, Lee KS. The factors affecting prognosis in patients with metastatic prostate cancer after hormonal therapy. *Korean J Urol* 2004;45:24-8
 9. Benaim EA, Pace CM, Lam PM, Roehrborn CG. Nadir prostate-specific antigen as a predictor of progression to androgen-independent prostate cancer. *Urology* 2002;59:73-8
 10. Kwak C, Jeong SJ, Park MS, Lee E, Lee SE. Prognostic significance of the nadir prostate specific antigen level after hormonal therapy for prostate cancer. *J Urol* 2002;168:995-1000
 11. Park BJ, Lee YG, Ahn HK. Prognostic significance of prostate-specific antigen level two months after maximal androgen blockade in metastatic prostate cancer. *Korean J Urol* 2003;44: 855-60
 12. Morote J, Trilla E, Esquena S, Abascal JM, Reventos J. Nadir prostate-specific antigen best predicts the progression to androgen-independent prostate cancer. *Int J Cancer* 2004;108:877-81
 13. Cooper EH, Armitage TG, Robinson MR, Newling DW, Richards BR, Smith PH, et al. Prostate specific antigen and the prediction of prognosis in metastatic prostatic cancer. *Cancer* 1990;66(5 Suppl):1025-8
 14. Miller JJ, Ahmann FR, Drach GW, Emerson SS, Botaccini MR. The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol* 1992;147:956-61
 15. Daver A, Soret JY, Coblenz Y, Allain YM, Cellier P, Chauveau P. The usefulness of prostate-specific antigen and prostatic acid phosphatase in clinical practice. *Am J Clin Oncol* 1988;11(Suppl 2):S53-60
 16. Lee SY, Kim YS, Hong SJ. Clinical response of combined androgen blockade in metastatic prostate cancers. *Korean J Urol* 2000;41:361-6
 17. Oosterlinck W, Mattelaer J, Casselman J, Van Velthoven R, Derde MP, Kaufman L. PSA evolution: a prognostic factor during treatment of advanced prostatic carcinoma with total androgen blockade. Data from a Belgian multicentric study of 546 patients. *Acta Urol Belg* 1997;65:63-71
 18. Benaim EA, Pace CM, Roehrborn CG. Gleason score predicts androgen independent progression after androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2002;42:12-7
 19. 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
 20. Morote J, Esquena S, Abascal JL, Trilla E, Cecchini L, Raventos CX, et al. Usefulness of prostate-specific antigen nadir as predictor of androgen-independent progression of metastatic prostate cancer. *Int J Biol Markers* 2005;20:209-16