

전립선암의 치료에서 간헐적 안드로겐차단요법의 초기경험

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실 및 의과학 연구소

이병태 · 박철희 · 김천일

Early Experience of Intermittent Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer

Byung Tae Lee, M.D., Choal Hee Park, M.D. and Chun Il Kim, M.D.

Department of Urology,

*Keimyung University School of Medicine and Institute for Medical Science,
Taegu, Korea*

= Abstract =

The increasing interest in exploring the use of intermittent androgen deprivation in prostate cancer has prompted a retrospective review of patients who elected to stop treatment.

Observations were made on 10 patients. Treatment was initiated with goserelin acetate with flutamide or goserelin acetate alone and continued until a serum PSA nadir was observed. medication was then withheld until the serum PSA increased to a median value between 10 and 20 ng /ml.

The first two treatment cycles lasted 12.5 and 14 months, with mean time off therapy of 5.1 and 7 months and an overall mean percentage time off therapy of 41% and 50%, respectively. The mean time to achieve a nadir level of serum PSA was 5.7 months in cycle 1 and 4.3 months in cycle 2. The off treatment in both cycles was associated with an improvement in sense of well-being and the recovery of libido.

Prostate cancer is amenable to control by intermittent androgen suppression. This approach affords an improved quality of life when the patient is off therapy. It also results in reduced toxicity and cost of treatment. Whether tumor progression is affected in beneficial or adverse way remains to be studied in a randomized, prospective study.

Key Words: Prostate cancer, Intermittent androgen suppression

서 론

1941년 Huggins & Hodges (1941)이 전

립선암세포의 증식에 남성호르몬이 중요한 역할을 담당함을 증명한 이후 지금까지 진행된 전립선암은 일차적으로 남성호르몬차단 내분비요법에 의해 치료하는 것이 원칙으로

되어왔다. 이로서 70~80%의 환자들에서 종양의 경감 내지 증상의 호전이 나타난다. 그러나 이러한 반응은 평균 24개월 내지 36개월 정도 유지될 뿐 결국에는 내분비요법에 저항하는 (hormone refractory) 암세포를론의 증식에 따라 실패하게 되고 반수의 환자에서 평균 6개월 내에 사망하게 된다. 이러한 이유는 완전안드로겐차단요법에도 불구하고 악성종양세포중 일부가 생존하게 되고 더욱이 이들중 일부는 안드로제이 없는 환경에서도 증식을 하게 되기 때문이다. 이것은 안드로제의 존성 세포가 안드로제비의 존성 세포로 전환하기 때문이다 (Tunn, 1996).

간헐적 안드로겐차단요법은 전립선암의 안드로제비의 존성 상태로 진행되는 것을 피하거나 늦추기 위한 목적으로 시도되고 있고 안드로제이 없는 상태에서도 생존할 수 있는 악성세포를 안드로제 대체로 정상적인 분화 과정으로 끌어들일 수 있다면 세포능동사 (apoptosis)로 유도될 수 있는 능력을 회복할 수 있으며, 따라서 반복되는 안드로제의 차단에 대해 반응을 하는 단계로 끌어올 수 있다는 가설에 근거를 두고 있다 (Bruchovsky *et al*, 1990; Akakura *et al*, 1993; Gleave *et al*, 1994).

이에 저자들은 최근 전립선암으로 진단된 후 간헐적 안드로겐차단요법을 시행하여 치료후 전립선특이항원의 변화, 주관적인 안녕감의 변화등을 조사 분석하여 보았다.

연구대상 및 방법

1995년부터 1997년까지 본원에서 전립선암으로 진단된 환자중 10례를 대상으로 간헐적 안드로겐차단요법을 시행하였다. 진단 당시의 평균연령은 76.8세 (66~85세), 치료 당시의 임상병기는 C 4례, D1 1례, D2 5례이었다. 추적관찰기간은 평균 21.5개월 (10~43개월)이었다. 내분비요법은 3례에서 goserelin acet-

ate (Zoladex) 단독요법을 시행하였고, 7례에서는 goserelin acetate (Zoladex)와 flutamide를 병합한 완전호르몬차단요법을 시행하였다. 치료 시작전 평균 전립선특이항원 (PSA)치는 230.4 ng /ml (39~1009 ng /ml)이었다 (Table 1).

대상환자들에서 치료시작 후 1개월 또는 2개월에 한 번씩 혈중 전립선특이항원치의 변화를 관찰하였고 성욕의 변화, 전반적인 안녕감의 변화도 함께 관찰하였다. 간헐적 안드로겐차단요법의 주기 (cycle)는 치료기간 (on-treatment period)과 치료중단기간 (off-treatment period)을 더하여 한 주기로 하였다. 내분비요법은 혈중 전립선특이항원치가 최저점에 도달할 때까지 계속하였고 최저점에 도달한 이후 치료를 중단하였다. 치료중단기간은 1개월 또는 2개월 간격으로 혈중 전립선특이항원치의 변화를 관찰하여 치료전 전립선특이항원치가 10~100 ng /ml였던 경우는 혈중 전립선특이항원치가 10~20 ng /ml로 증가했을 경우, 치료전 전립선특이항원치가 100 ng /ml 이상이었던 경우는 혈중 전립선특이항원치가 20~40 ng /ml로 증가했을 경우 다시 내분비요법을 시작하였다 (Higano *et al*, 1996).

결 과

총 10례중 2례는 현재 첫번째 주기의 치료중단기 (off-treatment period)에 있고, 4례는 두번째 주기의 치료기간중 (on-treatment period)에, 1례는 두번째 주기의 치료중단기에 있으며 3례는 세번째 주기에 있다 (Table 1). 첫번째 주기의 평균기간은 12.5개월 (7~18개월)이었고 이중 치료기간은 평균 7.4개월 (4~14개월), 치료중단기간은 평균 5.1개월 (3~8개월)로 첫번째 주기중 치료기간은 59% 치료중단기간은 41%를 차지하였다. 치료 시작시의 전립선특이항원치는 평균 230.4

ng/ml (39~1009)이었고, 첫번째 주기에서 치료시작 후 전립선특이항원치의 최저치는 평균 2.9 ng/ml (0.0~18.7)이었고 최저점까지의 기간은 평균 5.7개월 (2~14개월)이었다. 두번째 주기의 평균기간은 11.7개월 (9~14개월)이었고 이중 치료기간은 평균 4.7개월 (3~7개월)로 두번째 주기의 40%를 차지하였고, 치료중단 기간은 7개월 (6~8개월)로 두

번째 주기의 60%를 차지하였다. 두번째 주기의 치료시작시 혈중 전립선특이항원치는 평균 33.6 ng/ml (15~90)이었고, 혈중 전립선특이항원치의 최저점까지의 기간은 평균 4.3개월 (3~6개월)이었으며 치료중단 시작시의 전립선특이항원치는 평균 3.0 ng/ml (0.1~11.6)이었다 (Table 2, Figure 1).

Table 1. Clinical data of 10 patients

Patient	Age at diagnosis (yr)	Clinical stage	Gleason score	Type of therapy	PSA at study entry(ng/ml)	1st cycle		2nd cycle		3rd cycle	
						on	off	on	off	on	off
1	82	C	7	Z*+F**	66	7	10				
2	85	C	8	Z+F	154	6	4				
3	66	D2	7	Z	152	8	4	6			
4	72	D2	8	Z+F	99	6	5	15			
5	79	D2	7	Z	340	14	4	2			
6	82	D2	8	Z+F	1009	4	3	2			
7	82	C	6	Z+F	310	14	4	7	7	7	2
8	73	D2	8	Z+F	57	4	6	4	6		
9	71	D1	8	Z	78	5	8	3	6	4	2
10	76	C	5	Z	39	4	7	4	8	3	

Z*: zoladex, F**: flutamide

on = on-treatment period

off = off-treatment period

Table 2. Cycling results

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3
Mean time of treatment cycle (mo)	12.5(7-18)	11.7(9-14)	
On-treatment period			
Completed treatment	n=10	n=4	n=2
Mean starting PSA (ng/ml)	230.4(39-1009)	41.2(15-90)	
Mean PSA nadir (ng/ml)	2.9(0.0-18.7)	3.0(0.1-11.6)	
Mean time to nadir (mo)	5.7(2-14)	4.3(3-6)	
Mean time on treatment (mo)	7.4(4-14)	4.7(3-7)	
Mean % of cycle on treatment	59	40	
No. of pts still on treatment	n=0	n=4	n=1
Off-treatment period			
Completed treatment	n=8	n=3	n=0
Mean time off treatment (mo)	5.1(3-18)	7(6-8)	
Mean % of cycle off treatment	41	60	
Mean starting PSA (ng/ml)	2.9(0.0-18.7)	4.3(0.7-11.6)	
Patients still off treatment	n=2	n=1	n=2

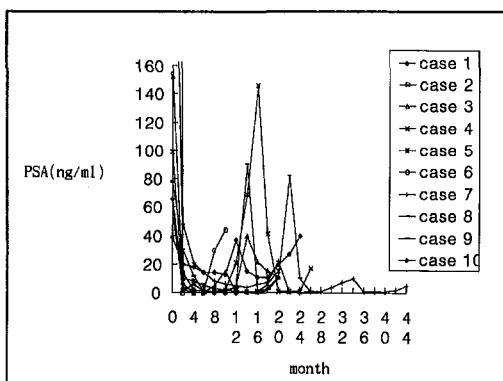


Figure 1. Change of PSA after treatment

Table 3. Effect of androgen suppression and withdrawal

	Affected	Unknown	Improved at off treatment
Hot flash	6	4	6 / 6
Decreased libido	5	5	3 / 5
Decreased sense of well-being	7	3	7 / 7

고 찰

전립선암 치료에서의 간헐적 안드로겐차단요법의 개념의 도입은 LHRH agonist 같은 가역성약물 (reversible agent)이 소개되고 전립선암의 진행과 완화 (remission)를 측정 할 수 있는 종양인자인 전립선특이항원이 사용되게 되면서부터이며, 간헐적 안드로겐차단요법은 전립선암의 안드로겐비의존성 상태로 진행되는 것을 피하거나 늦추기 위해, 그리고 치료비용의 절감, 생활의 질적 향상을 목적으로 시도되고 있다.

전립선특이항원이 사용되기 전에는 진행성 전립선암의 치료에서 간헐적 안드로겐차단요법이 사용된 경우는 매우 적었다. Vahlensiek *et al* (1980, 1985)이 1980년과 1985년에 전립선암에서 estramustine phosphate를 간헐적으로 사용하였으나 효과를 얻지 못하였다고 보고하였고, Klotz *et al* (1986)은 전립선암환자 19명에서 diethylstilbestrol을 간

치료기간중에 조홍 (hot flash)을 호소한 환자는 6례였고 이들 6례는 모두 치료중단기간에 조홍의 호전을 보였다. 성욕의 감소는 치료기간중에 5례에서 있었고 이중 3례는 치료중단기간중에 성욕의 호전을 보였다. 그리고 7례에서 치료기간중에 주관적인 안녕감의 감소를 호소하였고 이들 모두는 치료중단기간중에 호전되었다 (Table 3).

혈적으로 사용하여 치료시작 후 30개월 이후에 재발되기 전까지 치료중단기간에 평균 8 개월 동안 생활의 질의 향상을 보였다고 보고하였다.

전립선암의 진행과 완화의 측정인자로 전립선특이항원이 사용된 이후 Goldenberg *et al* (1995)은 간헐적 안드로겐차단요법을 47명의 환자에서 시행하였다. 대상환자의 임상병기는 D2 14명, D1 10명, C 19명, B2 2명, A2 2명이었고 치료방법은 전립선특이항원이 정상 범주로 떨어질 때까지 최소한 6개월간의 완전안드로겐차단요법을 시행 후 중단하였고 이후 전립선특이항원이 10 ng/ml 으로 다시 증가할 때까지 기다린 후 재치료를 시작하였다. 두 치료주기의 기간은 각각 73주와 75주였고, 이중 치료중단기간은 각각 30주와 33주로 각 주기의 41%와 45%를 차지하였다. 혈청 테스토스테론치는 치료중단 약 8주후에 정상으로 회복되었으며, 모든 주기에 서 치료중단기간에 환자의 안녕감과 치료 시작전 수준의 성욕과 발기기능을 회복하였다.

그리고 임상병기 D2환자 14례중 7례는 안드로젠피의존성으로 이해이 되었으며 이해이 될 때까지의 평균기간은 128주로 완전 안드로젠피요법을 시행한 경우와 거의 유사하였다고 보고하였다. 그리고 7례가 사망하였으며 평균생존기간은 210주였다고 보고하여 간헐적 안드로젠피요법이 전립선암 치료의 한 방법으로 사용가능하며 생활의 질적 향상과 안드로젠피으로 인한 부작용을 줄일 수 있고 치료비용의 절감할 수 있을 뿐만 아니라 전립선암의 진행도 늦출 수 있다고 보고하였다. Higano *et al* (1996)은 간헐적 안드로젠피요법을 22명의 환자에서 시행하였고 치료방법은 전립선특이항원이 정상 범주로 떨어질 때까지 9개월에서 12개월간 완전안드로젠피요법을 시행후 중단하였고 이후 치료전 전립선특이항원치가 10 ng/ml 이하였던 경우는 혈중 전립선특이항원치가 4 ng/ml 이하로 증가했을 경우, 치료전 전립선특이항원치가 10~100 ng/ml였던 경우는 혈중 전립선특이항원치가 10~20 ng/ml로 증가했을 경우, 치료전 전립선특이항원치가 100 ng/ml 이상이었던 경우는 혈중 전립선특이항원치가 20~40 ng/ml로 증가했을 경우 다시 내분비요법을 시작하였다. 두 주기에서의 치료중단기간은 각각 6개월과 10개월이었고 두 주기에서 각각 38%와 51%를 차지하였다. 그리고 모든 주기에서 치료중단기간에 안드로젠피으로 인한 증상들이 호전되었다고 보고하여 간헐적 안드로젠피요법이 전립선암의 치료에서 안드로젠피요법의 한 방법으로 사용가능함을 보고하였다. 저자들의 경우는 첫 번째 주기의 평균기간은 12.5개월, 이중 치료기간은 평균 7.4개월, 치료중단기간은 평균 5.1개월이었고 두 번째 주기의 평균기간은 11.7개월, 이중 치료기간은 평균 4.7개월, 치료중단기간은 7개월로 각각의 기간이 보고된 기간들보다 짧았으나 각 주기에서의 치료중단기간의 비는 각각 41%와 60%로 보고된 예들

과 비슷하였다. 그리고 대부분의 환자들에서 치료기간에 비해 치료중단기간에 생활의 질의 향상을 보이고 있었다.

간헐적 안드로젠피요법은 동물실험에서 안드로젠피의존성으로 진행되는 것을 늦추기는 하나 막지는 못하는 것으로 나타나고 있으며 (Bruchovsky *et al*, 1990; Akakura *et al*, 1993) 비록 Klotz *et al* (1986)은 생존율에서 좋은 결과를 보고하기는 하였지만, 아직 까지 간헐적 안드로젠피요법이 전립선암의 생존율에 있어서 이득이 될지 부정적인 효과를 보일지는 알려져 있지 않다. Goldenberg *et al* (1995)은 간헐적 안드로젠피요법에 의한 환자의 치료가 임상병기 D2 환자 14례중 7례는 안드로젠피의존성으로 이해이 되었으나 이해이 될 때까지의 평균기간은 완전안드로젠피요법을 시행한 경우와 거의 유사하였다고 보고하였다. 저자들의 경우에서는 안드로젠피의존성으로 이해된 경우는 아직 없었고, 중례의 수가 적고 추적관찰기간도 짧아 생존율 면에서는 간헐적 안드로젠피요법의 효과를 알 수 없었다.

요 약

비록 중례의 수가 적고 추적기간이 짧아 전립선암에서의 간헐적 안드로젠피요법이 안드로젠피의존성 상태로 진행을 늦추는 면에서는 평가를 할 수 없었으나 치료기간중 안드로젠피의존성 상태로 진행된 경우가 없었고 대부분의 환자에서 치료기간에 비해 치료중단기간중에 안녕감을 느끼는 등 생활의 질적 향상을 보이고 치료비용을 절감할 수 있어 전립선암에서 내분비요법의 한 방법으로 사용이 가능하리라 생각된다. 향후 전립선암의 치료로서 간헐적 안드로젠피요법의 유용성 평가를 위해서 좀더 많은 환자와 추적기간이 필요 할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 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;71:2782-2790.
- Bruchovsky N, Rennie PS, Goldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D: Effects of androgen withdrawl on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2275-2282.
- Gleave ME, Bruchovsky N, Bowden M, Goldenberg SL, Sullivan LD: Intermittent androgen suppression prolongs time to androgen-independent progression in the LNCaP prostate tumor model. *J Urol* 1994;151:457A
- Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K: Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1995;45:839-845.
- Higano CS, Ellis W, Russel K, Lang PH: Intermittent androgen suppression with

- leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996;48:800-804.
- Huggins C, Hodges CV: Studies on prostate cancer I: Effect on castration, estrogen, and androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1:293-297.
- Klotz LH, Kerr HW, Morse MJ, Whitmore WF Jr: Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986;58:2546-2550.
- Tunn UW: Intermittent endocrine therapy of prostate cancer. *Eur Urol* 1996;30:22-25.
- Vahlensieck W, Wegner G: Continuous versus intermittent oral therapy with estramustine phosphate (Estracyst). *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1980;55:147-149.
- Vahlensieck W, Wegner G, Lehmann HD, Franzen G, Steffens L, Wahlby S: Comparison between continuous and intermittent administration of estracyst in the treatment of carcinoma of the prostate. *Urol Res* 1985;13:209-212.