

새롭게 진단된 전립선암 환자에서 골전이의 예측인자

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

정석진 · 김천일 · 김병훈

Predisposing Factors of Bone Metastases in Patients with Newly Diagnosed Prostate Cancer

Seok Jin Jung, M.D., Chun Il Kim, M.D., Byung Hoon Kim, M.D.

*Department of Urology, Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea*

Abstract

Purpose: In patients with prostate cancer, bone metastases cause considerable morbidity, including pain and pathologic fractures. The aim of this study was to assess the baseline clinical and pathologic characteristics of patients with newly diagnosed prostate cancer at biopsy and contemporary bone metastases detected by bone scan compared with a group of comparable patients with prostate cancer with negative bone scan findings. **Materials and Methods:** Clinical and pathological data were available for 222 consecutive patients who underwent bone scan among 529 patients diagnosed with prostate cancer between January 1999 and May 2009 at a single tertiary referral center. The clinical and pathologic features including age, serum prostate-specific antigen (PSA), prostate volume, Gleason score, clinical stage, percentage of positive cores at diagnosis, C-reactive protein (CRP), serum alkaline phosphatase (ALP) and body mass index (BMI) of those patients with positive bone scans (n=68) were evaluated and compared with those of negative bone scans (n=154). Patients were stratified into three risk groups, namely low (PSA<10 ng/ml, cT1, biopsy Gleason sum 6; n=4), high (PSA>20 ng/ml, cT3 or biopsy Gleason sum ≥8; n=119) and intermediate (all the remaining patients; n=99) risk of bone metastases. Prevalence of positive bone scans was assessed within each risk group. **Results:** Patients with bone metastases had a significantly greater mean PSA, ALP, Gleason score, clinical stage

교신저자: 김병훈, 700-712 대구광역시 중구 달성로 56, 계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실
Byung Hoon Kim, M.D., Department of Urology, Keimyung University School of Medicine
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel: +82-53-250-7605 E-mail: blackporori@dsmc.or.kr

($p < 0.001$), prostate volume ($P = 0.001$), CRP ($p = 0.015$), percentage of positive cores ($p = 0.030$) and age ($p = 0.044$). When patients were stratified according to baseline characteristics, a 0%, 8.1% and 50.5% positive bone scan rate was found in patients with low, intermediate and high risk prostate cancer, respectively ($p < 0.001$). **Conclusions:** The rate of bone metastases was high (30%) in contemporary patients with newly diagnosed prostate cancer. Presence of positive bone scan can be predicted based on PSA, ALP, Gleason score, clinical stage, prostate volume, BMI, percentage of positive cores, age and CRP. The Prevalence of bone metastases is relatively high in patients with intermediate risk prostate cancer though each PSA, clinical stage, Gleason score is not high. Therefore, a bone scan should be recommended in such cases.

Key Words : Bone metastases, Bone scan, Prostate cancer

서론

노년층 인구가 급속히 증가하고 있고, 전립선암의 선별검사법이 발달함에 따라 전립선암 환자가 증가하고 있다. 우리나라에서 전립선암 발생률은 매년 약 12% 정도의 급속한 증가를 보여, 전체 남성암의 4.2%를 차지하고 있다. 전립선암의 5년 생존율은 2001년부터 2005년 기준 76%로 다른 나라의 전립선암 5년 생존율에 비해 낮은 편이다 [1-4]. 전립선암이 진행하게 되면 65-80%까지 골전이와 동반되며 전립선암으로 사망하는 환자의 85-100%가 골전이를 갖고 있는 것으로 보고되어 있다 [2,5,6]. 또한 골전이 동반 시에 많은 합병증이 발생할 수 있으므로 신속히 골전이를 파악함으로써 적절한 치료를 하는 것이 중요하다.

1963년에 개발된 골주사(Radionuclide bone scintigraphy)는 암환자에서 골전이 여부를 평가하는 가장 민감한 방법이며, 새롭게 진단된 전립선암 환자에서 PSA가 10 ng/ml 또는 20 ng/ml 이상인 환자에서 주로 시행되었다 [7]. 하지만 PSA는 10 ng/ml 미만이지만 Gleason score나 clinical stage가 높은 환자에서도 골전이가 있는 것으로 나타나, PSA 단독으로 골주사의 시행여부를 결정한다면 골전이 환자가 간과될 수 있다. 따라서 골주사의 시행여부결정에 도움을 주고자 전립선암 진단 시 일반적으로 시행되는 임상지표들을 이용하여 골

전이 가능성을 예측하고, 전립선암의 예후와 관련 있는 임상 병기, Gleason score를 PSA와 조합해 위험군으로 분류하여 그에 따른 골전이 정도를 알아보았다.

대상 및 방법

1999년 1월부터 2009년 5월까지 경직장 초음파 유도하 전립선 생검으로 전립선암을 진단받았던 529례 중 골주사를 시행하였던 222례의 의무기록지를 후향분석하여 골전이가 있었던 군과 골전이가 없었던 군으로 구분하였다.

선별검사로써 PSA를 측정하고 직장수지검사를 시행하였으며 전립선암이 의심되는 경우 경직장 초음파 유도하 전립선생검을 시행하였고 병기설정을 위해 흉부X선촬영과 골주사를 시행하였다. 경직장 초음파 유도하 전립선생검과 골주사 시행의 시간차는 4주 이내였다.

전립선암의 조직학적 진단은 경직장 초음파(Acason sequoia512®)유도하에 18G needle이 장착된 조직검사기구를 사용하였다. 조직검사 방법으로는 12부위 확장 생검법을 시행하였고 [8] 만약 초음파검사에서 저음영의 병소가 발견되면 먼저 이 부위에 대한 추가적인 조직검사를 시행하였다.

조직검사 결과는 전립선암의 존재 유무와 함께

조직분화도를 나타내는 Gleason 점수, 그리고 전립선생검 양성비율(전체 조직검체 중에서 전립선암이 포함된 조직검체의 비율)을 2명의 해부병리와 전문의가 판독하였다. 골주사 검사는 2명의 핵의학 과 전문의가 양성, 음성, 미확정으로 판독하였고 미확정의 경우 본 연구에서 제외하였다.

전립선암 진단 당시 골주사를 시행하여 골전이 가 확인된 환자군의 PSA, Gleason 점수, 전립선생검 양성비율, 임상 병기를 파악하였고 이를 전립선암 진단 당시 골전이가 없었던 환자군들과 비교하였다. 그리고 Briganti 등의 전립선암 위험군 분류에 따라 PSA가 10 ng/mL 미만, 임상적 병기 T1 이하, Gleason 점수 6점 이하인 경우를 저위험군, PSA가 20 ng/mL 이상이고 임상적 병기가 T3 이상이거나 Gleason 점수가 8점 이상인 경우를 고위험군, 그 외는 중위험군으로 분류하여 위험군에 따른 골전이 정도를 비교하였다[9].

PSA, 전립선생검 양성비율은 Student t-test로 비교하였으며 Gleason 점수와 임상적 병기에 따른 전이여부는 chi-square test를 사용해 비교하였고(SPSS version 12.0, SPSS Inc., Chicago,

IL, USA) p -value 0.05 미만을 통계적으로 유의하게 판단하였다.

결 과

전립선암 진단 당시 골주사를 시행했던 222례 중 골전이가 있었던 군은 68례, 골전이가 없었던 군은 154례였다. PSA치의 평균은 골전이 양성군에서 598.8 ng/ml, 골전이 음성군에서 86.7 ng/ml로 골전이가 있는 군에서 통계학적으로 유의하게 높았다($p < 0.001$) (Table 1.). PSA 20 ng/ml 미만인 환자들 중에서는 3명(PSA 7.4 ng/ml, 12.2 ng/ml, 16.7 ng/ml)에서 골전이가 확인되었다(1.3%). Gleason score 6점 이하, 7점, 8점 이상으로 구분하여 골전이 여부를 비교하였을 때 Gleason 점수가 높을수록 골전이 확률이 높았으며($p < 0.001$), 평균 전립선생검 양성비율도 골전이 양성군에서 79.7%, 골전이 음성군에서 53.8%로 골전이가 있는 군에서 의미있게 높았다($p = 0.030$). 또한 임상적 병기가 높을수록 골전이 확률이 증가

Table 1. Clinical and demographic features of patients

Characteristic	bone meta. (-)	bone meta. (+)	Total	P value
Patients (n)	154 (69.4%)	68 (30.6%)	222	
Mean initial PSA (ng/mL)	86.7 $\pm$ 224.5	598.8 $\pm$ 936.6	243.6	< 0.001
Mean biopsy positive core percentage (%)	53.8 $\pm$ 26.9	79.7 $\pm$ 29.3	59.7	0.030
Gleason score				
4 - 6	24 (89%)	3 (11%)	27	
7	49 (87%)	7 (13%)	56	
8 - 10	81 (58%)	58 (42%)	139	$p < 0.001$
Clinical stage				
cT1	15 (10%)	0 (0%)	15	
cT2	103 (77%)	31 (23%)	134	
cT3	36 (49%)	37 (51%)	73	$p < 0.001$

PSA : prostate specific antigen.

Table 2. Percentage of bone metastasis according to risk group

Risk group	Bone meta. (-)	Bone meta. (+)	Total	P value
Low risk	4 (100%)	0 (0%)	4	
Intermediate risk	91 (91.9%)	8 (8.1%)	99	
High risk	59 (49.5%)	60 (50.5%)	119	
total	154 (69.3%)	68 (30.7%)	222	p<0.000

High risk : PSA > 20 ng/ml, clinical stage $\geq$ T3 or Gleason score $\geq$ 8

Intermediate risk : all remaining patients

Low risk : PSA < 10 ng/ml, clinical stage $\leq$ T1, Gleason score $\leq$ 6.

하였다(p<0.001).

Briganti 등의 위험군 분류에 따른 저위험군은 4명(1.8%)이었고 모두 골전이 없이 중위험군은 99명(44.6%)이며, 그 중 8명(8%)에서 골전이가 있었다. 고위험군은 모두 119명(53.6%)로 그 중 60명(50.5%)에서 골전이가 관찰되어 위험군이 높을수록 골전이 확률도 높은 것으로 나타났다.(p<0.001) (Table 2.)

고 찰

전이된 전립선암은 국소성 전립선암에 비해 예후가 나빠져 그 치료 방법에 있어서도 매우 상이하다. 주로 전립선암은 뼈로 전이되는데, 현재까지는 골주사가 민감도가 높고 위음성률이 낮아 전립선암의 골전이 진단에 가장 좋은 방법으로 알려져 있다[10]. PSA는 전립선암 환자들의 병의 진행을 예측하는데 많이 이용되고 있으며, 골주사 결과와 PSA의 연관성에 대한 여러 연구가 보고되어 있다.

Abuzalof 등은[11] 23개의 연구를 분석한 결과 PSA가 10 ng/ml 미만인 환자에서 오직 2.3%만이 골전이가 있었으며, 이들의 대부분이 골증상을 갖고 있어 PSA에 상관없이 골주사를 시행해야 했으므로 PSA 10 ng/ml 미만인 환자에서는 반드시 골주사를 시행할 필요가 없다고 주장하였다. 또한 Chybowski 등은[12] PSA가 20 ng/ml 미만인 306명의 전립선암 환자들 중에서 오직 1명(PSA

18.2 ng/ml)만이 양성 골주사 결과를 나타냈다고 보고하면서(음성예측도 99.7%) PSA가 20 ng/ml 미만인 전립선암 환자들에서는 병기 결정을 위한 골주사가 필요 없을 것이라고 주장하였다. 반면 Andriole과 Catalona는[13] 새로이 진단된 전립선암 환자들 중 PSA가 각각 4.1 ng/ml, 8.9 ng/ml인 두명의 환자에서 조직학적으로 입증된 골전이가 있었다고 보고하였으며 Wolff 등은[14] PSA가 골전이를 완전하게 반영하지 못하므로 PSA에 관계없이 모든 전립선암 환자에서 골주사를 시행해야 한다고 주장하였다. 이 연구에서는 PSA 20 ng/ml 미만인 환자 70명 중 3명(PSA 7.4 ng/ml, 12.2 ng/ml, 16.7 ng/ml)에서 골전이가 양성으로 나타나 PSA가 낮은 환자에서도 골전이에 대한 확인이 필요함을 시사해 주고 있다.

PSA 이외에도 전립선암의 전이여부를 예측할 수 있는 다양한 임상지표들이 보고되어 있다. 먼저 전립선암을 조직학적으로 확진하는 방법으로 경직장 초음파유도하에 전립선의 sextant biopsy를 시행하는데[7] 조직검사 결과를 통해 종양의 유무 뿐만 아니라 조직분화도인 Gleason 점수, 전립선생검 양성비율을 이용할 수 있다. 또한 컴퓨터 단층촬영(CT)나 자기공명영상(MRI)을 통해 임상적 병기를 구할 수 있는데 Bruwer 등은 높은 Gleason 점수를 가지며 임상적 병기 T3-4 환자에서 PSA에 관계없이 골주사를 시행해야 한다고 주장하였으며[15], Lee 등은 PSA와 임상적 병기는 골전이에 각각 독립적으로 의미있는 예측인자라고

보고하였다[16].

이 연구에서는 진단 당시의 PSA, 전립선 생검 양성비율, 전립선크기, Gleason 점수, 임상적 병기에 대하여 골주사 결과와의 연관성을 알아보았는데 모든 인자들이 골주사 양성인 환자들에서 통계학적으로 높게 나타났다. PSA, 임상적 병기, Gleason 점수를 이용해 세 위험군으로 분류하였을 때도 골주사 양성률과 직접적인 연관성을 보였다. PSA, 임상적 병기, Gleason 점수를 통해 분류한 위험군 중 중위험군은 각각의 수치는 높지 않으나 8%에서 골전이가 있어 전립선암 진단 시 적극적으로 골주사를 시행해야 할 것으로 생각된다.

이 연구에 포함된 환자 수가 많지 않아 더 많은 예를 대상으로 연구가 진행되어야 할 것이다. 하지만 PSA를 포함한 여러 인자들이 골주사 결과를 예측하는데 유용하게 이용될 수 있고, 전립선암 환자들에서 골전이가 의심될 경우 적극적으로 골주사를 시행해야 할 것으로 판단된다.

결론

골주사 양성인 환자들에서 PSA, 전립선 생검 양성비율, Gleason 점수, 임상적 병기가 통계학적으로 높게 나타났다. PSA, 임상적 병기, Gleason 점수를 조합해 분류한 위험군에서도 고위험군으로 갈수록 골주사 양성률이 증가하였으며 중위험군의 경우, 각각의 수치는 높지 않으나 8%에서 골전이가 나타나 이에 대한 확인이 필요하다는 사실을 알 수 있었다. 위의 인자들과 위험군을 통해 전립선암 진단 시 골전이를 예측할 수 있을 것이며 골주사 시행여부를 결정하는데 도움이 될 수 있을 것으로 여겨진다.

참고문헌

1. Sites A. *SEER cancer statistics review 1975-2005*.
2. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in

- patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;**88**(12 Suppl):2989-94.
3. Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens V, Siesling S, Coebergh JW. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008;**44**(10):1345-89.
4. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz JM, De Angelis R, Capocaccia R, *et al*. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* 2008;**9**(8):730-56.
5. Rigaud J, Tiguert R, Le Normand L, Karam G, Glemain P, Buzelin JM, *et al*. Prognostic value of bone scan in patients with metastatic prostate cancer treated initially with androgen deprivation therapy. *J Urol* 2002;**168**(4 Pt 1):1423-6.
6. Groot MT, Boeken Kruger CG, Pelger RC, Uyl-de Groot CA. Costs of prostate cancer, metastatic to the bone, in the Netherlands. *Eur Urol* 2003;**43**(3):226-32.
7. McGregor B, Tulloch AG, Quinlan MF, Lovegrove F. The role of bone scanning in the assessment of prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1978;**50**(3):178-81.
8. Hodge KK, McNeal JE, Terris MK, Stamey TA. Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate. *J Urol* 1989;**142**(1):71-4; discussion 4-5.
9. Briganti A, Ferrari M, Salonia A, Gallina A, Suardi N, Chun FKH, *et al*. 799 assessing the risk of bone metastases in contemporary patients with newly diagnosed prostate cancer. *European Urology Supplements* 2009;**8**(4):320.
10. Wahner H, Brown M. Role of bone scanning In: Sim FH. *Diagnosis and Management of Metastatic Bone Disease A Multidisciplinary Approach* New York: Raven;1988,51-67.
11. Abuzallouf S, Dayes I, Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature. *J Urol* 2004;**171**(6 Pt 1):2122-7.
12. Chybowski FM, Keller JJ, Bergstralh EJ, Oesterling

- JE. Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 1991;**145**(2):313-8.
13. Andriole GL, Catalona WJ, Becich M. Re: Predicting radionuclide bone scan findings in patients with newly diagnosed, untreated prostate cancer: prostate specific antigen is superior to all other clinical parameters. *J Urol* 1992;**147**(2):474.
14. Wolff JM, Zimny M, Borchers H, Wildberger J, Buell U, Jakse G. Is prostate-specific antigen a reliable marker of bone metastasis in patients with newly diagnosed cancer of the prostate? *Eur Urol* 1998;**33**(4):376-81.
15. Bruwer G, Heyns CF, Allen FJ. Influence of local tumour stage and grade on reliability of serum prostate-specific antigen in predicting skeletal metastases in patients with adenocarcinoma of the prostate. *Eur Urol* 1999;**35**(3):223-7.
16. Lee N, Fawaaz R, Olsson CA, Benson MC, Petrylak DP, Schiff PB, *et al.* Which patients with newly diagnosed prostate cancer need a radionuclide bone scan? An analysis based on 631 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;**48**(5):1443-6.
-