

내분비요법저항성 전립선암에서의 Ketoconazole과 Prednisolone 복합요법의 경험

Ketoconazole with Prednisolone for the Treatment of Hormone Refractory Prostate Cancer

Byung Tae Lee, Chun Il Kim

From the Department of Urology, Keimyung University School of Medicine, Taegu, Korea

Purpose: Corticosteroids suppress the pituitary production of adrenocorticotropic hormone resulting in decreased adrenal steroid production, including adrenal androgens. Ketoconazole is an imidazole fungal agent that inhibit both testicular and adrenal androgenesis. Its primary mechanism of action is inhibition of a cytochrome P450 dependent step in the steroid synthesis pathway, although it has also been reported to have a direct cytotoxic effect *in vitro*. The effect of further adrenal androgen blockade with ketoconazole plus prednisolone was studied in 9 patients with prostatic cancer who previously progressed after standard hormone therapy.

Materials and Methods: We treated 9 patients who had hormone refractory metastatic prostate cancer(goserelin acetate, 3 cases; combined goserelin acetate and flutamide, 6 cases) with 200mg ketoconazole orally every 8 hours and 5mg prednisolone orally every 12 hours. Mean follow-up period was 6 months(1-15 months).

Results: Overall, of 8 evaluable patients 3 had greater than a 50% decrease, 2 had stable and 3 had increase in PSA. The median duration of response was 4 months. Pain was improved in 4 patients. Ketoconazole was generally well tolerated. Toxicity was mild. Nausea with vomiting, edema and hepatotoxicity occurred in 6, 4, 1 patients, respectively. Only 1 patient was withdrawn due to possible ketoconazole-related toxicity.

Conclusions: We concluded that ketoconazole with prednisolone may be a useful treatment modality for management of patients with hormone refractory prostatic cancer. (Korean J Urol 1998; 39: 1001~5)

Key Words: Ketoconazole, Prednisolone, Hormone refractory prostate cancer

대한비뇨기과학회지
제39권 제10호 1998년

계명대학교 의과대학
비뇨기과학교실

이 병 태·김 천 일

접수일자 : 1998년 2월 25일

교신저자 : 김 천 일
계명대학교 동산의료원
비뇨기과
대구시 종구 동산동 194
☏ 700-310
전화 : 053) 250-7646

서 론

전립선암은 구미에서 그 발생빈도와 사망률이 증가하여 미국에서는 발생빈도가 가장 높은 암으로 알려져 있으며 우리나라에서도 생활수준의 향상, 식생활의 변화, 평균 수명의 증가 등으로 전립선암의 빈도가 증가하는 추세를 보이고 있다. 안드로겐차단요법은 현재로서는 전이 전립선암 환자에 있어서 가장 최선의 치료방법이다. 그러나 이에 대한 반응은 환자에 따라 다양하게 나타남을 볼 수 있다. 대부분의 환자에서는 일정기간동안 암세포의 증식이 억제되고 증상의 호전을 기대할 수 있으나 일정기간 이후에는 거의 반응을 보

이지 않는다. 이러한 안드로겐차단요법에 저항을 하는 경우에는 아직까지 적절한 치료법이 확립되지 않고 있고 예후가 극히 불량하다.^{1,2}

내분비요법저항성 전립선암의 치료방법으로서 이차적인 내분비요법으로는 glucocorticoid, aminoglutethimide, ketoconazole, spironolactone 등이 사용되고 있고, 화학요법으로는 cyclophosphamide, doxorubicin, estramustine phosphate, cisplatin, vinblastine, paclitaxel, mitoxantrone 등이 사용되고 있다.^{1,2}

이에 저자들은 내분비요법저항성 전립선암에서 ketoconazole과 prednisolone을 복합 투여하여 추적 관찰이 가능했던 환자들을 대상으로 이의 효과 및 부작용을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1995년 7월부터 1997년 6월까지 본원에서 전립선암으로 진단 받고 내분비요법을 시행한 후 내분비요법에 저항하는 전립선암환자 중 ketoconazole과 prednisolone 복합요법을 시행 받은 9례를 대상으로 하였다. 대상환자들의 연령은 58세에서 83세 사이로 평균 70.5세였다. 대상환자들은 모두 생검 후 조직학적으로 전립선 선암으로 확진되었고, 진단 직후부터 내분비요법을 시행 받았다. 내분비요법시항성 전립선암의 진단 기준은 내분비요법에도 불구하고 방사성동위원소골주사 소견상 세로운 전이의 소견이 발견되거나 혹은 전립선특이 항원치가 1·2개월 간격으로 2회 연속 측정하여 계속 증가하는 경우로 하였다.^{1,3,4} 치료 시작전 전립선특이 항원치와 간기능수치를 일도록 노력하였다. 9명의 환자 모두에서 이전에 사용된 goserelin acetate와 flutamide는 중단하고 ketoconazole은 200mg을 1일 3회, prednisolone 5mg을 1일 2회 경구투여하였다. 치료 전후의 전립선특이 항원의 변화와 주관적인 통증의 변화, 그리고 환자가 느끼는 전반적인 안녕감의 변화를 파악하였다. 전립선특이 항원의 변화는 매 1·2개월마다 측정하는 것을 원칙으로 하였고 치료 후 전립선특이 항원의 반응의 판정기준은 치료시작전에 비해 전립선특이 항원치가 50% 이상 감소하고 최소 2개월 이상 지속된 경우 치료에 반응하는 것으로 판정하였다.⁴ 전립선특이 항원의 반응기간은 50% 이상 감소한 시기로부터 최저치의 50% 이상 증가하기 시작한 시기까지로 하였다.⁴

결 과

치료당시 나이는 58세에서 83세 사이로 평균 70.5세였으며 추적관찰기간은 평균 6개월(1·15개월)이었다. ketoconazole과 prednisolone 복합요법 이전에 시행했던

내분비요법은 3례에서 goserelin acetate(zoladex)를 단독 사용하였고 6례에서는 goserelin acetate와 flutamide를 병합사용하였다. goserelin acetate를 단독 사용하였던 3례는 치료 중 전립선특이 항원치가 증가하여 flutamide를 추가하여 평균 2개월간 사용하였으나 전립선특이 항원치가 증가하였고, goserelin acetate와 flutamide를 병합사용하였던 6례에서는 flutamide를 평균 3개월간 중단하였으나 계속하여 전립선특이 항원치가 증가하였다. ketoconazole과 prednisolone 복합요법 시작전 전립선특이 항원치는 평균 292ng/ml(45·955)이었다. 진단 당시의 임상병기는 C인 경우가 1례, D2인 경우가 8례였고 ketoconazole과 prednisolone 복합요법 시작전의 임상병기는 9례 모두 내분비요법시항성 전립선암, 즉 임상병기 D3였다(Table 1).

총 9례의 환자 중 전립선특이 항원치를 측정할 수 있었던 경우가 8례였으며 1례는 심한 오심과 구토가 있었던 경우로서 약 1개월간의 추적관찰 후 더 이상 추적관찰되지 않아 전립선특이 항원치를 측정하지 못하였다. ketoconazole 사용 후 전립선특이 항원치의 변화는 50% 이상 감소된 경우가 3례(38%), 전립선특이 항원치의 증가 없이 안정상태를 보인 경우가 2례(25%), 전립선특이 항원치가 증가된 경우가 3례(38%)였고 전립선특이 항원의 반응기간은 3개월에서 6개월 사이로 평균 4개월이었다(Table 1). ketoconazole 사용 전 9례 모두에서 골동통을 호소하고 있었고 치료 시작 후 주관적인 통증의 변화는 4례에서 통증의 감소를 보였고 5례에서는 통증의 변화가 없었으나 통증이 심해진 경우는 없었다. 9례 중 6례에서 치료 전에 비해 전반적인 안녕감을 보였고 3례에서는 안녕감의 변화가 없었다(Table 2, Figure). 추적관찰기간 중 총 9례 중 3례가 사망하였고, 치료시작 후 사망까지의 기간은 각각 1개월, 4개월, 4개월이었다(Table 1).

치료에 대한 부작용은 5례에서 경한 오심과 구토가 있었고, 6례에서는 상복부 불편감을 호소하였고, 1례에서 경한 간기능장애, 4례에서 경한 전신 부종, 1례

Table 1. Clinical details of 9 study patients

Pt	Age at diagnosis (yr)	Clinical stage at diagnosis	Prior endocrine therapy(duration)	PSA(ng/ml) at diagnosis	Clinical stage at study entry	PSA at study entry	Duration of K+P	PSA change	Remark
1	83	C	Z(31mo)	224	D3	154	5mo	increase	
2	67	D2	Z+F(8mo)	315	D3	140	8mo	>50% decrease	
3	78	D2	Z+F(21mo)	346	D3	246	5mo	increase	
4	58	D2	Z+F(9mo)	489	D3	105	4mo	no change	death
5	70	D2	Z(20mo)	32	D3	96	15mo	>50% decrease	
6	67	D2	Z+F(15mo)	150	D3	92	13mo	>50% decrease	
7	76	D2	Z(13mo)	151	D3	900	3mo	no change	
8	57	D2	Z+F(10mo)	135	D3	45	4mo	increase	death
9	71	D2	Z+F(18mo)	680	D3	955	1mo		death

Z: zoladex, F: flutamide, K: ketoconazole, P: prednisolone

Table 2. Change in PSA, pain, sense of well being after treatment

PSA	
>50% decrease	3/8
no change	2/8
increase	3/8
Duration of PSA response(mo)	4(3-6)
Subjective pain	
improve	4/9
unchanged	5/9
deteriorated	0/9
Sense of overall well being	
improved	6/9
unchanged	3/9

PSA measurement was not available in one patient who was dead at follow-up of one month.

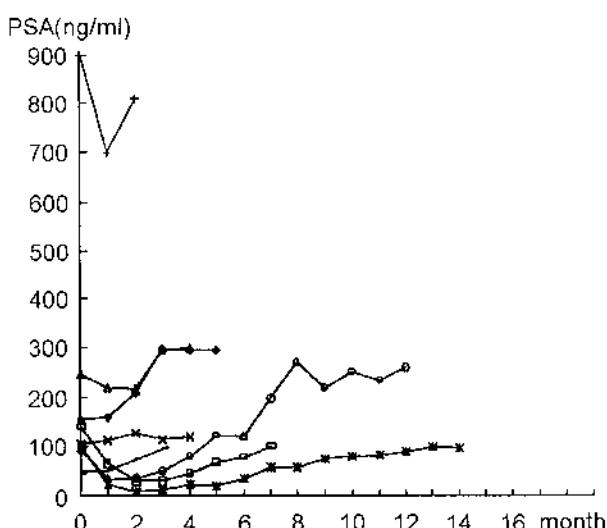


Figure. Change of PSA after treatment

는 심한 오식과 구토 등의 부작용으로 치료를 중단하였다(Table 3).

고 칠

1941년 Huggins 등⁵이 전립선암세포의 증식에 남성호르몬이 중요한 역할을 담당함을 증명한 이후 지금까지 진행된 전립선암은 일차적으로 남성호르몬차단요법에 의해 치료하는 것이 원칙으로 되어왔다. 이로서 70-80%의 환자들에서 종양의 경감 내지 증상의 호전이 나타난다. 그러나 이러한 반응은 평균 20개월간 유지될 뿐 결국에는 내분비요법에 저항하는 암세포들은 증식에 따라 치료가 실패하게 된다. 이러한 내분비요법에 저항하는 진행된 전립선암은 통상 D3병기의 종양

Table 3. Side effects

Mild nausea/vomiting	5
Epigastric discomfort	6
Severe nausea/vomiting	1*
Generalized edema	4
Mild hepatotoxicity	1

* patient withdrawn because of severe nausea/vomiting

이라 호칭된다.¹ 이 경우 예후는 극히 불량하며, 극심한 전이골의 통통과 적수암박에 의한 마비, 요독증 등으로 고생하다가 평균 6개월 가량 생존한 후 사망하게 된다.

이러한 내분비요법저항성 전립선암의 치료의 한방법으로 이차적인 내분비요법이 시행되고 있고, 표적세포에 대한 항안드로겐으로 글리코 corticoid, cytochrome P-450을 차단하는 aminoglutethimide, ketoconazole, spironolactone 등이 사용되어지고 있다.²

ketoconazole은 imidazole계의 항진균제로서 고환에서의 안드로겐과 부신에서의 안드로겐 생산을 동시에 억제한다. ketoconazole의 일차적인 작용기전은 스테로이드 합성단계에서 cytochrome P450 의 존단계를 억제하는 것이고, 다른 하나는 *in vitro*에서 직접적으로 세포사를 유발(direct cytotoxic effect)하는 것으로 알려져 있다.⁶ 이러한 ketoconazole의 부신에서의 스테로이드 합성에 대한 강력한 억제효과 때문에 ketoconazole을 사용할 경우 hydrocortisone을 보충하여야 한다. 전립선암 치료에서 corticosteroid의 효과는 오래 전부터 입증되어 왔고¹ 특히 ketoconazole을 사용한 경우에 대부분에서 corticosteroid를 같이 사용하므로 전립선특이 항원의 반응율이나 생활의 질의 변화 등에 대한 스테로이드의 효과를 염두에 두어야 한다고 하였다.

전립선암에서 ketoconazole의 전립선특이 항원의 반응도는 Gerber 등³은 환자의 80%에서 전립선특이 항원이 감소하였고 전립선특이 항원의 감소정도는 49%로 보고하였고, Trump 등⁷은 36명의 전립선암환자 중 5명 (14%)에서 객관적인 반응을 보였고 4명에서는 80% 이상 전립선특이 항원이 감소하였다고 보고하였다. 그리고 Muscatello 등⁸은 33%의 환자에서 90% 이상의 전립선특이 항원의 감소를, Small 등⁴은 62.5%의 환자에서 50% 이상의 전립선특이 항원의 감소와 3.5개월의 평균반응기간을 보고하였다. 저자들의 경우에서 전립선특이 항원의 변화는 50% 이상 의미 있게 감소된 경우는 38%, 전립선특이 항원의 증가 없이 안정상태를 보인 경우가 25%, 전립선특이 항원이 증가된 경우가 38%였고 전립선특이 항원의 반응기간은 3개월에서 6개월 사이로 평균 4개월이었다.

ketoconazole 사용 후에 전립선특이 항원을 이용한 반응군과 비반응군에 대한 생존율에 있어서는 Small 등⁴은 비록 대상환자군이 적었으나 반응군과 비반응군 사이에 생존율의 차이는 없다고 하였다. 저자들의 경

우는 대상환자 중에서 추적관찰기간 동안 3례가 사망하였고 치료시작 후 사망까지의 기간은 1례는 1개월, 2례는 각각 4개월이었다. 대상환자의 수가 좀더 많고 추적관찰기간을 좀더 늘리면 전립선특이항원을 이용한 반응군과 비반응군에 대한 생존율을 구할 수 있으리라 생각된다.

ketoconazole 사용에 있어서 용량은 하루에 200mg을 3회 투여하는 저용량에서 400mg을 3회 투여하는 고용량까지 다양하게 투여할 수 있고 저용량군과 고용량군에서의 치료효과는 비슷하게 보고되고 있다.^{9,11} 저자들의 경우에는 저용량으로 200mg을 1일 3회 투여하였다.

ketoconazole 이외에 부신에서의 안드로겐 생산을 차단하는 제제로는 aminoglutethimide가 있고 이 제제는 오래 전부터 전립선암에 대해 사용되어져 왔으나 antiandrogen withdrawal 후에 사용은 최근에 보고되었다. Sartor 등¹²은 내분비요법저항성 전립선암에서 aminoglutethimide와 hydrocortisone을 복합 투여하여 48%의 전립선특이항원 반응율을 보고하였다. antiandrogen withdrawal 이전의 보고에서는 반응율이 0-40% 정도로 ketoconazole과 비슷하게 보고되어 왔다.¹³⁻¹⁵

prednisolone은 hydrocortisone의 유도체로서 작용기전은 간접적으로 ACTH의 분비를 억제하여 부신피질의 기능을 억제하는 것으로 알려져 있다.^{16,17} Scou 등¹⁸은 38%의 환자에서 통통의 감소와 생활의 질의 개선을 보고하였고, Kelly 등¹⁹은 20%의 환자에서 50% 이상의 전립선특이항원의 감소와 평균 4개월간의 증상의 호전을 보였다고 보고하였다. 최근 Tannock 등²⁰은 내분비요법저항성 전립선암에서 21%의 통통의 감소와 22% 환자에서 50% 이상의 전립선특이항원의 감소를 보고하였다. 이러한 전립선암에 대한 corticosteroid 단독요법의 효과를 고려해 보았을 때 저자들의 경우는 prednisolone을 ketoconazole의 사용으로 인한 adrenal crisis 등의 부작용을 방지하기 위한 목적으로 병용 투여하였으나 전립선암에 대한 prednisolone의 영향을 고려해 보아야 할것으로 생각된다.

ketoconazole의 부작용은 오심과 구토 등의 위장관장애가 가장 흔하고 약 10% 정도에서 일어난다고 보고되고 있다. 피부홍반, 손톱의 변화, 여성형 유방 등도 흔한 편이다. 그리고 화학적 간염(chemical hepatitis)이 진균감염의 치료에서 보고되기는 하나 전립선암의 치료에서는 거의 일어나지 않는 것으로 알려져 있다. 전신 쇠약감, 피로, 식욕부진 등으로 나타나는 asthenia syndrome이 보고되고 있고 이 경우 prednisolone을 보충할 경우 호전된다고 하였다.^{21,22} 드물게는 adrenal crisis 가 보고되기도 한다.²² 저자들의 경우에서 부작용은 5례에서 경한 오심과 구토가 있었고, 6례에서는 상복부 불편감을 호소하였고, 1례에서 경한 간기능장애, 4례에서 경한 전신 부종이 있었으며, 1례는 심한 오심과 구토 등의 부작용으로 치료를 중단하였다. 비록 증례의 수가 적기는 하나 ketoconazole은 prednisolone과

같이 투여할 경우 부작용은 경미하였다.

결 론

ketoconazole과 prednisolone의 복합요법은 비교적 부작용이 적고, 전립선특이항원치와 통증을 경감시키는 효과를 보이고 있어 내분비요법저항성 전립선암 치료의 한 방법으로 사용이 가능하리라 생각된다. 그러나 이러한 효과가 ketoconazole과 prednisolone의 복합요법의 효과인지 ketoconazole 또는 prednisolone의 각각의 단독효과인지는 좀더 많은 환자에서 연구관찰이 필요할 것으로 생각되며 내분비요법저항성 전립선암 환자의 생존율에 대한 ketoconazole과 prednisolone 복합요법의 유용성의 평가를 위해서는 좀 더 많은 환자와 추적기간이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Scher HI, Steineck G, Kelly WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* 1995; 46: 142-8.
- Stemberg CN, Ianari A. Hormone refractory prostate cancer. *Curr Opin Urol* 1996; 6: 258-63.
- Gerber GS, Chodack GW. Prostate specific antigen for assessing response to ketoconazole and prednisolone in patients with hormone refractory metastatic prostate cancer. *J Urol* 1990; 144: 1177-80.
- Small EJ, Baron AD, Fippin L, Apodaca D. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol* 1997; 157: 1204-7.
- Huggins C, Hedges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941; 1: 293-7.
- Eichenberger T, Trachtenberg J, Toor P, Keating A. A possible direct toxic effect on prostate carcinoma cells. *J Urol* 1989; 141: 190-1.
- Trump DL, Havlin KH, Messing EM, Cummings KB, Lang PH, Jordan VC. High dose ketoconazole in advanced hormone-refractory prostate cancer: endocrinologic and clinical effects. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1093-6.
- Muscati JJ, Ahmann TA, Johnson KM. Optimal dosing of ketoconazole(keto) and hydrocortisone(HC) leads to long response in hormone refractory prostate cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994; 13: 229A.
- Williams G, Kerle DJ, Ware H, Doble A, Dunlop H, Smith C, et al. Objective responses to ketoconazole

- therapy in patients with relapsed progressive prostatic cancer. Br J Urol 1986; 58: 45-51.
10. Johnson DE, Babaian RJ, Eschenbach AC, Wishnow KI, Tenney D. Ketoconazole therapy for hormonally refractive metastatic prostate cancer. Urology 1988; 31: 132-4.
 11. Witjes FJ, Debruyne FMJ, Del Moral PF, Geboers ADH. Ketoconazole high dose in management of hormonally pretreated patients with progressive metastatic prostate cancer. Urology 1989; 33: 411-5.
 12. Sartor O, Cooper M, Weinberger M, Headlee D, Thibault A, Tompkins A, et al. Surprising activity of flutamide withdrawal, when combined with aminoglutetimide, in treatment of hormone refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 222-6.
 13. Drago JR, Santen RJ, Lipton A, Worgul TJ, Harvey HA, Boucher A, et al. Clinical effect of aminoglutetimide, medical adrenalectomy, in treatment of 43 patients with advanced prostatic carcinoma. Cancer 1984; 53: 1447-50.
 14. Dowsett M, Shearer RJ, Ponder BAJ, Malone P, Jeffcoate SL. The effect of aminoglutetimide and hydrocortisone, alone and combined, on androgen levels in post-orchectomy prostatic cancer patients. Br J Cancer 1988; 57: 190-2.
 15. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Brochu M, Turina E, et al. Anti-hormone treatment for prostate cancer relapsing after treatment with flutamide and castration. Br J Urol 1989; 63: 634-8.
 16. Datta SN, Thomas K, Mathews N. Is prednisolone as good as flutamide in hormone refractory metastatic prostatic carcinoma of the prostate? J Urol 1997; 158: 175-7.
 17. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostate cancer with low-dose prednisolone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indicators of response. J Clin Oncol 1989; 7: 590-7.
 18. Scott WW, Gibbons RP, Johnson DE, Prout GR, Schmidt JD, Saroff J, et al. The continued evaluation of the effects of the chemotherapy in patients with advanced carcinoma of the prostate. J Urol 1976; 116: 211-3.
 19. Kelly WK, Scher H, Bajorin D, Pfister D, Schultz P, Kouter J, et al. The contribution of hydrocortisone to the observed response proportions of suramin. Proc Am Soc Clin Oncol 1994; 13: 231A.
 20. Tannock IF, Osoba D, Stockler M, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996; 14: 1756-64.
 21. Trachtenberg J. Ketoconazole therapy in advanced prostate cancer. J Urol 1984; 132: 61-3.
 22. Sarver RG, Dalkin BL, Ahmann FR. Ketoconazole-induced adrenal crisis in patient with metastatic prostate adenocarcinoma: case report and review of the literature. Urology 1997; 49: 781-5.