

전립선암의 치료에서 간헐적 남성호르몬 차단요법의 효과: 주기별 변화 및 특징

Effects of Intermittent Androgen Suppression in the Treatment of Prostate Cancer: Cycling Changes and Characteristics

Jung Hyun Kim, Choal Hee Park, Chun Il Kim

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

Purpose: The purpose of this study was to evaluate cycling change and characteristics of treatment in patients receiving intermittent androgen suppression (IAS).

Materials and Methods: From May 1995 to April 2001, we retrospectively reviewed 28 cases of prostate cancer patients treated with IAS. Treatment was initiated with goserelin acetate with flutamide and continued until serum PSA nadir was observed. Medication was then withheld till the serum PSA increased to a predetermined level. This cycle of treatment and no-treatment was repeated until the regulation of PSA became androgen independent.

Results: Patients have completed at least one, and up to four treatment cycles. Mean nadir serum PSA level was 0.69ng/ml, 0.70ng/ml, 1.15ng/ml, 2.64ng/ml for each cycle, and was reached within average 4.7 (2-8) months after beginning treatment. Patients spent an average of 42% of the time not receiving therapy, but the time off therapy decreased as the number of treatment cycles increased. In most cases, side effects related with androgen suppression was improved during off-treatment.

Conclusions: IAS appears to be a possible treatment option in patients with prostate cancer. This approach could result in reduced toxicity and cost of treatment and affords an improved quality of life when the patient is off therapy. (Korean J Urol 2002; 43:386-390)

Key Words: Prostate cancer, Intermittent androgen suppression, PSA, Cycling characteristics

대한비뇨기과학회지
제 43 권 제 5 호 2002

계명대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김정현 · 박철희 · 김천일

접수일자 : 2002년 2월 1일
채택일자 : 2002년 4월 8일

교신저자 : 김천일
계명대 동산의료원 비뇨기과
대구시 중구 동산동 194번지
☎ 700-712
Tel: 053-250-7644
Fax: 053-250-7643
E-mail: cikim@dsmc.or.kr

서 론

전립선암의 치료에서 지속적 남성호르몬 차단요법은 남성호르몬 비의존성 상태로의 진행을 피할 수 없으며, 또한 혈중 테스토스테론의 감소로 흥조, 성욕감퇴, 발기부진, 피곤감 등의 급성 부작용과 빈혈, 근육량 감소, 골다공증 등의 만성 부작용을 유발하게 된다.

최근 Shionogi 모델¹과 LNCaP 종양 모델²을 이용한 실험을 통하여 남성호르몬의 차단과 복원을 간헐적으로 시행하여 전립선암의 남성호르몬 비의존성 상태로 진행되는 것을 늦춘다는 연구결과가 보고되었다. 이는 남성호르몬이 없는 상태에서도 생존할 수 있는 악성세포를 호르몬 대체로 정상적인 분화과정으로 끌어들이므로써 세포자멸사 (apoptosis) 로 유도될 수 있는 능력을 회복할 수 있다는 가설에 근거를

두고 있다.³

간헐적 남성호르몬 차단요법은 지속적 남성호르몬 차단요법으로 인한 약물의 부작용 및 치료비용을 줄일 수 있고 남성호르몬 비의존성 전립선암으로 진행을 늦추어 생존율을 증가시킬 수 있다는 가설하에 최근 전립선암의 치료의 한 방법으로 시도되고 있다. 이에 저자들은 간헐적 남성호르몬 차단요법 이후 각 주기별 치료기간과 중단기간의 특징, 혈청 전립선특이항원의 변화 및 호르몬 요법과 연관된 부작용의 변화를 평가하여 보았다.

대상 및 방법

평균 연령은 75.6 (66-85)세였으며 추적 관찰기간은 평균 35.4 (15-68)개월이었다. 1995년 5월부터 2001년 4월까지 본원에서 전이 전립선암 또는 근치적 치료의 적응이 되지 않

는 전립선암 환자에서 간헐적 남성호르몬 차단요법으로 치료한 후 추적 관찰이 가능했던 28례를 대상으로 후향적 분석을 하였다.

치료 전 병력, 직장수지검사 등의 신체검사와 혈청 전립선 특이항원치를 포함한 기본 혈액검사를 시행하였고 전례에서 경직장초음파 유도하 전립선생검을 통해 조직을 확인하였으며, 흉부방사선촬영, 골주사, 필요에 따라 전산화단층촬영 혹은 자기공명촬영 등을 추가로 시행하였다. 이전에 전립선암에 대한 치료는 시행하지 않았으며 치료는 LHRH 유사제인 goserelin acetate와 항남성호르몬인 flutamide를 병합하여 전립선특이항원이 기저치에 도달할 때까지 최소한 6개월 이상 치료를 지속하였다. 초기 2례를 제외하고는 치료 시 혈청 전립선특이항원 기저치가 정상범위 이하 (<4ng/ml)로 떨어지는 경우에만 대상에 포함시켰다. 이후 호르몬

치료를 중단하였다가 혈청 전립선특이항원이 다시 증가하는 경우(치료 전 10ng/ml 이하였던 경우는 4ng/ml 이상으로, 치료 전 10-100ng/ml이었던 경우는 10-20ng/ml로, 치료 전 100ng/ml 이상이었던 경우는 20ng/ml 이상으로 증가하였을 경우) 내분비요법을 다시 시작하였다. 1개월 또는 3개월 간격으로 혈청 전립선특이항원과 기본적인 혈액검사 및 문진을 통해 치료기와 치료중단기의 부작용의 변화에 대해 조사하였고, 필요한 경우 골주사, 흉부방사선 촬영, 전산화단층촬영으로 병의 진행에 대한 평가를 하였다.

간헐적 남성호르몬 차단요법의 주기는 치료 기간과 치료 중단기간을 더하여 한 주기로 하였으며 치료 기간 중 전립선특이항원수치가 2회 이상 연속으로 증가하거나, 방사선 사진에서 병의 진행이 있는 경우 호르몬 비의존성으로 진행하였다고 판단하고 간헐적 남성호르몬 차단요법을 중단하였다. 각 주기별 기간과 치료기 및 치료 중단기의 비율, 혈청 전립선특이항원치의 변화를 관찰하였고 호르몬 치료와 관계된 부작용을 문진을 통해 조사하였다.

Table 1. Clinical characteristics of 28 patients

Mean age (yrs)	75.6 (66-85)
Mean follow up (mo)	35.4 (15-68)
Stage at diagnosis (n)	
B	2
C	7
D1	7
D2	12
Gleason grade at diagnosis (n)	
4-6	5
7	6
8-10	18
PSA at entry (ng/ml)	
Mean	114.9
Range	12-1009

결 과

치료 당시의 임상병기는 B 2례, C 7례, D1 7례, D2 12례였으며 Gleason 점수는 4-6점이 5례, 7점이 6례, 8-10점이 18례였다. 치료 시작 전 혈청 전립선특이항원치는 114.9 (12-1,009) ng/ml였다 (Table 1). 최소한 제 1주기를 마쳤던 총 28례의 환자 중 두 번째 주기를 마친 경우가 22례, 세 번째 주기를 마친 경우가 7례였고, 네 번째 주기를 마친 3례는 현재 다섯 번째 주기의 치료기에 있다.

각 주기의 평균기간은 각각 17.1개월, 15.1개월, 13.6개월, 17개월이었다. 치료 중단기간은 평균 6.5개월로 전체 주기의 42%를 차지하였고, 각각의 주기에서 7.9개월 (47%), 7.0개월 (46%), 5.9개월 (43%), 5.3개월 (31%)로 주기가 증가함에 따라 치료 중단기간이 차지하는 비율은 감소하였다 (Table 2).

Table 2. Cycling results

	Cycle 1	Cycle 2	Cycle 3	Cycle 4
Mean time of treatment cycle (mo)	17.1 (13-24)	15.1 (9-22)	13.6 (10-16)	17 (16-19)
Completed treatment	n=28	n=22	n=7	n=3
On-treatment period				
Mean starting PSA (ng/ml)	114.9 (12-1009)	21 (9-90)	17 (11-172)	19 (13-67)
Mean PSA nadir (ng/ml)	0.69	0.70	1.15	2.64
Mean time to PSA nadir (mo)	3.2	5.3	5.2	6.2
Mean time on treatment (mo)	9.2	8.1	7.7	11.7
Mean % of cycle on treatment	53	54	57	69
Off-treatment period				
Mean time off treatment (mo)	7.9	7.0	5.9	5.3
Mean % of cycle off treatment	47	46	43	31

Table 3. Clinical results of 28 patients treated with IAS*

	Localized (Stage B, C)	Metastatic (Stage D)
No. of patients	9	19
Progression (n)	0	9
Mean time to progression (mo)	-	25
Mean PSA nadir (ng/ml)	0.11	1.16
% PSA nadir below 4ng/ml	100 (9/9)	89.5 (17/19)

*IAS: intermittent androgen suppression

치료 시작 후 전립선특이항원이 기저치에 도달하는 데 걸린 시간은 평균 4.7 (2-8)개월이었으며, 전립선특이항원 기저치는 각각의 주기에서 평균 0.69ng/ml, 0.70ng/ml, 1.15ng/ml, 2.64ng/ml로 주기가 증가할수록 상승하였다 (Table 3).

치료 기간 중에 남성호르몬 차단으로 인한 여러가지 부작용이 있었는데, 이 중 홍조가 15례로 치료 중단기에 모두 호전되었으며 성욕의 감퇴가 13례로 치료 중단기에 11례에서 호전을 보였다. 기력의 감퇴를 호소한 6례 중 4례가, 여성화유방 및 유방동통을 호소한 8례 중 5례가, 간기능 수치 상승을 보였던 2례에서 치료 중단기에 호전을 보였다 (Table 4).

임상병기 D환자 19례 중 9례는 치료 기간 중 평균 25 (15-48)개월에 남성호르몬 비의존성으로 이행이 되었으며 평균 28 (17-51)개월에 7례의 사망환자가 있었는데, 사망환자 7례 중 2례는 치료 기간 중 전립선특이항원 기저치가 4ng/ml 이하로 떨어지지 않은 경우였으며 이들은 제 2주기의 치료기에 사망하였다. 한편 임상병기 B, C 환자 전례에서 현재까지 병의 진행이나 남성호르몬 비의존성으로의 진행은 관찰되지 않았다.

고 찰

전립선암의 치료에서 간헐적 호르몬 요법은 LHRH 유사체 등의 가역성 약물의 출현과 전립선암의 진행을 예측할 수 있는 종양인자인 혈청 전립선특이항원이 사용되면서부터 가능하게 되었으며, 현재 간헐적 남성호르몬 차단요법은 전립선암의 남성호르몬 비의존성 상태로의 진행을 지연시키고 치료 비용을 절감하며 생활의 질적 향상을 도모할 목적으로 시도되고 있다.

전립선특이항원이 사용되기 전에는 전립선암의 간헐적 호르몬 요법은 드물었는데, 첫 보고로 Vahlensiek 등⁴은 1985년 전립선암에서 estramustine phosphate를 간헐적으로 투여하여 지속적 투여에 의한 부작용을 줄이면서 혈청 테스토스테론을 장기간 감소시킬 수 있다고 보고하였다. Klotz 등⁵은 1986년 진행된 전립선암 환자 19명에서 diethylstilbestrol을 간헐적으로 투여하였는데 치료중단기에 12명

Table 4. Side effects of androgen suppression

	Affected	Not affected	Unknown	Improved during off treatment
Hot flush	15	0	13	15/15
Decreased libido	13	0	15	11/13
Decreased sense of well-being	8	5	15	6/8
Weight gain	6	12	10	4/6
Gynecomastia (breast tenderness)	8	6	14	5/8
Elevated liver enzyme	2	17	9	2/2

의 환자가 병이 재발하였으나, 약제 재투여 시 다시 반응하였고 치료 중단기간에 생활의 질적 향상이 있었으며 생존에 불리한 영향을 주지는 않았다고 보고하였다.

전립선암의 진행을 예측할 수 있는 전립선특이항원이 사용된 이후 Goldenberg 등⁶은 간헐적 남성호르몬 차단요법 후 전립선특이항원이 기저치 (<4ng/ml)에 떨어질 때까지 최소 6개월간 완전 남성호르몬 차단요법을 시행 후 치료를 중단하였고, 이후 전립선특이항원이 10 내지 20ng/ml로 다시 증가할 때까지 기다린 후 재치료를 시작하였다. 임상병기 D 환자 29례 중 10례가, 국소 전립선암 환자 47례 중 7례가 남성호르몬 비의존성으로 이행이 되었으며, 이행이 될 때까지의 평균기간은 43개월로 완전 남성호르몬 차단요법을 시행한 경우와 거의 유사하다고 보고하였다. 따라서 간헐적 남성호르몬 차단요법이 전립선암 치료의 한 방법으로 사용 가능하며, 생활의 질적 향상과 남성호르몬 차단으로 인한 부작용을 줄일 수 있고 치료비용을 절감할 수 있을 뿐만 아니라 전립선암의 진행도 늦출 수 있을 것이라고 보고하였다. Higanó 등⁷은 간헐적 남성호르몬 차단요법을 22명의 환자에서 시행하였으며 치료방법은 혈청 전립선특이항원이 정상범주로 떨어질 때까지 9개월에서 12개월간 완전 남성호르몬 차단요법을 시행 후 중단하였고 치료 전 전립선특이항원치가 10ng/ml 이하였던 경우는 치료 중단기에 4ng/ml 이상으로 증가했을 경우, 치료 전 전립선특이항원치가 10-100ng/ml였던 경우는 10-20ng/ml로 증가했을 경우, 치료 전 전립선특이항원치가 100ng/ml 이상이었던 경우는 20-40ng/ml로 증가했을 경우 다시 내분비요법을 시작하였다. 두 주기에서 치료 중단기간은 각각 6개월 (38%)과 10개월 (58%)이었고 치료 중단기에 남성호르몬 차단으로 인한 증상들이 호전되었다고 보고하여, 간헐적 남성호르몬 차단요법이 전립선암의 치료의 한 방법으로 사용가능함을 보고하였다. Kurek 등⁸은 근치적 전립선 적출술이나 경요도적 전립선 절제술을 시행한 후 전립선특이항원으로 진행이 확인된 44명의 환자를 대상으로 LHRH 유사체와 cyproterone acetate를 이용하여 간헐적 호르몬 치료를 하였으며, 평균

48개월의 추적 기간 중 남성호르몬 비의존성으로 진행된 경우는 없다고 보고하였다.

Bales 등⁹은 설문지를 이용하여 32명의 간헐적 호르몬 요법을 시행받은 환자에서 삶의 질적인 면을 평가하였는데 치료 중단기에 42%의 환자에서 활력이 향상되었고, 60%에서 흥조가 소실되었고, 75%에서 성욕의 증가가 있었으며, 62%가 발기기능의 향상을 보였다고 하였다. Zerbib 등¹⁰도 68명의 전립선암 환자들을 대상으로 간헐적 남성호르몬 차단요법으로 치료 중단기에 삶의 질이 호전됨을 확인하였다. 저자들의 경우 치료 기간 중에 흥조를 호소한 15례에서 치료 중단기에 모두 증상의 호전을 보였으며, 성욕의 감소가 있었던 16례는 환자들의 나이가 많아서 객관적인 발기부전의 회복여부는 알 수 없었으나 12례에서 치료 중단기에 주관적인 호전을 보였으며, 대부분 치료 중단기에 전반적인 생활의 질이 향상되었으며 치료비용도 절감되었다.

Miller 등¹¹은 6개월간 남성호르몬 차단요법을 지속함에도 불구하고 전립선특이항원 수치가 4ng/ml 이하로 떨어지지 않는 경우, 호르몬 차단요법에 대한 반응기간이 짧고 예후가 나쁘다고 하였으며 저자들의 경우 연구 초기에 전이 전립선암 환자들에서 전립선특이항원 기저치가 4ng/ml 이하로 떨어지지 않는 경우가 2례가 있었는데 2주기의 치료기에 남성호르몬 비의존성 상태로 진행하여 사망하여 전립선특이항원 기저치가 정상수치 이하로 떨어지지 않는 경우에는 간헐적 치료의 대상에서 제외시켜야 한다고 생각한다.

Grossfeld 등¹²은 61명의 국소 전립선암 환자들을 대상으로 간헐적 남성호르몬 차단요법을 시행하였고 다섯 번째 주기까지의 치료성적을 보고하였는데, 평균 48개월의 추적 기간 중 5례가 호르몬 비의존성으로 진행이 되었다고 하였고 혈청 전립선특이항원 기저치는 주기의 횟수가 증가할수록 상승하며 치료중단기간은 주기의 횟수가 증가할수록 감소한다고 보고하였다. Goldenberg 등⁶은 간헐적 남성호르몬 차단요법 후 최소한 1년 이상 추적관찰을 하였던 70명의 환자를 대상으로 각 주기별 기간은 제 1주기가 23개월, 2주기가 19개월, 3주기가 19개월, 4주기가 17개월이었으며, 이 중 치료 중단기가 차지하는 비율은 각각 12개월 (48%), 9개월 (47%), 8개월 (44%), 7개월 (42%)로 주기가 증가할수록 치료 중단기간이 차지하는 비율이 줄었는데, 이는 세포주에서 남성호르몬 비의존성 세포의 축적을 의미한다고 하였다. 저자들의 경우에서도 치료 중단기간이 차지하는 비율은 각각의 주기에서 7.9개월 (47%), 7.0개월 (46%), 5.9개월 (43%), 5.3개월 (31%)로 주기가 증가함에 따라 감소하는 경향을 보였으며, 전립선특이항원 기저치도 각각의 주기에서 0.69ng/ml, 0.70ng/ml, 1.15ng/ml, 2.64ng/ml로 주기의 횟수가 증가할수록 상승하여 이러한 현상은 전립선암의 남성호르몬 비의존성 상태로의 진행을 의미한다고 생각된다.

간헐적 남성호르몬 차단요법에 대한 현재까지의 임상결과들은 환자선택의 기준이 일관되지 않고 연구방법의 이질

성으로 인해 결론을 내릴 수는 없으나 Klotz 등⁵이 생존율에서 좋은 결과를 보고하였으며, Goldenberg 등⁶은 간헐적 남성호르몬 차단요법을 시행한 경우 임상병기 D2 환자 14례 중 7례가 남성호르몬 비의존성으로 이행이 되었으나 이행이 될 때까지의 평균기간은 완전 남성호르몬 차단요법을 시행한 경우와 거의 유사하였다고 보고하였다. 저자들의 경우 임상병기 B, C 환자 전 레에서 현재까지 병의 진행이나 호르몬 비의존성으로의 이행은 관찰되지 않았으나, 임상병기 D 환자 19례 중 9례는 평균 25 (15-48)개월에 호르몬 비의존성으로 이행이 되었으며 치료기간 중 평균 28 (17-51)개월에 7례의 사망환자가 있었다. 환자의 생존율을 향상시킬 수 있을지 여부를 규명하기 위해 현재 South-Western Oncology Group Trial 9346, EORTC-GU Group Protocol 30954와 같은 표준화된 임상연구들이 진행 중이다.¹³

결론

전립선암의 간헐적 남성호르몬 차단요법 시 주기의 횟수가 증가할수록 치료 중단기간이 한 주기에서 차지하는 절대적 기간과 비율은 감소하였으며, 전립선특이항원 기저치도 주기가 반복됨에 따라 점차 상승하는 양상을 보였다. 이러한 현상은 전립선암의 남성호르몬 비의존성 상태로의 진행을 반영하는 것으로 생각되며 향후 병의 진행과 환자의 생존율에도 영향을 미칠 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 간헐적 남성호르몬 차단요법은 치료 중단기에 생활의 질을 향상시키며 남성호르몬 차단으로 인한 부작용을 줄일 수 있어 전립선암의 치료의 한 방법으로 가능하다고 평가되며, 환자의 생존율에 미치는 영향에 대해서는 더욱 많은 수의 환자들을 대상으로 지속적 남성호르몬 차단요법과의 비교연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1. Akakura K, Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, Tenniswood M, et al. Effects of intermittent androgen suppression on the stem cell composition and the expression of the TRPM-2 (clusterin) gene in the Shionogi carcinoma. *J Steroid Biochem Mol Bio* 1996;59:501-11
2. Sato N, Gleave ME, Bruchovsky N, Rennie PS, Goldenberg SL, Lange PH, et al. Intermittent androgen suppression delays progression to androgen-independent regulation of prostate-specific androgen antigen gene in the LNCaP prostate tumor model. *J Steroid Biochem Mol Bio* 1996;58:139-46
3. Bruchovsky N, Rennie PS, Goldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50:2275-82
4. 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;13:209-12
5. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, Whitmore WF Jr. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986; 58:2546-50
 6. Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1995;45:839-45
 7. Higano CS, Ellis W, Russel K, Lange PH. Intermittent androgen suppression with leuprolide and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Urology* 1996;48:800-4
 8. Kurek R, Renneberg H, Lubben G, Kienle E, Tunn UW. Intermittent complete androgen blockade in PSA relapse after radical prostatectomy and incidental prostate cancer. *Eur Urol Suppl* 1999;35:27-31
 9. Bales GT, Simmer MD, Kim JH, Chodak GW. Impact of intermittent androgen deprivation on quality of life (QoL). *J Urol Suppl* 1996;155:578A
 10. Zerbib M, Conquy S, Gerbaud PF, Missirliu A, Thiounn N, Flam T, et al. Efficacy and effect on quality of life of intermittent androgen deprivation for prostate cancer treatment. *Eur Urol Suppl* 1998;33:354A
 11. Miller JJ, Ahmann FR, Drach GW, et al. The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. *J Urol* 1992;147:956-61
 12. Grossfeld GD, Chaudhary UB, Reese DM, Carroll PR, Small EJ. Intermittent androgen deprivation: update of cycling characteristics in patients without clinically apparent metastatic prostate cancer. *Urology* 2001;58:240-5
 13. Horwich A, Huddart RA, Gadd J, Boyd PJ, Hetherington JW, Whelan P, et al. A pilot study of intermittent androgen deprivation in advanced prostate cancer. *Br J Urol* 1998;81:96-9
-