



전립선질환(Prostate Diseases) (2)

저자 **최병철**

약학정보원 학술자문위원

요약

전립선질환은 크게 양성전립선비대증(전립선비대증)과 전립선암으로 구분할 수 있다. 전립선비대증은 배뇨의 속도를 감소시키는 질환으로 40대 이후에 주로 발생하며 나이의 증가에 따라 비례하는 질환이다. 이 중 65세 이후의 남성에서 50% 이상이 증상이 동반된 전립선비대증을 가지고 있다. 전립선비대증에 의한 하부요로증상의 발생은 삶의 질을 떨어뜨린다. 특히 잦은 야간 배뇨는 숙면을 취하기 어렵게 하며, 긴장을 초래하기도 하고, 운동을 제한시키며, 행복감을 심각하게 감소시킨다.

전립선암은 주로 전립선의 가장자리 말초부위에 발생하며 요도에 직접 영향을 주기까지는 비교적 시간이 걸리며 암의 초기에는 별다른 증상을 느끼지 않는 경우가 많다. 하지만 암조직이 요도를 압박하면 소변이 잘 나오지 않고, 잔뇨감, 요절박, 빈뇨, 요실금까지 다양한 배뇨 증상이 나타날 수 있고 정액에 피가 섞여 나오는 혈정액증이나 혈뇨 등이 나타날 수 있다. 더 진행하여 방광과 요관에 영향을 주면 요관 폐색에 의해 수신증(hydronephrosis)과 신부전을 유발하기도 한다.

이들 질환의 병인에는 남성호르몬의 역할이 가장 중요하다. 즉 디히드로테스토스테론(dehydrotestosterone)은 전립선 조직의 성장에 관여하는 주된 남성호르몬으로서 전립선 내에서 테스토스테론의 약 90%가 디히드로테스토스테론으로 전환된다. 테스토스테론은 부신에서도 분비되지만 약 90%가 고환의 Leydig 세포에서 합성되고 분비되는 일차 남성호르몬이며, 전립선에서는 호르몬의 전구물질로서 5-알파환원효소(5- α reductase)에 의해 비가역적으로 디히드로테스토스테론으로 전환된다.

테스토스테론에서 디히드로테스토스테론으로 전환시키는 5-알파환원효소에는 제1형과 제2형 두가지 아형(isoform)이 존재한다. 제1형 및 제2형 5-알파환원효소 mRNA 발현은 정상 전립선, 전립선비대증 및 전립선암 조직에서 발현된다. 제1형 5-알파환원효소는 주로 상피세포(epithelial cell)에서 발현된다. 제2형 5-알파환원효소는 주로 기질세포(stromal cell)에서 발현되고 일부 기저상피세포(basal epithelial cell)에서 발현되지만 다른 상피세포에서는 발현되지 않는다. 따라서 전립선의 상피세포에는 제1형 5-알파환원효소만, 기질세포에

서는 제1형 및 제2형 5-알파환원효소 둘 다 존재한다고 볼 수 있다.

이러한 이유로 5-알파환원효소억제제는 이들 질환에 사용할 수 있다고 예상할 수 있다. 전립선비대증에 사용하는 5-알파환원효소억제제에는 finasteride와 dutasteride가 있다. 이 중 finasteride는 제2형 5-알파환원효소만을 억제하고 dutasteride는 제1형 및 제2형 5-알파환원효소를 모두 억제한다. 이 약제들은 유사한 4-azasteroid 핵의 유도체로서 테스토스테론을 디하이드로테스토스테론으로 변환시키는 NADPH 의존적효소인 5-알파환원효소의 활성을 가역적으로 억제하여 전립선 상피세포의 세포자멸사(apoptosis)을 촉진하여 전립선의 과성장을 억제하고 전립선 용적을 감소시킨다. 이러한 효과는 위약군 대비 임상적으로 6~12개월의 치료기간이 소요된다.

하지만 전립선암의 경우 5-알파환원효소억제제는 여러 연구에 따르면 장기 복용하였을 때 전립선암의 전체 발생률은 감소시키지만, 이러한 감소는 주로 글리슨 점수 6점 이하의 저등급 분화도의 전립선암에서 관찰되었으며, 글리슨 점수 8점 이상의 고등급 분화도의 전립선암의 발생률은 유의하게 증가하였다. 따라서 건강한 남성에서 전립선암 예방을 위한 5-알파환원효소억제제 사용은 권고되지 않고 있다.

이에 따라 전립선암 치료에는 세포독성항암제와 호르몬제가 사용되는데, 호르몬제 치료로서 남성호르몬박탈 치료(androgen deprivation therapy, ADT)를 사용한다. 이 치료에는 LHRH 작용제(goserelin, leuprolide, triptorelin 등) 또는 LHRH 길항제(bicalutamide, flutamide, cyproterone 등)의 항안드로겐제가 단독 혹은 병용요법으로 사용되고 있다. 최근에 개발된 안드로겐합성억제제(abiraterone)와 안드로겐수용체길항제(enzalutamide)는 경구용 이차 호르몬제 치료로서 과거에 비해 훨씬 좋은 치료 결과를 보이고 있다.

최근 Erleada®(엘리다 정, 성분명: 아팔루타마이드, apalutamide)가 차세대 경구용 안드로겐수용체억제제(androgen receptor inhibitor, ARI)로서 2018년 미 FDA에서 ‘비전이성 거세저항성 전립선암 치료(treatment of patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer)’에 승인됨에 따라 전립선암의 치료 옵션이 넓어지게 될 것이라 예상된다.

전립선 질환

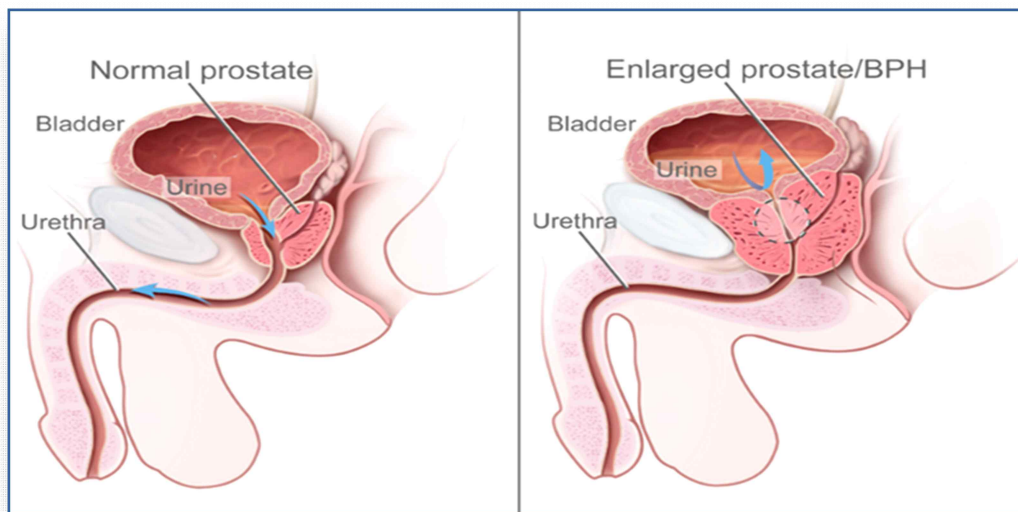
■ 양성전립선비대증(Benign Prostatic Hyperplasia, BPH)

양성전립선비대증(전립선비대증)은 배뇨의 속도를 감소시키는 질환으로 40대 이후에 주로 발생하며 나이의 증가에 따라 비례하는 질환이다. 65세 이후의 남성에서 50% 이상이 증상이 동반된 전립선비대증을 가지고 있다. 전립선비대증에 의한 하부요로증상의 발생은 삶의 질을 떨어뜨린다. 특히 잦은 야간 배뇨는 숙면을 취

하기 어렵게 하며, 긴장을 초래하기도 하고, 운동을 제한시키며, 행복감을 심각하게 감소시킨다.

전립선비대증에 영향을 주는 외부 요인들에는 흡연, 비만, 유전적 요인, 대사증후군 등을 고려할 수 있다. 흡연은 전립선 비대증의 발생에 관련성이 없거나 매우 약하다. 비만은 수술시 비만도에 비례하여 제거된 전립선의 양이 더 많은 것으로 보고되어 관련성이 있을 것으로 알려져 있다.

또한 전립선비대증으로 수술받은 환자의 자손들이 같은 수술을 받을 확률이 그렇지 않은 사람들에 비하여 약 4.2배 높은 것으로 보고되어 유전적 소인을 고려할 수 있다. 최근 대사증후군 환자들에서 전립선 비대증의 빈도가 높아 관련성이 있을 것이라는 의견이 제시되고 있다.



Benign Prostate Hyperplasia

40대 이상의 남성에서 주로 전립선비대가 나타나고 가장 중요한 원인은 테스토스테론과 노화이다. 테스토스테론은 대부분 고환에서 생성되며 사춘기 전후로 남성 성기의 발달과 전립선의 발달 등 2차 성장을 유도하고 뼈의 성장에도 관여한다. 노년기가 되면 테스토스테론 수치가 상대적으로 낮아지지만 오히려 전립선비대증은 더 많이 발생하게 된다.

하지만 선천성성선기능저하증 환자 또는 사춘기 전에 거세된 사람에서는 전립선암이나 전립선비대증이 발생하지 않는다. 이러한 질환은 고환기능이 감소하기 시작하는 연령에서 주로 발생하며, 이는 전립선질환의 발생과 남성호르몬의 상관관계가 단순하지 않음을 의미한다.

■ 병인

테스토스테론과 DHT은 다른 호르몬과 마찬가지로 전립선 같은 기관의 기능을 조절하는 화학물질 전달자로서의 역할을 담당한다. 이들의 생물학적 반응은 상이하지만 동일한 AR와 결합한다. 남성호르몬-AR 복합체는 남성호르몬 반응소(AR)라 불리는 핵 DNA 염기서열과 결합한 후 남성호르몬 의존성 유전자의 전사(transcription)를 증가시켜 호르몬 의존성 세포 효과, 즉 단백질 합성을 유발한다.

예를 들면, 전립선에서 DHT-AR 복합체가 특이 남성호르몬 반응소와 결합하면, 세포의 기능과 성장을 조절하는 조절단백 및 PSA 등이 생성된다. 한편 남성호르몬에 민감한 조직에서 남성호르몬 유입이 중단되면 단백질 합성이 감소되고 조직의 퇴화가 일어난다. 남성호르몬 박탈은 PSA와 같은 남성호르몬 의존성 유전자의 불활성화와 함께 세포자멸사와 관련 있는 특이 유전자의 활성을 유도한다.

테스토스테론과 DHT은 수용체와의 결합 및 DNA와의 상호작용에서 차이를 나타내지만, 그 분자적 기전은 불분명하다. 테스토스테론과 DHT은 전립선에서 유사한 비율로 동일한 AR와 결합하지만, DHT-AR 복합체가 테스토스테론-AR 복합체보다 더 안정적이기 때문에 해리되는 비율이 낮아 전립선 내의 대부분 AR는 테스토스테론보다 DHT과 결합한 상태로 존재한다. 연령이 증가하여 혈중 테스토스테론 농도가 낮아지더라도 전립선에서는 AR가 높은 농도를 유지하고 DHT이 축적되어 정상 농도를 나타내기 때문에 남성호르몬 의존성 세포 성장은 지속된다.

따라서 5-알파환원효소의 주된 역할은 테스토스테론을 AR와 친화도가 더 높은 DHT으로 전환시켜 남성호르몬의 효과를 증대시키는 것이다. 전립선의 정상적 발달 및 생리적 관점에서 남성호르몬이 중요하지만, 테스토스테론과 DHT 중 어떤 것이 고령 남성의 전립선에 대해 유사분열촉진제(mitogen)로 작용하는지 불분명하다.

제2형 5-알파환원효소 억제제인 finasteride를 투여하면 혈중 및 전립선 내 DHT이 감소하여 세포자멸사를 통해 전립선 크기가 유의하게 감소함으로써 전립선비대증 증상이 개선되는데, 전립선 선조직의 위축은 원위부 세엽관(acinar duct)으로부터 근위부 세엽관으로 진행하며, 형태학적인 용적의 감소는 전립선의 이행대와 주변대에서 비슷한 정도로 이루어진다.

이러한 전립선비대증은 선조직의 증식과 간질조직의 증식으로 이루어져 있는데, 정상 전립선의 간질 조직 대 상피세포의 비율은 2:1이며 전립선비대증에서는 5:1이라고 보고되었다. 따라서 전립선비대증은 주로 간질 조직 특히 평활근의 증식으로 타나는 질환으로서 방광경부폐색은 전립선 평활근의 긴장도에 의해서 기능적 폐색이 나타날 수 있음을 의미한다.

■ 증상

전립선비대증의 증상에는 요주저(hesitancy), 약뇨(weak urinary stream), 간헐뇨 (intermittency), 복압배뇨 (abdominal straining voiding) 등의 폐색증상(obstructive symptom) 혹은 배뇨증상(voiding symptom)과 빈뇨 (frequency), 요절박(urgency), 야간뇨 (nocturia), 절박요실금(urge incontinence) 등의 자극증상(irritative symptom) 혹은 저장증상(storage symptom)이 있다.

전립선비대증과 관련하여 나타나는 증상은 중년 이후 배뇨와 관련하여 나타나는 증상을 일컫는 하부요로 증상(Low urinary tract symptoms, LUTS)의 범주에 포함된다. 하부요로 증상의 주된 원인 중 하나는 전립선폐색(BPO)으로 방광하부폐색을, 즉 해부학적인 폐색을 일으키고 또한 전립선 평활근을 지배하는 신경조절에 의한 기능적 폐색에 의해 증상을 일으킨다. 전립선폐색은 배출장애 증상과 저장장애 증상(빈뇨, 요절박, 야간뇨 그리고 절박성 요실금)을 일으킨다.

전립선비대증의 증상 중 빈뇨, 요절박, 야간뇨는 전립선이 커져서 방광을 자극하거나 방광감각기능의 이상으로 저장 기능에 장애가 생겨서 발생하며 잔뇨감, 요단절, 요주저 등의 증상은 방광의 수축력이 저하되거나 방광출구폐쇄에 의해 생긴다.

■ 주요 진단검사

전립선비대증을 진단하는 방법은 크게 하부요로증상의 경중, 방광출구폐색의 정도, 전립선 크기의 측정으로 나눌 수 있다.

1. 국제전립선증상점수(International Prostate Symptom Score, IPSS)

국제전립선증상점수(IPSS)는 1993년 WHO는 기본적인 검사기준으로 채택되었다. 이 설문지는 증상의 수량을 통해 질환의 정도나 치료 효과의 평가 및 관찰 시 증상의 진행 정도를 평가할 수 있는 유용성 때문에 중요하다. 따라서 이를 이용하여 역학조사나 치료효과 판정 등에 대한 다양한 연구를 진행하고 있다.

임상적으로 IPSS는 전립선비대증 관련 증상들에 대하여 그 정도에 따라 0~5점까지 점수화하여 해당점수를 합산하며 이 점수와 별도로 현재 증상의 정도가 자신의 삶에 어느 정도 영향을 주고 있는지를 0점에서 6점까지 나누어 삶의 질 점수를 측정한다.

IPSS 증상 점수가 7점 이하인 경우는 가벼운 증상으로, 8~19점은 중간 정도의 증상이 있는 것으로, 20점 이상인 경우는 심한 증상을 호소하는 것으로 평가한다. 이 설문지는 쉽게 환자 증상 정도를 평가할 수 있고 재평가를 해도 점수가 일관되게 나온다는 장점이 있다. 그러나 노인 환자는 질문을 잘 이해하지 못할 수도 있고 환자들의 성격에 따라 점수가 한쪽으로 편향되게 측정되는 등의 문제점이 있다.

이 설문지는 총 8개로 이루어진 문항들(잔뇨감 빈뇨 간헐뇨 요절박 약뇨 복압배뇨 요주저, 야간뇨)에 대해 증상의 중증도에 따라 0~7점의 점수로 측정하며, 증상과 관련된 일곱 항목을 이용하여 mild(0-7), moderate(8-19), severe(20-35)로 나눌 수 있다. 그리고 IPSS 생활만족도는 전립선비대증에 의한 삶의 질을 측정하는 것이다.

국제전립선증상점수(International Prostate Symptom Score, IPSS)

국제 전립선 증상 점수표 (IPSS)						
평소 (지난 한 달간) 소변을 볼 때의 경우를 생각하셔서 대략 5번쯤 소변을 본다고 하면 몇 번이나 다음의 불편한 증상이 나타나는지 해당 칸에 표시를 해 보십시오.						
	전혀 없음	5번 중 한 번	5번 중 1-2번	5번 중 2-3번	5번 중 3-4번	거의 항상
1. 평소 소변을 볼 때 다 보았는데도 소변이 남아있는 것같이 느끼는 경우가 있습니까?	0	1	2	3	4	5
2. 평소 소변을 본 후 2시간 이내에 다시 소변을 보는 경우가 있습니까?	0	1	2	3	4	5
3. 평소 소변을 볼 때 소변줄기가 끊어져서 다시 힘주어 소변을 보는 경우가 있습니까?	0	1	2	3	4	5
4. 평소 소변을 참기 어려운 경우가 있습니까?	0	1	2	3	4	5
5. 평소 소변줄기가 약하다거나 가늘다고 생각한 경우가 있습니까?	0	1	2	3	4	5
6. 평소 소변을 볼 때 소변이 금방 나오지 않아서 아랫배에 힘을 주어야 하는 경우가 있습니까?	0	1	2	3	4	5
7. 평소 잠자다 일어나서 소변을 보는 경우가 하룻밤에 몇 번이나 있습니까?	0	1	2	3	4	5
<div> <div>경증 (0-7점)</div> <div>중등도 (8-19점)</div> <div>중증 (20-35점)</div> </div>						

이 설문지는 환자 또는 의료 제공자에 의해서도 작성이 가능하며 치료의 효과를 판정하는 데에도 연속적으로 측정할 수 있다. 하지만 IPSS와 다른 전립선비대증 검사의 심한 정도는 완전히 일치하는 것은 아니며 증상 점수만으로는 환자가 느끼는 문제의 정도를 전적으로 판단할 수 없다.

2. 배뇨일지(Voiding diary)

배뇨일지는 3~7일간의 배뇨장애를 평가하는 데 유용한 도구로서 24시간 요량, 배뇨횟수, 배뇨간격, 배뇨 분포, 요실금이 일어나는 시간과 유발요소, 기능적 방광용적을 측정할 수 있다. 배뇨일지에서 알 수 있는 빈뇨와 야간뇨의 정도는 IPSS 점수에 의해 알 수 있는 하부요로증상과 유의한 상관관계가 있다. 정확한 배뇨평가를 위해서는 환자의 일상생활 중에도 지속적으로 배뇨일지를 작성해야 한다.

배뇨일지는 환자의 객관적인 임상 정보를 제공하는데, 이를 통해 24시간 동안 배뇨량을 파악하여 수분 섭취량의 증가 여부를 확인할 수 있고, 배뇨량이 줄거나 각각의 배뇨량이 일정치 않은지를 확인하여 과민성 방광을 의심할 수도 있다.

배뇨일지(Voiding Diary)

참고 2. 배뇨일지						
날짜	년	월	일			
기상시간	시 분					
취침시간	시 분					
시간	배뇨 횟수	배뇨량(ml)	결박도 정도			요실금
오전 6시			1, 2, 3, 4, 5			
7시			1, 2, 3, 4, 5			
8시			1, 2, 3, 4, 5			
9시			1, 2, 3, 4, 5			
10시			1, 2, 3, 4, 5			
11시			1, 2, 3, 4, 5			
정오 12시			1, 2, 3, 4, 5			
오후 1시			1, 2, 3, 4, 5			
2시			1, 2, 3, 4, 5			
3시			1, 2, 3, 4, 5			
4시			1, 2, 3, 4, 5			
5시			1, 2, 3, 4, 5			
6시			1, 2, 3, 4, 5			
7시			1, 2, 3, 4, 5			
8시			1, 2, 3, 4, 5			
9시			1, 2, 3, 4, 5			
10시			1, 2, 3, 4, 5			
11시			1, 2, 3, 4, 5			
자정 12시			1, 2, 3, 4, 5			
새벽 1시			1, 2, 3, 4, 5			
2시			1, 2, 3, 4, 5			
3시			1, 2, 3, 4, 5			
4시			1, 2, 3, 4, 5			
5시			1, 2, 3, 4, 5			

1 --- 요절박 증상 없음 일반적인 배뇨감각, 하던 활동을 계속 하다가 편안 시간에 소변을 볼.
 2 --- 경중 요절박 요절박을 느끼지만 쉽게 참을 수 있음. 하던 활동이나 업무를 빨리 마친 후 화장실에 감.
 3 --- 중등도 요절박 요절박이 있어 하던 활동이나 업무를 중단하고 바로 화장실에 가야 함.
 4 --- 심한 요절박 강한 요절박이 있어 거의 소변을 참을 수 없음. 하던 활동이나 업무를 즉시 중단하고 속옷을 적시지 않기 위해서 화장실로 바로 뛰어 가야 함.
 5 --- 절박성 요실금 아주 강한 요절박. 소변을 참을 수 없어 화장실에 도착하기도 전에 속옷을 적실.

3. 요속검사 및 잔뇨량 측정

요속검사는 시간 당 배뇨량을 측정하여 배뇨기능에 대한 정보를 제공하는 비침습적이고 간편한 검사로서 요속검사에 이상 소견이 있을 경우 방광출구폐색이나 배뇨근 기능이상을 의심할 수 있다. 하지만 요속검사와 잔뇨량 측정은 반복 측정에 대한 개연성이 떨어지는 타당성 문제가 존재한다. 환자는 평소의 배뇨처럼 편안한 환경에서 요의가 느껴질 때 자연스럽게 배뇨하도록 하며, 배뇨량이 150ml 이상 되어야 의미 있는 결과를

얻을 수 있다. 정상최대요속은 일반적으로 20~25ml/sec이며, 최대요속은 배뇨량에 따라 변하며 나이가 증가함에 따라 감소한다.

최대 요속이 10ml/sec 이하인 경우 압력요류검사(pressure-flow study)에서 알 수 있는 방광출구폐색일 경우가 비교적 높게 나타난다. 이런 경우 수술 치료에 좋은 반응을 보일 확률이 높다. 하지만 방광근력저하와 방광출구폐색을 구분하지는 못하기 때문에 치료법 결정을 위한 보다 정확한 진단을 위해서는 압력요류검사가 필요하다.

잔뇨량 측정은 초음파를 이용하는 방법과 도뇨관을 이용하여 측정하는 방법이 있다. 초음파를 이용하는 경우는 비침습적인 장점이 있는 반면 도뇨관을 이용한 방법보다는 정확하지 못한 단점이 있다. 반면 도뇨관을 이용하여 측정하는 경우는 정확하지만 침습적 방법으로 환자에게 불편함을 주는 단점이 있다.

초음파를 이용한 잔뇨량 측정은 도뇨관을 이용하여 잔뇨량을 측정하는 경우와 정확도가 상당히 일치하기 때문에 잔뇨량이 많이 남을 거라고 의심되는 환자에서 시행해보는 것이 좋다.

4. 전립선특이항원(Prostate specific antigen, PSA)

1980년대 후반 PSA 검사의 도입으로 전립선암에 대한 선별은 크게 발전하였으며, 전립선 조직검사의 시행 건수와 전립선암의 발병률은 크게 증가하였다.

PSA는 정액에서는 다량으로 검출되지만 혈중에서는 극소량으로 존재해야 정상이다. 전립선암의 선별검사서 혈중 PSA의 기준치는 0~4ng/dL이며, 이보다 높은 경우 전립선암을 감별하기 위하여 전립선 생검을 고려해야 한다.

또한 PSA는 전립선비대증, 전립선염, 전립선의 괴사 등에서도 증가할 수 있다. 그 외 요로감염과 관련된 전립선 염증과 요폐(urinaryretention), 도뇨(urethral catheterization)와 관련된 외상 등도 PSA 수치를 상승시킬 수 있다.

PSA 수치가 4~10ng/dL인 경우 전립선암의 진단에 대한 민감도와 특이도를 높이기 위해 PSA density(PSA/prostate volume), PSA velocity(Δ PSA/1 year), age specific PSA reference range, free/total PSA ratio, complex PSA 등을 사용하기도 한다.

혈중 PSA 수치가 전립선 크기와 관련이 있으며 전립선비대를 유용하게 예측할 수 있는데, 한국인에서의

PSA와 전립선 크기와의 관계는 백인과 비슷하였으나, 한국인은 백인에 비해 낮은 PSA 수치와 작은 전립선 크기를 가졌다. 또한 전립선 크기가 40mL 이상임을 예측할 수 있는 PSA 수치의 age-specific criteria는 60대, 70대, 80대에 각각 $>1.3\text{ng/mL}$, $>1.7\text{ng/mL}$, $>2.0\text{ng/mL}$ 이었다. 이처럼 혈중 PSA 검사는 하부요로증상을 동반한 환자에서 전립선 크기의 예측인자이며, 임상적 결정을 내리는 데 도움이 된다.

PSA 진단 시 중요한 항목은 유리형 전립선특이항원 비율(percent free PSA), PSA 밀도(PSA density, PSAD), PSA 속도(PSA velocity)이다.

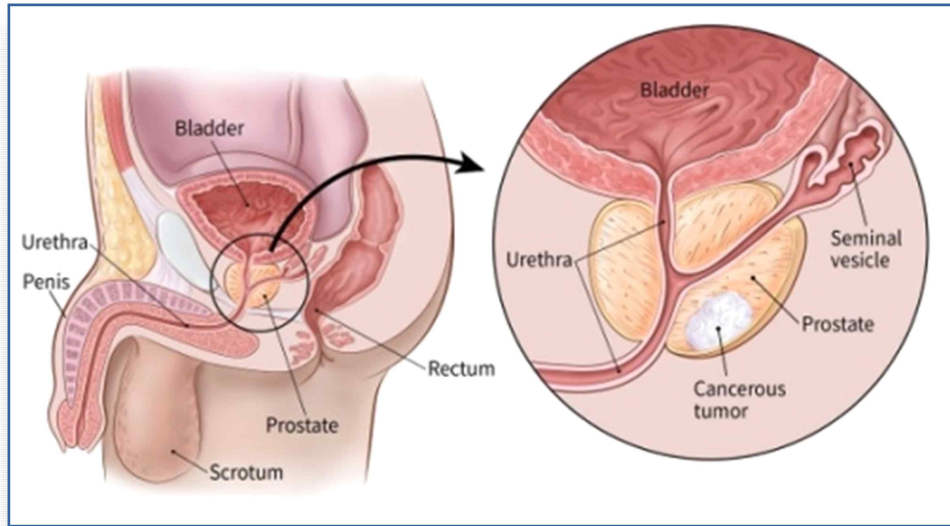
5. 직장수지검사

직장수지검사는 전립선비대증 초기 평가에 있어서 필수적인 검사이다. 직장수지검사를 통해 결절이 만져지거나 딱딱하게 만져지는 부분이 있으면 조직검사를 고려해야 한다. 전립선초음파검사는 전립선비대증에 있어서 초기 평가에 필수적인 검사는 아니지만 사정관 폐쇄 유무, 정낭의 병변을 확인하기 위하여 필요하다.

또한 전립선 석회화, 전립선 실질 내 고반향 및 저반향 에코, 전립선 주위 정맥총 확장, 전립선 피막의 불규칙성, 전립선 요도 주위부의 불규칙성 같은 이상소견을 관찰할 수 있다. 아울러 전립선비대증 진단에 있어 전립선 크기의 측정은 중요하다. 그 이유는 전립선 크기가 전립선비대증의 임상적 경과와 치료에 대한 반응에 영향을 주기 때문이다.

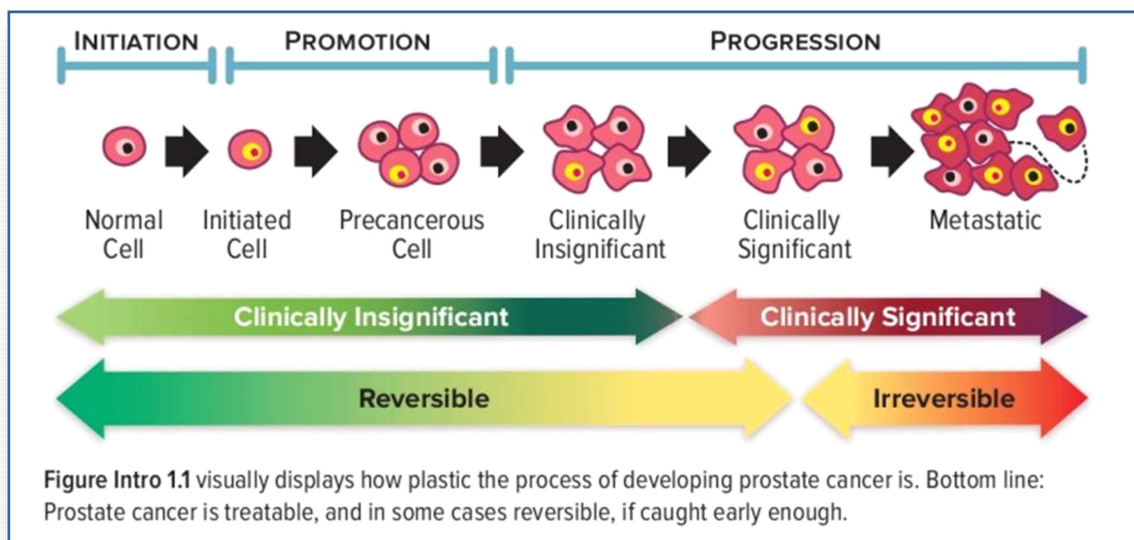
■ 전립선암(Prostate Cancer)

전립선암은 주로 전립선의 가장자리 말초부위에 발생하며 요도에 직접 영향을 주기까지는 비교적 시간이 필요하며 암의 초기에는 별다른 증상을 느끼지 않는 경우가 많다. 하지만 암조직이 요도를 압박하여 소변이 잘 나오지 않고, 약해지며 보고 난 후에도 남아있는 것 같은 잔뇨감, 마렵기 시작하면 참기 힘든 요절박, 자꾸 보게 되는 빈뇨, 참지 못해 지리는 요실금까지 다양한 배뇨 증상을 보일 수 있고 정액에 피가 섞여 나오는 혈정액증이나 혈뇨 등을 보일 수도 있다. 더 진행하여 방광과 요관에 영향을 주면 요관 폐색에 의해 수신증과 신부전을 유발하기도 한다.



Prostate Cancer

전립선암은 그 진행 단계에 따라 국소전립선암(localized prostate cancer), 국소진행성전립선암(locally advanced prostate cancer), 진행성전립선암(advanced prostate cancer)으로 분류할 수 있다.

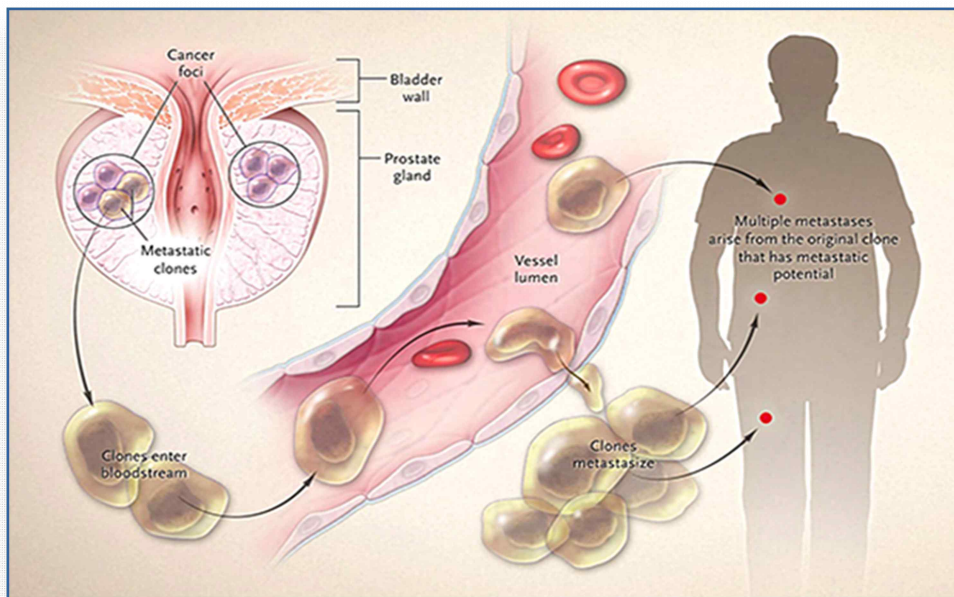


국소진행성전립선암은 전립선에 국한되지 않고 전립선 피막 이상을 침범한 T3, T4 단계의 전립선암을 의미하며 먼 곳 전이가 없이 국소 골반 림프절 전이만 있는 전립선암도 이 범주에 포함된다. PSA 선별검사가 널리 시행되면서 초기 단계의 저위험도 국소전립선암(low risk localized prostate cancer)의 진단율이 높아짐에 따라 전립선암의 치료율은 높아졌으며 전립선암으로 인한 사망률은 매우 감소하였다.

그러나 아직도 많은 환자들이 국소 진행성 및 진행성전립선암 단계에서 진단이 되고 있으며 약 80%의 환자들만이 국소전립선암으로 진단되며 나머지 10%–20%의 환자들은 국 진행성 이상의 단계에서 전립선암을 진단받고 있다.

■ 전이성 전립선암(Metastatic prostate cancer)

전이성 전립선암은 흔히 뼈로 전이되는데, 골수에서는 피를 만드는 조혈작용이 일어나므로 전립선암이 뼈로 전이되면 피가 생성되지 못해 빈혈이 생길 수 있다. 뼈 중에서도 특히 척추뼈와 골반뼈로 잘 전이되는데, 척추로 전이되면 허리가 심하게 아플 수 있다. 또한 전립선암이 골반림프절로 전이되면 하지의 림프절이 순환되지 않아 다리가 부을 수 있다.



Metastatic Prostate Cancer(출처: www.nejm.org)

■ 거세저항성전립선암(Castration resistant Prostate cancer, CRPC)

전이성전립선암인 경우 남성호르몬 억제를 위해 거세(무고환)술을 시행하거나 호르몬을 투여하면 암이 억제된다. 이 거세법은 초기에는 비교적 좋은 반응을 보이지만 시간이 경과하면서 전립선암 세포들이 남성호르몬 차단에 의해 세포자멸사(apoptosis)가 되지 않고 더이상 호르몬 치료에 반응하지 않는 거세저항성전립선암(CRPC)으로 전환된다.

CRPC는 혈중 테스토스테론이 거세 수치로 감소되어 있는 상태에서 AR를 통하여 작용을 나타내는 모든 약제를 중단한 후에도 PSA의 감소를 보이지 않으며, 의미있는 PSA의 상승 또는 방사선학적 진행을 보이는 경우로 정의된다. CRPC를 치료 없이 방치하였을 경우 평균 생존기간은 12개월 미만이며 각종 치료에 따른 전이성전립선암 환자의 평균 생존 기간은 3년 이내이고, 국소 침윤성 질환의 경우 평균 생존 기간은 4.5년에 불과하다.

이러한 CRPC는 AR의 활성화에 따라 단계적으로 진행된다. 1단계는 내분비 테스토스테론에 반응하는 단계로 CRPC로 진행되기 이전 단계이며 4단계는 안드로겐 또는 AR를 거치지 않고도 암 세포가 진행하는 마지막 단계이다. CRPC의 진행은 고환에서 테스토스테론이 생성되지 않아 부신과 전립선암 세포에서 테스토스테론을 생성할 수 있고 AR가 안드로겐 이외의 리간드(ligand)에 의해 활성화되거나 안드로겐에 대한 수용체 결합력이 증가되기 때문이다. 또한 AR가 과다 발현될 때, 안드로겐 활성화에 관여하는 다양한 인자가 과다 발현될 때에도 CRPC로 진행된다.

거세 저항 상태로 전환되는 기전에 대해서는 아직 확실히 알려지지 않았으나 정상적인 안드로겐 신호 체계의 변형이 중심적인 역할을 하는 것으로 보인다. AR의 돌연변이는 수용체의 표현 이상을 유도하거나 안드로겐 민감도에 변화를 초래한다. 또한 다양한 종양억제유전자의 변이, 세포의 성장과 분화, 사멸을 조절하는 다양한 암유전자들의 변형, 종양혈관생성능의 증가가 나타난다. 더구나 호르몬 치료에 반응을 하지 않는 신경내 분비세포의 출현과 다양한 성장인자들의 발현은 CRPC의 중요한 요인이 될 수 있다.

일단 거세법에 대해 반응을 하지 않는 CRPC는 임상적 예에 매우 해결하기 어려운 문제이다. CRPC로 진행된 환자들은 다양한 임상적 특성을 보이며, 치료 방법에 대한 명확한 지침이 부족한 상황이기 때문에 때때로 치료 방향을 세우기 어렵게 되기 때문이다. 현재 여러 항암제 또는 호르몬 제제들이 CRPC를 치료하기 위해 사용되고 있으나 생존 기간을 효과적으로 향상시킬 수 있는 약제 및 투여 방법은 아직까지 개발되지 못하고 있는 실정이다. 그 동안 주로 연구되었던 항암제는 estramustine, mitoxantrone, prednisolone, docetaxel 등으로 여러 연구에서 CRPC에서 PSA 반응률이나 무진행 생존기간을 유의하게 증가시키는 것으로 보고되었다.

■ 병인

전립선에서 생기는 암의 95%는 관선방분비상피(duct-acinar secretory epithelium)에서 발생하는 선암이고, 5%는 이행 세포암이 차지한다. 선암의 85%는 주로 말초대에서 발생한다. 전립선에 생긴 전암성 변화를 전

립선 상피 내 신생물이라고 하는데, 이는 전립선암 환자의 약 1/3에서 발견된다. 분화도가 나쁜 고악성도 전립선 상피 내 신생물은 침윤성 전립선암의 80%에서 발견되며, 분화도가 좋은 저악성의 전립선 상피내 신생물은 침윤성 전립선암의 20%에서 발견되어 고악성도의 전립선 상피 내 신생물은 전립선암의 전구병변으로 생각된다.

이러한 전립선암의 발생 및 진행에 있어서 안드로젠의 중요성이 입증되어 있다. 전립선에서 가장 중요한 작용을 하는 남성호르몬은 DHT으로서 이는 5-알파환원효소에 의해 테스토스테론으로부터 생성된다. 혈중에서는 테스토스테론 수치가 DHT에 비해 4-7배 높으나 전립선 안에서는 그 비율이 역전이 되며, DHT는 테스토스테론에 비해 AR에 대해 10배 이상의 친화도로 결합하여 복합체를 형성한 후 핵내로 이동해 안드로젠 반응요소(androgen response element, ARE)의 활성을 촉진하게 된다. 따라서 테스토스테론 및 DHT과 전립선암 발생과의 관련성에 대한 많은 임상연구가 있다.

■ 검진

최근 전립선암은 한국에서도 증가 추세에 있는 암이다. 국가암검진사업에는 들어가 있지 않지만 미국에서는 여명이 10년 이상인 남성에서 1년에 1회 혈중 전립선특이항원(PSA)와 직장수지 검사를 시행하기를 권고하고 있다.

암종별 검진주기 및 검진방법			
암종	검진대상	검진주기	검진방법
 위암	만 40세 이상 남녀	2년	위내시경검사 (단, 위내시경검사를 실시하기 어려운 경우 위장조영검사 선택적 시행)
 대장암	만 50세 이상 남녀	1년	분변장혈검사(대변검사) : 이상소견시 대장내시경검사 (단, 대장내시경검사를 실시하기 어려운 경우 대장아중조영검사 선택적 시행)
 간암	만 40세 이상 남녀로 간암발생고위험군*	6개월	복부초음파검사 + 혈청알파태아단백검사
 유방암	만 40세 이상 여성	2년	유방촬영술
 자궁경부암	만 20세 이상 여성	2년	자궁경부세포검사

* 간암발생고위험군 : 간염만종, B형 간염항원 양성, C형 간염항체 양성, B형 또는 C형 간염 바이러스에 의한 만성 간질환 환자로서
해당하는 질병분류코드에 의료이용을 한 경우

2018 국가암검진사업 안내

정상 PSA는 4ng/mL 이하이며 10ng/mL 이상이면 암이 진단될 확률이 50%, 4~10ng/mL 범위이면 20%로 알려져 있다. 초기 PSA와 직장수지 검사로 위험도와 이익을 평가하여 전립선 검진을 실시한다.

나이에 따라 45~49세에서는 직장수지 검사가 정상이고 PSA가 1ng/mL 이상이면 1~2년 간격으로 검진을 시행한다. 이때 PSA 1ng/mL 이하면 50세에 반복하여 다시 검사한다.

50세 이상에서는 직장수지 검사가 정상이고 3ng/mL 이하이면 1~2년 간격으로 반복해서 검사하고 3ng/mL 이상이면 직장초음파 전립선조직검사를 시행하고 6~12개월마다 경과를 관찰한다. 또 free PSA, prostate health index, PSA3 같은 특이도가 높은 검사를 시행할 수 있다.

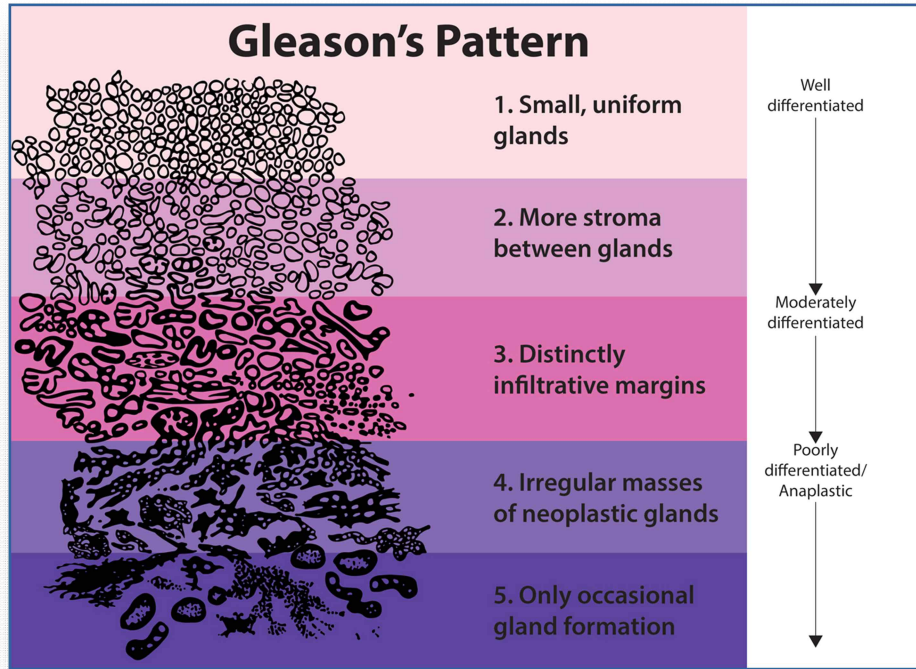
검진은 75세까지 시행하며, 75세에 PSA 3ng/mL 이하면 검진을 중단한다. 위의 검진 방법은 미국을 기준으로 설명한 것으로 전립선 환자가 증가함을 고려하여 국내에 적합한 검진 방법을 연구할 필요가 있다.

■ 치료 및 예후 결정 요인

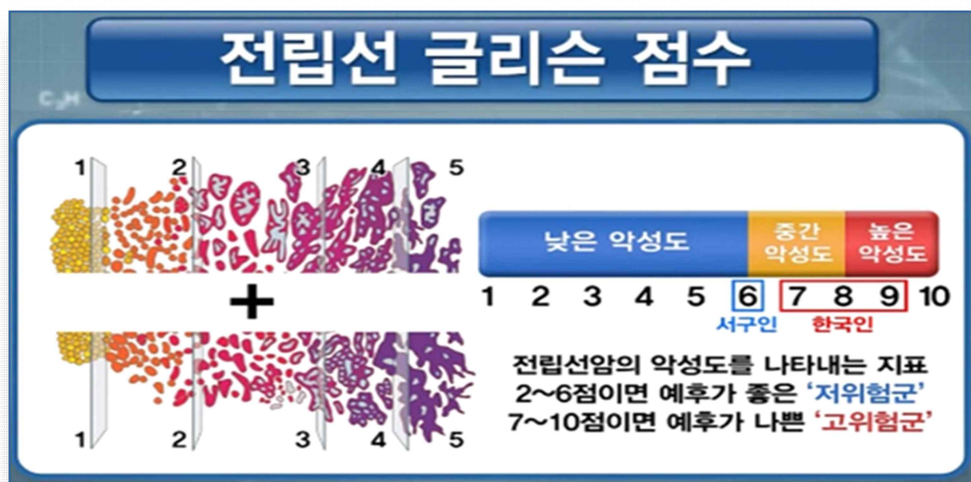
전립선암의 치료 및 예후를 결정하는데 있어서 전립선 조직검사 시 글리슨 점수(Gleason score), 임상적 병기, PSA 등의 여러 가지 요인들이 고려되고 있다. 이 중 전립선 조직검사 시 글리슨 점수가 환자 예후를 예측하는데 중요한 인자로 알려져 있다. 하지만 수술 전 전립선 조직검사 글리슨 점수가 근치적 전립선 절제술 후 때때로 병리학적 등급 상향(pathological upgrading) 혹은 병리학적 등급 하향(pathological downgrading)을 보일 수 있다.

1. 글리슨 점수(Gleason score)

전립선암의 조직학적 분류에는 임상적 예후가 가장 중요한 변수로 작용하며, 그 외에 선(gland) 조직의 분화 정도, 세포학적 이형성 정도, 핵의 이상소견 등에 따라 분류할 수 있다. 여러 분화도 분류법 중 재현성과 예후에 대한 예측성이 높은 Gleason에 의한 분류법이 가장 널리 사용되고 있다.



이 방법은 약확대 현미경 하에서 보았을 때 나타나는 선의 형태(architecture)를 분화가 제일 좋은 1등급에서부터 가장 나쁜 5등급까지로 나눈 다음 가장 많이 나타나는 양상과 그 다음으로 많이 나타나는 양상의 분화도를 합쳐서 나타내며 글리스 점수라고 한다.



글리스 점수 4 이하는 분화도가 아주 좋은 것이고, 5~7은 중등도 이고, 8이상은 분화도가 좋지 않은 것이다. 그러나 글리스 점수 7 이상은 피막의 침범, 정낭 침범, 절제 변연 양성, 림프절 전이의 의미 있는 예후 인자로 생각되어 임상적으로 나쁜 분화도의 전립선암으로 간주된다.

2. 병기(TNM staging)

전립선암은 미국에서 가장 많이 진단되는 남성암으로 평균 수명의 증가, 식습관의 서구화, 선별검사로 혈중 PSA 검사가 널리 사용되며 한국에서도 급속도로 증가하고 있는 종양이다. 전립선 조직검사 시 글리슨 점수 8점 이상 혹은 임상적 병기 T2c 이상 혹은 PSA 20ng/mL 이상의 전립선암이 고위험 전립선암의 정의로 널리 이용되고 있다.

TNM Staging

- 초기종양(T)
 - ▶ TX: 평가할 수 없는 초기 종양
 - ▶ T0: 초기 종양의 근거가 없음
 - ▶ T1: 촉진 또는 영상에서 보이지 않는 임상적으로 불현성인 종양
 - T1a: 잘라낸 조직의 5% 이하에서 종양의 부차적 조직 소견
 - T1b: 잘라낸 조직의 5% 이상에서 종양의 부차적 조직 소견
 - T1c: 생검으로 종양 확인(예, PSA 상승으로 인한)
 - 주의: 촉진 또는 영상에서 보이지 않는, 생검에서 한쪽 엽 또는 양엽에서 발견된 종양은 T1c으로 분류
 - ▶ T2: 전립선에 국한된 종양
 - T2a: 한쪽 엽의 절반 또는 그 이하를 포함하는 종양
 - T2b: 한쪽 엽의 절반 이상을 포함하나 양엽 모두를 포함하지는 않는 종양
 - T2c: 양엽을 포함하는 종양
 - 주의: 전립선점 또는 피막으로의 침입(넘지는 않음)은 T3 아닌 T2
 - ▶ T3: 전립선 피막을 통한 종양 확산
 - T3a: 피막 밖으로 확산(한쪽 또는 양쪽)
 - T3b: 저장낭으로 종양 침입
 - ▶ T4: 고정되어 있거나 저장낭이 아닌 근접 조직으로 침입: 방광목, 외항문 괄약근, 직장, 거근 및/또는 골반벽
- 국소림프절(N)
 - ▶ NX: 평가되지 않는 국소림프절
 - ▶ N0: 국소림프절 전이가 없음
 - ▶ N1: 국소림프절로 전이
- 원격전이(M)
 - ▶ MX: 평가되지 않는 원격전이
 - ▶ M0: 원격전이가 없음
 - ▶ M1: 원격전이
 - M1a: 국소림프절이 아님
 - M1b: 골
 - M1c: 골질환 포함 또는 포함하지 않는 다른 부위
 - 주의: 대부분의 진행된 카테고리인 M1c은 한 부위 이상에 전이가 존재 시 사용

Histopathologic Grade(G)

- GX: 평가될 수 없는 단계
- G1: 잘 분화(약간 퇴화) (Gleason 2-4)
- G2: 중등도 분화(중등도 퇴화) (Gleason 5-6)
- G3-4: 잘 분화되지 않거나 미분화(두드러진 퇴화) (Gleason 7-10)

American Joint Committee on Cancer(AJCC) Stage Groupings

- Stage I
 - T1a, N0, M0, G1
- Stage II
 - T1a, N0, M0, G2-4
 - T1b, N0, M0, 모든 G
 - T1c, N0, M0, 모든 G
 - T1, N0, M0, 모든 G
 - T2, N0, M0, 모든 G
- Stage III
 - T3, N0, M0, 모든 G
- Stage IV
 - T4, N0, M0, 모든 G
 - 모든 T, N1, M0, 모든 G
 - 모든 T, Any N, M1, 모든 G

3. PSA

PSA 수치의 상승은 전립선암의 가능성이 있음을 의미하기 때문에 전립선비대증과 전립선암을 감별할 필요가 있는 경우 PSA 검사를 시행한다. PSA 검사는 기대 여명(life expectancy)이 10년 이상이고 전립선암의 진단이 환자의 치료 방향을 변화시킬 수 있을 때 해야 한다. 하지만 기대 여명이 10년 미만이거나, 전립선암 치료의 적응증이 아닌 경우 PSA 수치의 측정은 권장되지 않는다.

따라서 적어도 10년 이상의 기대 여명을 가지고 있는 환자, 그리고 전립선암을 진단함으로써 치료를 변화시킬 수 있고 PSA 수치의 측정이 전립선 크기 등을 추정하여 하부요로증상(LUTS)에 대한 치료를 변화시킬 수 있는 경우 PSA 검사를 시행하여야 한다.

■ 임상적으로 국소적인 전립선암 환자의 위험도 단계화

미국암학회(National Comprehensive Cancer Network)와 유럽비뇨기과학회(European Association of Urology)는 임상적으로 국소적인 전립선암 환자의 위험도를 저위험군, 중등도위험군, 고위험군으로 분류하고, 이 중 고위험군은 전립선 조직검사 시 글리슨 점수 8점 이상 또는 임상적 병기 T2c 또는 PSA 20ng/mL 이상인 경우로 정의하고 있다.

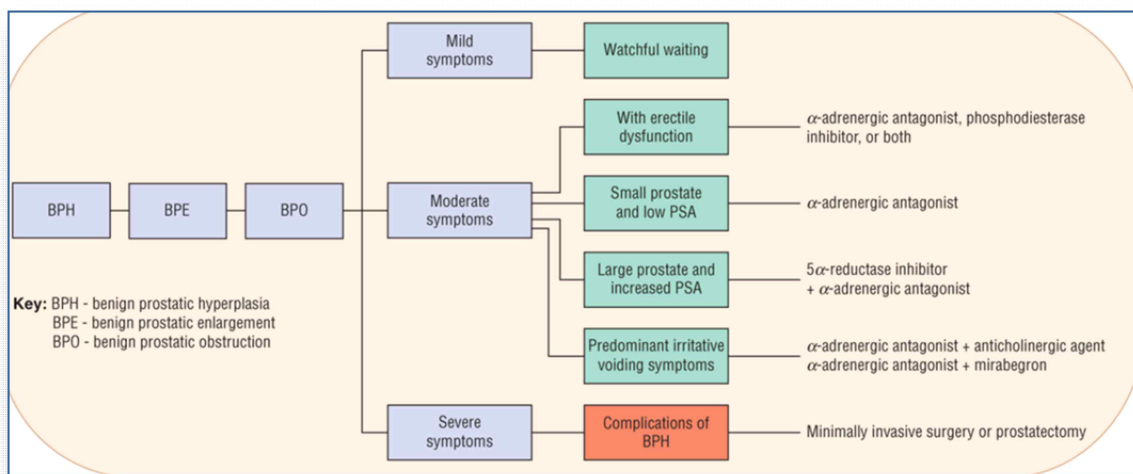
고위험 전립선암에 대한 치료에는 근치적 전립선 절제술, 방사선 치료, 호르몬 치료 등이 시행되고 있으나 아직까지 명확한 치료 방법이 알려져 있지 않으며 충분한 치료에도 불구하고 불량한 예후를 보이는 것으로 보고되고 있다.

임상적으로 국소적인 전립선암 환자의 위험도 단계화	
저위험 <ul style="list-style-type: none"> • PSA ≤10 ng/mL이고 • Gleason score ≤6이며 • Clinical stage T1c 또는 T2a 	<ul style="list-style-type: none"> • Gleason score 2-4: 낮은 생물학적 공격성을 의미 • Gleason score 5-6: 중등도의 생물학적 공격성을 의미 • T1c: 생검에 의해 종양 확인(예, PSA 상승 때문에) • T2a: 한쪽 엽의 절반 또는 미만을 포함하는 종양
중등도위험 <ul style="list-style-type: none"> • 10 < PSA ≤20 ng/mL 또는 • Gleason score 7 또는 • Clinical stage T2b • 그러나 고위험 조건이 되지 않음 	<ul style="list-style-type: none"> • Gleason score 7이상: 생물학적으로 공격적인 종양 • T2b: 한쪽 엽의 절반 이상을 포함하나 양엽 모두를 포함하지는 않는 종양
고위험 <ul style="list-style-type: none"> • PSA >20 ng/mL 또는 • Gleason score 8 -10 또는 • Clinical stage T2c 	<ul style="list-style-type: none"> • Gleason score 7이상: 생물학적으로 공격적인 종양 • T2c: 양엽에 종양이 있음

약물요법

■ 전립선비대증

전립선비대증의 약물요법은 기본적으로 전립선의 크기가 작고 PSA가 낮은 경우 알파 1-차단제를 사용하고, 전립선의 크기가 크고 PSA가 높은 경우 5-알파환원효소억제제와 알파-1 차단제를 병용하며, 이에 과민성 배뇨 증상이 있으면 항콜린제와 mirabegron을 추가 병용한다. 특히 발기부전에 있는 경우에는 알파 1-차단제 또는 PDE-5 억제제를 사용하든지 병용하든지 한다.



Management of Benign Prostatic Hyperplasia(출처: www.acespharmacy.com)

따라서 전립선비대증에 하부요로 증상을 동반하는 경우 알파 1-차단제, 5-알파환원효소억제제 또는 병용 요법, 알파 1-차단제와 항콜린제 병용요법 등을 사용한다.

■ 전립선암

전립선암은 초기에는 전립선에만 국한된다. 그러므로 초기 치료는 전형적으로 전립선 적출수술이나 전립선 방사선 요법, 또는 일부 환자의 경우 적극적 개입 요법 없이 관찰만 한다. 전립선암이 국한되고 개입이 요구 되는 전립선암의 경우 수술 또는 방사선 요법은 암세포의 제거로 치료 효과가 있다. 하지만 약 30%의 경우에 실패하고, 통상적으로 PSA 수준 상승으로 상승되면서 전립선암이 계속하여 진행된다.

1. 진행성전립선암

진행되는 전립선암을 가진 경우는 진행성 또는 재발성 전립선암을 갖는다. 전립선암 세포가 이의 증식과 생존에 있어서 AR에 좌우되기 때문에 진행성전립선암에 걸린 남성은 테스토스테론생성억제제(LHRH 작용제 등)를 단독 또는 AR 상의 잔류 테스토스테론의 작용에 길항하는 항안드로겐제와 병용한다.

이들 치료는 혈청 테스토스테론을 거세 수준으로 감소시켜 일반적으로 일정 기간 동안 질환의 진행을 늦춘다. 이 접근법은 일부 환자들에게는 PSA의 감소 및 가시적인 종양의 퇴화로 효과적이다. 그러나, 결국 대부분의 환자가 거세저항성전립선암(CRPC)으로 재성장으로 이어진다.

호르몬치료로 환자 대부분이 반응을 보여 임상적으로 호전된다. 남성호르몬을 박탈하는 호르몬치료(androgen deprivation therapy, ADT)에는 goserelin, leuprolide, triptorelin 등의 LHRH 작용제 및 길항제, bicalutamide, flutamide, cyproterone 등의 항안드로겐제가 단독 혹은 병용요법으로 사용되고 있다. 최근에 개발된 스테로이드성 항안드로겐제 abiraterone과 LHRH 수용체길항제 enzalutamide의 경구용 이차 호르몬 약제 치료를 통해 과거에 비해 훨씬 좋은 치료 결과를 얻게 되었다.

GnRH 작용제의 사용은 계속해서 전립선암 치료의 중심이 되고 있다. 그러나 약제에 의한 안드로겐 고갈은 통상적으로 제한된 기간 동안에 효과적이며, 낮은 수준의 순환 안드로겐에도 불구하고 전립선암은 진행하여 성장하는 능력을 되찾는다.

2. 전이성전립선암

전이성전립선암의 치료에는 남성호르몬을 억제하는 호르몬치료가 대표적이다. 남성호르몬의 생성을 차단하거나 작용을 억제하면 암세포가 사멸하거나 성장이 억제된다. 따라서 남성호르몬을 차단해 전립선암의 진행을 막거나 속도를 늦추는 것이다.

3. 거세 저항성 전립선암(CRPC)

CRPC은 전립선암이 체내의 다른 부분에 전이되었는지 여부에 따라 비전이성 또는 전이성으로 분류된다. 전이성전립선암, 특히 CRPC의 치료는 매우 빠른 속도로 발전하고 있다. 호르몬치료 병력이 없는 전이성 전립선암의 초치료는 외과적 거세술 또는 약물을 이용하여 혈중 남성호르몬을 거세 수준까지 낮추거나 남성

호르몬 수용체를 차단하는 다양한 호르몬제를 사용할 수 있다.

처음 CRPC의 항암치료에는 estramustine 단독요법과 mitoxantrone과 prednisone의 병용요법에 불과하였다. Estramustine의 알킬화 작용은 미미하면서 주로 미세관과 핵 바탕질에 결합함으로써 작용하는데 단일제로 사용하였을 때의 반응률은 20% 내외로 낮아 대개 병용요법 제제로 사용한다.

CRPC 치료제에는 크게 비호르몬치료제와 비호르몬치료제로 구분한다. 전통적인 화학요법제로서 mitoxantrone, docetaxel 등이 사용되었으며 최근에는 cabazitaxel 드이 사용되고 있다. 또한 호르몬제로서 안드로겐 합성 억제제인 abiraterone과 안드로겐수용체 억제제인 enzalutamide가 사용되고 있다.

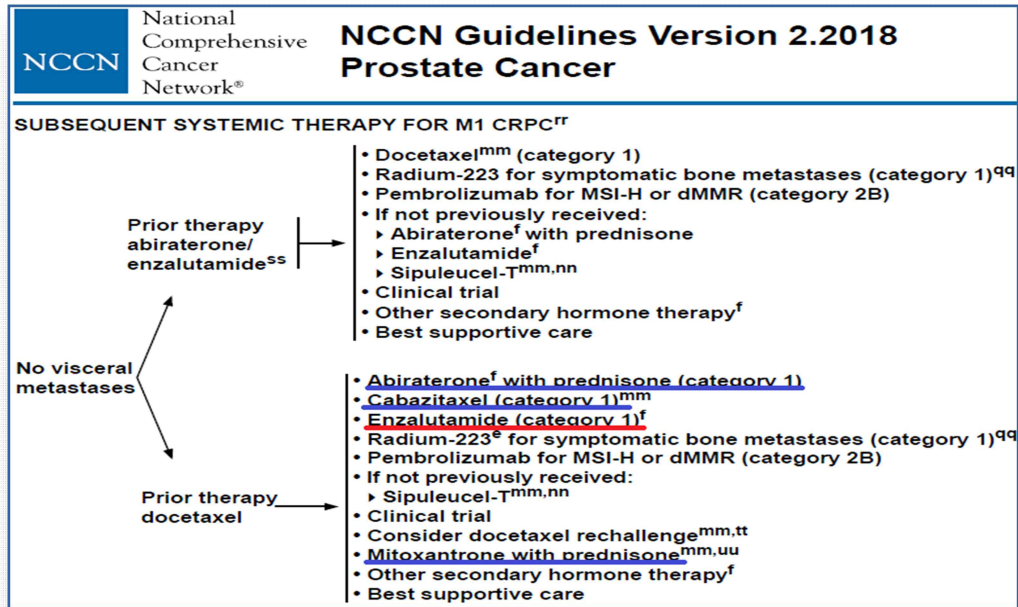
전립선암(Prostate Cancer) [2군 항암제를 포함한 요법]

연번	항암요법	투여대상	투여단계
1	docetaxel ※ distant metastasis를 동반한 castration-resistant prostate cancer에 격주 요법은 임상문헌 등을 참조하여 환자상태와 진료의사의 의학적 판단에 따라 투여할 수 있음 (제2013-97호: 2013.7.1)	전이성	1차 이상
2	docetaxel + prednisolone		
3	docetaxel + estramustine		
4	docetaxel + vinorelbine		
5	docetaxel + prednisolone + dexamethasone		
6	enzalutamide (제2014-211호: 2014.11.1., 개정 제2018-103호: 2018.5.1)	이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법에 실패한 전이성 거세저항성(castration-resistant) 전립선암 ※ 재투여시 급여 불가함	2차 이상
7	degarelix (제2015-255호: 2015.11.1)	호르몬 의존성 진행성 전립선암	1차
8	abiraterone acetate + prednisolone (제2018-103호: 2018.5.1)	이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법에 실패한 전이성 거세저항성(castration-resistant) 전립선암 ※ 재투여시 급여 불가함	2차 이상
9	cabazitaxel + prednisolone (제2018-103호: 2018.5.1)	이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법에 실패한 전이성 거세저항성(castration-resistant) 전립선암	2차 이상

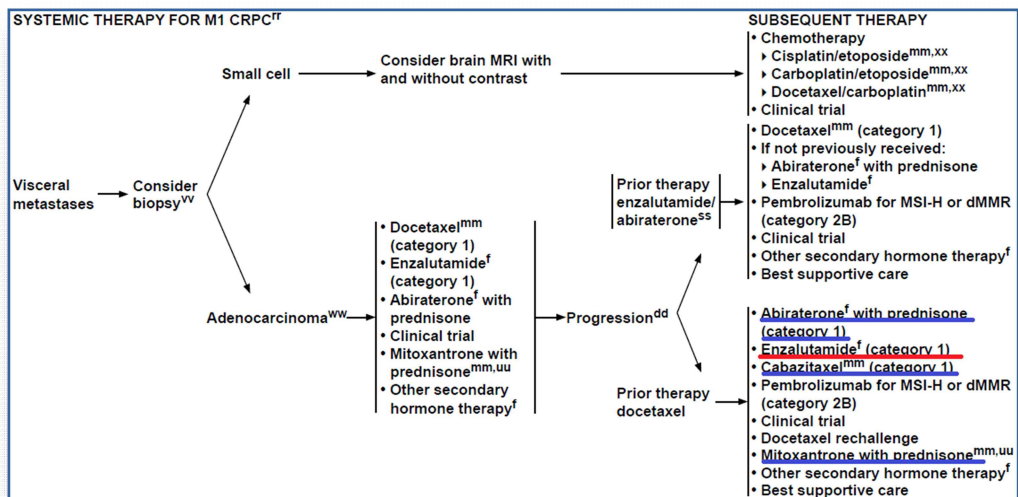
암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법(건강보험심사평가원)

- NCCN(National Comprehensive Cancer Network) guideline

1. 내장 비전이성(No visceral metastases)



2. 내장 전이성(Visceral metastases)



■ 세포독성항암제 치료

역사적으로 전립선암은 항암치료에 잘 듣지 않는 종양으로 알려져 왔다. Mitoxantrone과 prednisolone의 병용요법과 prednisolone 단독요법의 3상 비교연구에서 병용요법이 단독요법에 비해 전체 생존기간에 있어서 차이를 보일 정도로 효과적이지는 못했지만 통증완화 등 삶의 질 측면에서 의미 있는 호전을 보였다. 이를 근거로 1996년 미 FDA에서 사용이 승인되었다.

2004년 docetaxel과 prednisolone 병용요법은 Prednisolone 단독요법에 비해 생존기간을 증가시킴이 보고되었다. 실제 임상에서도 docetaxel은 매우 효과적인 치료로 다수의 환자에서 통증의 경감, PSA의 감소, 육안적 종양의 위축을 가져온다.

Estramustine과 vinblastine의 병용요법은 일반적으로 단독요법에 비해 진행까지의 기간 및 PSA 반응률(34-54%)에 있어서 통계적으로 유의한 좋은 결과를 보이기는 하였지만 생존기간의 증가에 있어서는 효과를 보이지 못했다.

Mitoxantrone은 anthracycline과 구조적으로 유사하며 독성이 적은 것으로 알려져 있는데 mitoxantrone과 prednisone의 병용요법과 prednisone 단독 요법을 전향적 무작위 배정방법에 의해 시행한 연구 결과에서 병용요법이 생존 자체에서는 차이를 보이지 못했지만 여러 가지 삶의 질측면에서의 의미있는 개선 효과를 나타내었다.

또한 docetaxel과 prednisone 병용요법을 시행한 경우 평균 생존 기간은 18.9 개월로서 추가적인 치료를 받지 않았거나 mitoxantrone과 prednisolone 병용요법을 시행 받은 경우보다 상대적으로 반응이 좋은 것으로 보고되었다.

그러나 docetaxel에 반응을 보였던 대부분의 환자에서 16~18개월 내에 내성이 발생하는데, 이러한 경우 추가적인 치료에 반응을 보이지 않아 예후가 매우 불량하다. 따라서 CRPC에서 docetaxel 기반의 항암화학요법을 대체하거나 보강할 수 있는 새로운 치료법의 개발이 필요하였다.

따라서 CRPC에서 docetaxel은 생존기간 및 통증 완화 등의 삶의 질 향상을 기대할 수 있다. 하지만 docetaxel의 독성이 매우 강해 더 이상 치료를 받지 못하게 되거나 docetaxel을 사용했음에도 병이 계속 진행하는 경우에는 docetaxel을 중지하고 enzalutamide나 abiraterone등의 2차 호르몬치료를 시도해볼 수 있고 cabazitaxel과 같은 2차 항암화학요법을 사용해볼 수 있다.

■ 남성호르몬박탈치료(Androgen deprivation therapy, ADT)

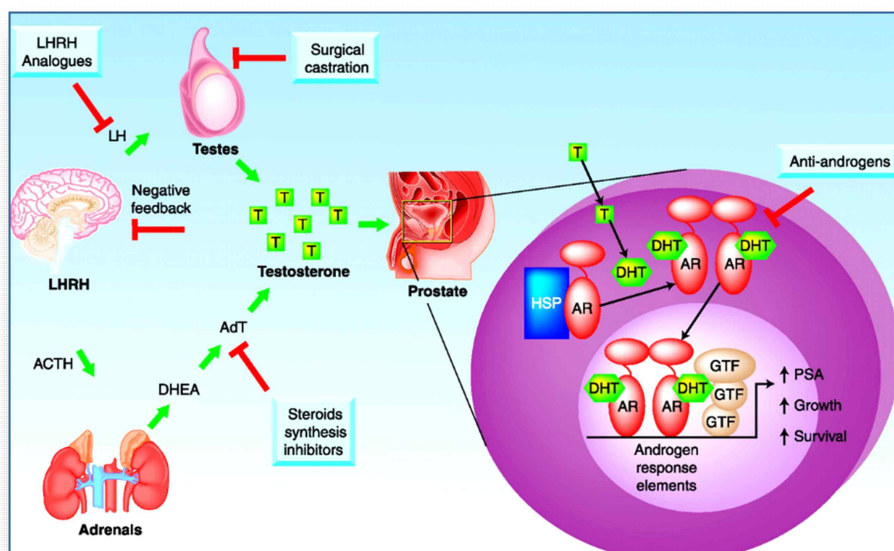
전립선 기능 유지 및 전립선암의 성장 및 진행은 안드로겐 수용체 및 그 수용체 이하의 신호 전달 체계에 의존한다. 그러므로 AR 리간드인 테스토스테론 및 DHT를 제거함으로써 전립선암을 조절할 수 있다. 테스토스테론은 그 자체로는 발암성이 없지만 전립선암에서 암세포의 성장과 유지에 필수적이기 때문이다.

남성호르몬박탈치료(ADT)는 전이성전립선암의 표준치료일 뿐만 아니라 전립선에 국한된 전립선암의 치료에 있어서도, 고령 또는 동반질환으로 인해 여명이 길지 않거나, 수술 또는 방사선치료를 견딜 수 없거나 국소 치료와 관련된 부작용을 수용할 수 없는 경우에도 사용된다. 또한 중등도 또는 고위험성 이상의 국소 또는 국소 진행성 전립선암의 방사선치료 전, 치료 중 및 치료 후 6~36개월간 보조요법으로도 사용되고 있다.

ADT는 고환을 제거(거세)하는 방법인데, 외과적(수술) 방법과 화학적으로 제거하는 내과적(약물치료) 방법이 있다. 외과적 거세는 정신적 충격 및 미용학적 측면, 그리고 시술 자체가 비가역적이라는 점 등이 있으므로 내과적 거세가 선호된다.

내과적 거세는 주로 LHRH 작용제를 사용하며, 일시적으로 전립선암의 안드로겐 생성을 억제한다. LHRH 작용제 투여 시 모든 환자에서 혈중 테스토스테론 치가 거세 수준에 도달하는 것은 아니므로 항안드로젠제를 추가하면 좀 더 완벽하게 안드로겐을 차단할 수 있다.

또한 이러한 호르몬 치료 시 처음에는 매우 효과적이지만 시간이 지나 저항성이 생기면 더 이상 효과가 없어지는 경우가 많다. 이를 호르몬 저항성 혹은 거세 저항성 전립선암(CRPC)이라고 한다.



Androgen Deprivation Therapy(출처: <http://clincancerres.aacrjournals.org>)

참고자료

참고자료

국내 식약처 허가사항

미 FDA 허가사항

2018 NCCN guideline

2015년 전립선비대증 진료권고안

대한내과학회지: 제 90 권 제 3 호 2016

J Korean Med Assoc 2015 January; 58(1): 30-41

Korean J Urogenit Tract Infect Inflamm 2015;10(1):7-11

대한남성과학회지: 제 30 권 제 1 호 2012

J Korean Med Assoc 2010; 53(2): 98 - 106

J Korean Med Assoc 2007; 50(7): 626 - 636

대한비뇨기과학회지 제 48 권 제 3 호 2007

기타 인터넷 자료