

남성호르몬차단요법을 병행한 제3세대 전립선냉동수술요법의 초기경험

성병주, 정재민, 최 성

고신대학교 의과대학 비뇨기과학교실

The preliminary experience of the third generation cryosurgical ablation of the prostate with androgen deprivation therapy

Byung Ju Sung, Jae Min Chung, Seong Choi

Department of Urology, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Background : To present preliminary results on therapeutic effects and safety of the third generation cryosurgical ablation of the prostate (TCSAP) with androgen deprivation therapy (ADT) in high-risk prostate cancer (PCa) patients. **Methods :** Six men with high-risk PCa features underwent TCSAP with ADT. High-risk parameters were defined as either prostate-specific antigen (PSA) ≥ 10 ng/mL, or Gleason score ≥ 8 , or both. A brachytherapy template, 17 gauge cryoneedles and the SeedNet Gold system (Galil Medical, Westbury, NY, USA) were used for cryosurgery. Patients were followed with clinical examination and serial PSA measurement, and were evaluated for morbidities including pelvic pain, irritative voiding symptoms, impotence and incontinence. **Results :** Mean patient age was 66.2 years (56-76). 4 (66.7%) patients had significant morbidity such as cardiopulmonary and/or cerebrovascular disease. Mean preoperative PSA was 35.84 ng/mL. 4 (66.7%) patients had a preoperative Gleason score of 8 or more (mean 6.8). 4 (66.7%) patients were T2 and 2 (33.3%) were T3. Mean prostate size was measured as 29.7 g (16-59). Neoadjuvant ADT was performed in all patients prior to cryosurgery for a mean duration of 5.4 months. The most prominent symptom after treatment was sexual dysfunction (100%). No major complications, such as rectourethral fistula, urethral sloughing and incontinence were noted. **Conclusion :** TCSAP with ADT appears to be minimally invasive and safe modality in treating patients with high-risk PCa. But sexual dysfunction was the most common TCSAP with ADT related complication.

Key Words : cryosurgery; prostate cancer; hormone antagonist

서 론

현재 국소전립선암에 대한 주요 치료방법으로 근치적전립선적출술과 방사선요법(외부방사선치료, 근접방사선치료)이 있다. 그러나 두 치료방법은 특히 분화도가 나쁜 종양일 경우 최적의 치료법이라 할

수 없고 환자의 삶의 질에 좋지 않은 영향을 미치거나 상당한 사망률을 나타내기도 한다. 이러한 치료의 단점으로 인해 전립선암에 대한 대안적 치료법이 빠르게 발전하고 있고, 그 중 냉동수술요법은 최소 침윤적 치료법으로 새롭게 재조명되고 있다.

초기의 냉동요법은 액체질소를 이용하는 냉동침을 사용하여 결빙의 형성을 조절하는데 어려움이 있어 합병증이 많이 발생하였다. 경직장초음파 기술의 발전을 통해 냉동수술요법에 사용되는 냉동침의 회음부 접근술이 가능하게 되었다. 근접방사선치료용 템

교신저자 : 최 성

주소 : 602-702, 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 복음병원 비뇨기과
TEL : 051-990-6253(연구실), 990-5077(외래)
FAX : 051-990-3994
E-mail : schoi@ns.kosinmed.or.kr

플릿, 요도온열카테터, 그리고 아주 가는 17게이지 냉동침을 이용한 제3세대 냉동수술요법이 출현하게 되었다. 이 수술의 안전성과 치료적 효용성은 여러 연구에서 보고되고 있다.¹⁻³⁾ 냉동수술요법은 근치적 전립선적출술, 방사선요법과 같은 표준 치료법과 동일한 삶의 질을 나타내는 것으로 현재까지 보고되고 있다.⁴⁾

남성호르몬 차단요법은 진행된 전립선암에 대한 1차적 치료법이며, 고위험군의 국소적치료로서 보조적 혹은 술 전 보조적 요법으로 사용되고 있다. 또한 방사선치료를 병행한 호르몬치료에서도 표준용량의 방사선치료와 비교하여 개선된 치료효과를 보이고 있다. 최근 고위험군의 환자에서 냉동수술요법 및 보조적 남성호르몬 차단요법은 무병 생존률과 전체 생존률을 개선시킨다는 보고가 있다.⁵⁾

만약 남성호르몬 차단요법을 병행한 냉동수술요법이 전통적인 치료법 혹은 냉동수술요법 단독으로 시행하였을 때와 마찬가지로 생존률 증가에 효과가 있고 삶의 질 개선에 기여를 하는 것으로 밝혀진다면 이 치료법은 전립선암환자를 위한 적절한 치료수단의 한 방안이 될 것이다. 본 연구에서는 제3세대 전립선암 냉동수술요법의 치료 술식에 대해 기술하고, 남성호르몬 차단요법을 병행하여 냉동수술요법을 시행받은 6명의 고위험군의 전립선암환자에서의 초기 효과와 발기부전, 요실금, 위장관 증상 등의 단기 합병증에 대해 조사해 보았다.

대상 및 방법

1. 환자의 선택

2006년 11월에서 2007년 2월까지 국소적으로 진행된 전립선암환자 6명을 대상으로 냉동수술요법을 시행하였다. 모든 환자들은 조직검사결과 전립선암으로 진단받았다. 고위험인자들은 치료 전 PSA(prostate specific antigen)가 10 ng/mL 이상, 혹은 Gleason score가 8점 이상, 혹은 2가지가 모두 있을 때로 정의하였다. 전립선암에 대하여 이전에 근치적 전립선

절제술이나 방사선치료를 받은 환자들은 이번 연구에서 제외하였다. 수술 전에 Gleason score, 전립선 용적, PSA를 측정하였다. 임상적인 종양의 병기는 직장수지검사, 경직장초음파검사, 1997 TNM staging system에 따라 분류되었다. PSA가 10 ng/mL 이상일 때 골스캔을 시행하였다. 6명의 전립선암 환자들 중 5명은 골스캔, 컴퓨터단층촬영, 혹은 직장내 자기공명영상에 의해 전이소견이 보이지 않았으며, 1명은 골스캔상 다발성 골전이 및 뇌전이가 관찰되어 종양 감축의 목적으로 치료 대상을 정하였다. 모든 환자들은 냉동수술 전에 LHRH (luteinizing hormone releasing hormone) agonist와 항남성호르몬제를 병용한 남성호르몬 차단요법을 시행하였다.

2. 냉동수술 기술

본원의 냉동수술에는 근접방사선치료용 템플릿, 17게이지 냉동침과 SeedNet Gold system (Galil Medical, Westbury, NY, USA)이 사용되었다. 환자들은 수술 전날 저녁에 관장 및 정장제의 사용으로 장 처치를 하였다. 전신마취 하에서 환자는 과대 쇄석을 취하게 하였다. 수술 전 aminoglycoside와 cephalosporin을 조합하여 정맥주사 하였다. 방광요도 내시경을 통해 방광 및 요도에 대한 평가를 하였다. Foley 카테터는 냉동침을 위치시킬 때 경직장초음파 상에서 요도와 방광 경부를 더 쉽게 보기위해 삽입되었다. 전신 마취 후에 치골상부방광루조성술을 시행하였다. 다주파 이중평면 경직장초음파 소식자가 전립선의 크기와 모양을 평가하기 위해 사용되었다. 부풀릴 수 있는 직장 격리 기구 (brachyballoon)는 해상력을 높이기 위하여 사용되었다. 17게이지 냉동침은 경직장초음파 유도 하에 대략 요도로부터 1 cm, 전립선 피막에서 5 mm 떨어진 간격으로 삽입되며 각각 1 cm 정도 공간이 되도록 하였다. 전립선에 대한 크기에 비례하여 10~14개의 냉동침들이 전립선의 윤곽을 따라 삽입되었다. 요실금 및 요도직장누공의 위험을 최소화하기 위하여 외요도괄약근과 Denonvillier 근막 부근에 자동온도감지센서를 2개 이상 설치시켰다. 냉동침이 모두 삽입된 후 굴곡성

방광경을 이용하여 침이 요도를 통과하지 않았는지 확인하였다. 굴곡성 방광경을 요도에 계속 위치시킨 채 0.038 inch 직경의 경성 유도용 철사 (rigid guidewire)를 방광경을 통하여 방광 내로 삽입하였다. 굴곡성 방광경 제거 후에 유도용 철사를 통해 요도온열기를 위치시켰다. 경직장초음파 유도 하에 2차례의 냉동-해동 주기를 거쳤다. 냉동되는 동안 초음파를 이용하여 얼음이 직장내 근접해지는 것을 실시간으로 파악할 수 있었다. 만약 직장온도가 0℃ 이하로 떨어지거나 결빙의 가장자리가 직장 벽을 넘어서게 되면 직장벽 보호침이 작동되었다. 해동은 수동 및 능동의 2가지 단계로 시행되었다. 수동 해동단계에서는 냉동 주기가 멈추고 5분간 기다리거나 온도가 안정수준을 이룰 때까지 기다렸다. 안정수준은 30초 동안 온도가 상승하지 않는 것으로 정의하였다. 치료영역에 온도가 0℃ 이상으로 상승하거나 안정수준이 되면 능동 해동단계가 시작되어 1분간 모두 작동되었다가 1분의 수동 해동단계가 이어졌다. 이것은 온도가 5도 이상이 되거나 계속적으로 온도가 상승할 때까지 반복된다. 두 번째 냉동주기는 같은 방법으로 반복된다. 마지막 냉동-해동주기가 끝난 후에 요도온열기는 요도점막 탈락의 위험을 최소화하기 위하여 제거하기 전에 적어도 30분간 작동시켜 두었다. 냉동침을 제거한 뒤 출혈을 줄이기 위하여 20분간 회음부를 압박하였다. 수술이 끝난 후 foley 카테터를 유치하였다. 환자는 보통 foley 카테터를 제거하고 수술 2~5일 내에 퇴원하였다.

3. 경과 관찰

모든 환자들은 치료경과의 개선을 위해 보조적 남성호르몬 차단요법을 시작하였고 냉동수술요법 이후에도 계속되었다. 환자들은 임상적인 검사와 술 후 주기적인 PSA측정이 실시되었다. 각각의 추적관찰에서 골반통증, 배뇨시 자극증상, 발기부전과 요실금 등의 합병증을 조사하였으며, 또한 외부성기와 회음부의 부종, 요로 폐색, 요도점막 탈락과 직장누공의 발생유무를 조사하였으며 요로감염에 대한 소변검사를 실시하였다. 생화학적인 실패는 PSA 결과가 0.4 ng/ml 이하로 감소되지 않는 상태로 정의하였다.

결 과

1. 환자의 특성

평균 환자연령은 66.2세 (56~76) 였다. 6례 중 4례 (66.7%)의 환자는 심폐 혹은 뇌혈관 질환을 가지고 있었다. 수술 전 평균 PSA는 35.8 ng/mL (1.2~163)이었고, 4례 (66.7%)는 수술 전 PSA가 10 ng/mL 이상 높았다. 6례 중 4례 (66.7%)는 수술 전에 Gleason score가 8 이상이었다. 6례 중 4례는 T2이었고, 2례 (33.3%)는 T3이었다. 평균 전립선크기는 29.7 g(16-59)으로 측정되었다. 모든 환자들의 냉동수술 이전에 술 전 보조적 남성호르몬 차단요법의 기간은 평균 5.4개월(1~14)이었다 (Table 1).

2. 전립선암과 관련된 증상

남성호르몬 차단요법을 병행한 전립선 냉동수술 이후 성적 작용과 관련된 환자수가 증가하였다. 수술 후 발기부전은 환자들 중 100% (6/6)이었고 수술 이전에도 83.3% (5/6)으로 높게 나타났다.

남성호르몬 차단요법을 병행한 전립선 냉동수술 이후 배뇨시 방광자극증상을 호소하는 환자의 수는 술 전 2명에서 술 후 3명으로 증가하였다. 안면홍조 혹은 여성형 유방을 포함하여 남성호르몬 차단요법과 관련된 증상은 치료 이후에도 없었다.

요도직장 누공, 요도점막탈락, 요실금과 같은 주요 합병증들이 나타나지는 않았다. 현재까지 음경 감각이상, 골반통증 발생률은 없었으며 음낭부종이 1명에서 나타났으나 보존적 치료를 통하여 해결되었다. 수술 후 초기에 일시적인 요폐증상이 1명에서 나타났으나 1주일 이상 치골상부 방광루 카테터 유치 상태 후 호전되어 그 후 제거하였다 (Table 2).

3. PSA의 추적관찰

생화학적 실패의 cut off value는 0.4 ng/mL보다 PSA가 적을 때로 정의하였고, 술 후 현재까지 경과관찰기간 동안 모든 환자에서 생화학적 재발이 없었다.

남성호르몬차단요법을 병행한 제3세대 전립선냉동수술요법의 초기경험

Table 1. Patient characteristics.

Items	Values	
Number of patients	6	
Mean/median age (yrs.) (range)	66.2/66.0	(56-76)
Number of comorbidity/Number of primary cryosurgery (%)	4/6	(66.7)
Cardiopulmonary	2	(33.3)
Cerebrovascular	1	(16.7)
bone, brain meta	1	(16.7)
Number with Gleason score (%)		
2-6	1	(16.7)
7	1	(16.7)
8-10	4	(66.7)
Number with PSA (ng/mL) (%)		
10 or less	2	(33.3)
Greater than 10	4	(66.7)
Number with T stage (%)		
T1	0	(0.0)
T2	4	(66.7)
T3	2	(33.3)
Mean prostate volume (mL) (range)	29.7	(16-59)
Mean/median months of prior hormonal therapy (range)	5.4/1.25	(1-22)
Mean number with cryo-probes used (range)	11.2	(10-14)

PSA, prostate-specific antigen

Table 2. Summary of complication rate comparing pretreatment and posttreatment. Pretreatment : pre-neoadjuvant ADT. Posttreatment : post-TCSAP with ADT.

Complications	TCSAP + ADT	
	Pretreatment number/total Patients (%)	Posttreatment number/total Patients(%)
Erectile dysfunction	5/6 (83.3)	6/6 (100.0)
Irritative voiding symptom	2/6 (33.3)	3/6 (50.0)
Scrotal swelling	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)
Transient retention	0/6 (0.0)	1/6 (16.7)
Pelvic pain	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
Incontinence	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
Urinary tract infection	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
Urethral sloughing	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
Rectourethral fistula	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
Hot flush	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)
Gynecomastia	0/6 (0.0)	0/6 (0.0)

ADT, androgen deprivation therapy; TCSAP, third generation cryosurgical ablation of the prostate.

고 찰

전통적으로 악성종양에 대한 치료의 선택은 전체 생존율과 무병 생존율, 국소 재발과 원격전이, 치료와 관련된 독성에 의존되어 왔고, 최근에는 삶의 질도 점차적으로 중요한 선택인자로 인식되고 있다. 전립선암은 1991년부터 미국에서 사망률이 감소되고 있는 추세이며 환자들은 더 젊은 나이에 전립선암으로 진단받고 있다. 환자들에게 다양한 치료방법을 제공할 때 의사들은 전형적인 부작용들과 삶의 질의 변화 등에 대한 정보들을 제대로 전해줄 수 있어야 한다.

고위험군의 전립선암 환자들에서 국소적인 치료 전에 보조적 남성호르몬 차단요법의 이론적 근거는 환자들이 진단 당시에 이미 국소적 혹은 원격 현미경적 전이를 가지고 있기 때문에 초기에 생화학적 실패, 재발, 혹은 전이가 될 수 있다는 가설 때문이다. 이러한 가설에 근거하여 질환에 대한 국소적인 치료는 재발률을 낮추는 데 영향을 주지 못한다. 또한 일부 환자들은 부적절한 국소적 치료 때문에 전이로 발전되는 경우도 있다. 고위험군 환자에서 국소적 치료와 함께 보조적 혹은 술전 보조적 남성호르몬 차단요법을 시행하는 것은 적절한 치료방법이다.^{3,5)}

Bolla 등⁶⁾은 1997년 국소적 전립선암에 대한 일차적인 치료로서 방사선치료와 함께 남성호르몬 차단요법을 시행하였을 때 생존율을 증가시키는 효과를 나타내는 것을 보여주었다. 몇몇의 보고에서는 냉동수술 이후 종양의 반응이나 삶의 질에 대하여 발표한 적이 있었다. 그러나 냉동수술 및 남성호르몬 차단요법 이후 삶의 질과 종양학적 효용성에 대한 연구는 드문 실정이다.

Robinson 등⁷⁾의 연구에서 냉동수술을 받은 환자는 근치적 전립선절제술과 방사선치료와 같은 표준적 치료를 받은 사람들과 비교하였을 때 성기능을 제외한 다른 삶의 질은 유사한 것으로 나타났다.

발기부전은 냉동수술요법의 가장 흔한 합병증이다. 비록 일부에서 40~47%의 발기부전율의 보고도 있지만 대부분의 보고에서는 80%보다 훨씬 높게 보고하고 있다.^{1,3)} 발기부전은 전립선의 침부와 전립선 주위조직이 과도하게 냉동되었을 때는 피할 수 없고, 고위험군의 전립선암환자에서 잘 발생한다. 발기능력의 상실은 전립선의 침부에 근접하여 지나가는 음경해면체신경다발에서 기인한다. 근치적전립선절제술 혹은 냉동수술에서 가장 많이 실패하는 곳은 침부이고 전립선 전체와 조직의 가장자리를 제거하려는 시도가 발기부전을 야기 시킨다.⁸⁾ 또한 남성호르몬 차단요법에 의해 성적인 욕구가 사라지는 것도 높은 비율의 발기부전에 영향을 미치는 것으로 나타났다.

냉동수술 이후에는 발기의 회복이 늦어질 것으로 예상되었다.^{1,8)} 최근에 국소치료 이후 발기부전이 될 확률에 대한 분석에서 여러 치료법을 시행한 1년 후 발기기능이 유지될 가능성을 예측한 결과, 근접방사선치료가 84%, 방사선치료가 67%, 근치적 전립선절제술이 38%, 냉동수술이 14%였다.⁷⁾ 또한 안면홍조, 여성형 유방 그리고 체중증가는 남성호르몬 차단요법의 부작용으로 생각된다.

Litwin 등⁹⁾은 근치적전립선절제술을 시행 받은 국소 전립선암 환자들이 방사선치료를 받은 사람들과 비교하여 성기능 및 배뇨장애가 더욱 많은 경향이 있다는 보고를 하였다. 방사선치료를 경험한 사람들은 나이가 동일한 대조군, 혹은 근치적전립선절제술 시행군보다 위장관 증상과 배뇨증상 중 자극증상이 심하였다. Pilepich 등¹⁰⁾은 방사선치료와 관련된 사망률에 대한 대부분의 증례에서 증상은 치료를 마친 후 첫 수개월에서 1년까지만 기록되었다. 그러나 직장염, 혈뇨와 요도협착과 같은 방사선치료로 인한 후기 합병증도 드물지 않게 보고되고 있다. 직장염 증상을 가지고 있는 환자들 중에서 2년 이상 증상이 지속될 확률은 20~30%였다. 본 연구에서는 요실금, 직장요도누공, 요도점막탈락과 같은 주요 합병증은 발생하

지 않았다. 또한 위장관 증상과 관련된 합병증도 발생하지 않았다.

Han 등²⁾은 제3세대 냉동수술요법으로 전립선에 국한된 전립선암을 치료하는 다기관연구결과를 발표하였다. 연구에서 175명의 환자들에게서 적어도 12개월 동안 경과관찰 하였으며, 환자의 81%는 3개월째 PSA 최저치가 0.4 ng/mL이하로 나타났으며 75%는 12개월 동안 생화학적 재발이 나타나지 않았다. 최근 Prepelica 등³⁾은 고위험군 환자에서 냉동수술치료의 효용성을 보고하였다. 이 연구에서 고위험군은 PSA 10 ng/mL 이상, Gleason score 8점 이상, 혹은 두 가지 모두로 정의되었다. 환자들의 83.3%는 평균 35개월 동안 (range, 4-77개월) 생화학적 재발이 나타나지 않았고, 환자의 87.3%는 PSA 최저치가 4.0 ng/mL이하였다. 그들의 연구에서 6년 Kaplan-Meier 분석을 하였을 때 생존 가능성은 81.7%로 드러났다. 향후 본원에서도 냉동요법 및 남성호르몬 차단요법의 생화학적 평가를 분석하여 보고할 예정이다.

결 론

남성호르몬 차단요법을 병행한 냉동수술요법은 이 환율이 낮으며, 최소침습적이면서도 높은 삶의 질을 나타내지만 발기부전은 예외로 나타났다. 전립선암의 새로운 치료방법으로 효용성이 있다는 결론을 내기 전에 향후 장기간 추적 관찰된 PSA 데이터와 생존을 분석이 필요할 것으로 보인다.

참고문헌

1. Donnelly BJ, Saliken JC, Ernst DS, Ali-Ridha N, Brasher PM, Robinson JW, et al. Prospective trial of cryosurgical ablation of the prostate : five-year results. *Urology* 60 : 645-9, 2002
2. Han KR, Cohen JK, Miller RJ, Pantuck AJ, Freitas DG, Cuevas CA, et al. Treatment of organ confined prostate cancer with third generation cryosurgery : preliminary multicenter experience. *J Urol* 170 : 1126-30, 2003
3. Prepelica KL, Okeke Z, Murphy A, Katz AE. Cryosurgical ablation of the prostate : high risk patient outcomes. *Cancer* 103 : 1625-30, 2005
4. Anastasiadis AG, Sachdev R, Salomon L, Ghafar MA, Stisser BC, Shabsigh R, et al. Comparison of health-related quality of life and prostate-associated symptoms after primary and salvage cryotherapy for prostate cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 129 : 676-82, 2003
5. Pilepich MV, Caplan R, Byhardt RW, Lawton CA, Gallagher MJ, Mesis JB, et al. Phase III trial of androgen suppression using goserelin in unfavorable-prognosis carcinoma of the prostate treated with definitive radiotherapy : report of Radiation Therapy Oncology Group Protocol 85-31. *J Clin Oncol* 15 : 1013-21, 1997
6. Bolla M, Gonzalez D, Warde P, Dubois JB, Mirimanoff RO, Storme G, et al. Improved survival in patients with locally advanced prostate cancer treated with radiotherapy and goserelin. *N Engl J Med* 337 : 295-300, 1997
7. Robinson JW, Moritz S, Fung T. Meta-analysis of rates of erectile function after treatment of localized prostate carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 54 : 1063-8, 2002
8. Shinoha K, Rhee B, Presti JC Jr, Carroll PR. Cryosurgical ablation of prostate cancer : patterns of cancer recurrence. *J Urol* 158 : 2206-9, 1997
9. Litwin MS. Quality of life following definitive therapy for localized prostate cancer : potential impact of multiple therapies. *Curr Opin Urol* 13 : 153-6, 2003
10. Pilepich MV, Krall J, George FW, Asbell SO, Plenk HD, Johnson RJ, et al. Treatment-related morbidity in phase III RTOG studies of extended-field irradiation for carcinoma of the prostate. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10 : 1861-7, 1984