

전립선암 환자에서 방사선치료 후 전립선특이항원 농도 변화 양상

서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실, 방사선의학연구소

김보경 · 박석원 · 하성환

목적 : 전립선특이항원(prostate specific antigen, PSA)은 전립선암의 진단, 수술이나 방사선치료 후 결과 판정 및 추적관찰 등에 널리 사용된다. 근치적방사선치료를 시행한 전립선암 환자에 있어 혈중 PSA 농도가 감소되는 양상 및 이에 영향을 미치는 인자 등에 대한 고찰을 통하여, 환자의 방사선치료 후 결과 판정 및 추적관찰 시 PSA 를 이용한 결과 판정에 필요한 자료를 마련하고자 후향적 분석을 시행하였다.

대상 및 방법 : 1993년 4월부터 1998년 5월까지 서울대학교병원 치료방사선과에서 근치적방사선치료를 받은 전립선암 환자로, 호르몬치료나 항암화학요법을 시행 받지 않은 20명을 대상으로 하였다. 방사선치료는 전골반에 45 내지 50Gy 조사 후 축소조사야로 14 내지 20Gy를 추가하여, 전립선에 총 63 내지 70Gy를 조사하였다. 추적관찰기간은 13개월 내지 66개월로 중앙값은 26개월이었다. 방사선치료 후 혈중 PSA 농도의 정상화 기준은 3.0ng/ml 미만으로 하였다.

결과 : 혈중 PSA의 농도는 방사선치료 후 서서히 감소하는 경향을 보였으며, 반감기는 0.6 내지 4.0개월로 평균 2.1(±0.9)개월, 중앙치는 1.9개월이었다. 20명의 환자 중 19명(95%)에서 PSA 농도가 정상 범위에 도달하였고, 정상 범위에 도달하는데 소요된 기간은 방사선치료 종료 직후 내지 12개월로 평균 5.3(±2.7)개월, 중앙치는 5.0개월이었다. 방사선치료 전의 PSA 농도가 10ng/ml 미만이었던 8명 중 2명에서 방사선치료 종료 시 PSA 농도가 정상화되었고, 10ng/ml 이상이었던 12명에서는 치료 종료 시까지 정상화되지 않았다. PSA 농도가 정상화된 19명의 환자에서 근치적방사선치료 후 혈중 최저 PSA 농도(nadir PSA)는 0.2 내지 1.8ng/ml로 평균 0.8(±0.5)ng/ml, 중앙치는 0.6ng/ml였다. 최저 PSA 농도에 도달하는데 소요되는 기간은 6 내지 23개월로 평균 13.5(±4.3)개월, 중앙치 14.0개월이었다. 치료 후 추적관찰 중 2명에서 PSA 농도가 임상적 재발 진단 6개월 및 20개월 전에 증가되었다.

결론 : 혈중 PSA 농도가 방사선치료 후 12개월 이내에 정상화되지 않는 경우 전립선내의 잔류암이나 원격전이를 의심할 수 있으며, 치료 후 추적 관찰 시 재발의 조기진단에 유용하다는 것을 알 수 있었다.

핵심용어 : 전립선암, 근치적방사선치료, 전립선특이항원(PSA), PSA 농도 반감기, 최저 PSA 농도

서 론

전립선암은 노령에 많이 발생하는 암으로 1998년 보사부 통계¹⁾에 의하면 우리 나라 남성 비뇨기계암 중 방광암 다음으로 발생빈도가 높다. 최근 노령인구의 증가와 함께 그 빈도가 증가하는 추세이며, 정기적 건강 검진의 실시로 조기진단도 증가하고 있다.

전립선암의 근치적 치료 방법으로는 수술적 치료와 방사선치료가 이용되며, 보조요법으로 호르몬치료 등도 이용된다. 최근에는 방사선치료와 호르몬치료의 병합요법도 널리 사용

되고 있다.

전립선특이항원(prostate specific antigen, PSA)은 전립선 조직에 특이한 glycoprotein serine protease로 전립선암의 조기 진단, 치료 후 결과 판정 및 추적관찰에 유용한 암표지자이다.²⁻⁷⁾ 근치적 수술 후 혈중 PSA 농도의 변화에 대하여 많은 연구가 시행되어왔으며, PSA 농도의 반감기는 2 내지 3 일이라는 것이 알려져 있다.^{3, 8)} 또한 수술 후 7 반감기 이상 경과 후에도 정상화되지 않는 혈중 PSA 농도는 잔류암의 증거로 방사선치료의 고려 대상이 되어왔다.^{2, 3, 9, 10)} 이에 비하여 방사선치료 후 PSA 농도 변화에 대한 연구는 그다지 많이 시행되지 않았다.⁶⁾ 이에 근치적방사선치료 후 PSA 농도의 감소 양상을 분석하여 치료 후 결과 판정 및 경과 관찰에 이용하려는 목적으로 본 연구를 시행하였다.

이 연구는 서울대학교병원 연구비(01-1993-176-0)의 지원으로 이루어졌음.

이 논문은 1999년 2월 24일 접수하여 1999년 4월 15일 채택되었음.

책임 저자: 하성환, 서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실

Tel: 02)760-2524, Fax: 02)742-2073

대상 및 방법

1993년 4월부터 1998년 5월까지 본 병원 치료방사선과에서 근치적 목적으로 방사선치료를 시행 받은 전립선암 환자 중, 호르몬치료나 항암화학요법을 병행하지 않은 20명의 환자를 대상으로 하였다. 환자의 나이는 48세에서 78세의 범위로 중앙치는 68세였다. 병기는 Whitmore-Jewett staging system을 이용하였으며, A기 4명, B기 12명, C기 4명이었다. Gleason's score는 2 내지 4가 8명, 5 내지 7이 11명, 8 내지 10이 1명이었다. 방사선치료 직전의 혈중 PSA 농도는 3 이상 10 ng/ml 미만인 8명, 10 이상 20ng/ml 미만인 6명, 20 이상 30 ng/ml 미만인 3명, 30 이상 40ng/ml 미만인 3명이었다(Table 1).

병기결정을 위한 검사로는 신체검진(직장수지검사포함), 흉부촬영, 혈중 PSA와 PAP(prostate alkaline phosphatase) 농도 측정, 골주사스캔, 경직장초음파검사(transrectal ultrasonography, TRUS), 골반자기공명영상, 골반단층촬영 등을 시행하였다. 20명 모두에서 경직장초음파검사를 이용한 침생검(TRUS-guided needle biopsy)을 시행하여 조직형 및 Gleason's score를 구하였다.

혈중 PSA 농도는 면역방사계수측정법(immunoradiometric assay)을 이용한 ELSA-PSA2 kit를 사용해 측정하였으며, 정상치의 범위는 3.0ng/ml 미만으로 하였다. 환자별 연령에 따른 정상치의 차이는 고려하지 않았다.

방사선치료는 6MV 또는 10MV X선을 사용하여 외부조사만을 시행하였다. 일회 1.8Gy, 주 5회 분할조사하였으며, 사문조사야(four fields box technique)를 이용해 전골반에 45 내지 50Gy 조사 후 축소조사야로 14 내지 20Gy를 추가하여 전립선에 총 63 내지 70Gy를 조사하였다. 치료기간은 7 내지 9 주이었다.

혈중 PSA 농도 검사는 방사선치료 시작 직전과 종료 시에 시행하였으며, 치료 후 처음 1년간은 3개월 마다, 다음 1년간은 4개월, 이후에는 6개월 간격으로 시행하였다. 흉부촬영 및 골주사스캔은 6 내지 12개월 간격으로 시행하였고, 추적조사 기간은 13개월 내지 66개월로, 중앙치는 26개월이었다.

결 과

근치적방사선치료 후 대상 환자 20명 중 19명(95%)에서 혈중 PSA 농도가 정상화되었다. PSA 농도의 정상화 기간은 치료 종료 직후부터 12개월로 평균 5.3(±2.7)개월, 중앙치 5.0개월이었다. PSA 농도가 정상화된 19명의 환자 중 2명에

서 방사선치료 종료 시 정상화되었으며, 8개월 이내에는 17명(89%), 12개월 이내에 19명(100%) 모두 정상화되었다. 방사선치료 종료 시 PSA 농도가 정상화된 2명의 치료 직전의 PSA 농도는 10ng/ml 미만이었다. 혈중 PSA 농도가 정상화되었던 19명의 환자 중 4명에서 추적관찰 중 PSA 농도가 증가되었다. 23개월에 PSA 농도의 증가를 보인 1명은 29개월에 전립선내 재발로 진단되었고, 25개월에 증가를 보인 1명은 45개월에 폐전이로 진단되었다. 19개월 및 27개월에 PSA 농도가 증가된 2명의 환자에서는 각각 40개월 및 53개월이 경과한 시점까지 임상적으로 재발이 확인되지 않고 있다. PSA 농도가 정상화되지 않은 1명은 14개월에 PSA 농도가 증가되었고 30개월에 전립선내 재발을 보였다.

근치적방사선치료 후의 혈중 PSA 농도의 감소는 지수함수의 양상을 보이며, 아래의 관계식으로 근사할 수 있다.

$$PSA(t)=a+b \times \exp\{-(\ln 2/T_{1/2}) \times t\}$$

위 식에서 $T_{1/2}$ 는 반감기를, a는 제한된 기간에서의 혈중 PSA 농도의 최저기준치(baseline PSA value)를, a+b는 치료 전 PSA 농도를 의미한다.^{5, 11)} 상기의 관계식을 이용하여 구한 혈중 PSA 농도의 반감기는 0.6 내지 4.0개월로 평균 2.1(±0.9)개월, 중앙치는 1.9개월이었다. PSA 농도가 정상화된 19명만을 대상으로 구한 값도 이와 동일하였다(Table 2). 혈중 PSA 농도의 반감기는 병기나 조직학적 분화도, 초기 PSA 농도 등과 상관관계를 보이지 않았다.

근치적방사선치료 후의 최저 PSA 농도(nadir PSA)는 0.5 ng/ml 이하가 10명, 0.5 초과 1.0ng/ml 이하 3명, 1.0 초과 1.5 ng/ml 이하 5명, 1.5 초과 2ng/ml 이하 1명, 3.6ng/ml가 1명이

Table 1. Patient Characteristics

Characteristics	No. of patients
Age	48~78yr (median; 68yr)
Stage	
A	4
B	12
C	4
Gleason's score	
2~ 4	8
5~ 7	11
8~10	1
Initial PSA (ng/ml)*	
3~10	8
10~20	6
20~30	3
30~40	3

*normal PSA; below 3 ng/ml

Table 2. Half-life of PSA after Radiotherapy

Author	Time of evaluation	Mean	Median
Meek et al	during RT	93 days	50 days
	after RT	126 days	116 days
Ritter et al	during and after RT	2.6 months	2.6 months
Vijayakumar et al.	during RT	83.1 days	58.5 days
Current study	during and after RT	2.1 months	1.9 months

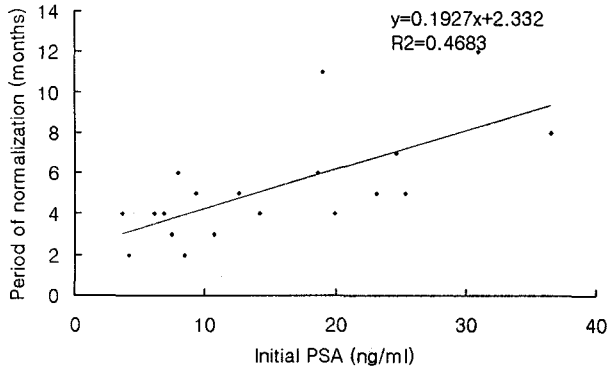


Fig. 1. The relationship between initial PSA and period of PSA normalization in nineteen patients given radical radiotherapy. One excluded patient was not reached normal PSA level (<3.0 ng/ml), and diagnosed as local recurrence at 30 months. There was positive correlation between initial PSA and period of PSA normalization ($R^2=0.1753$).

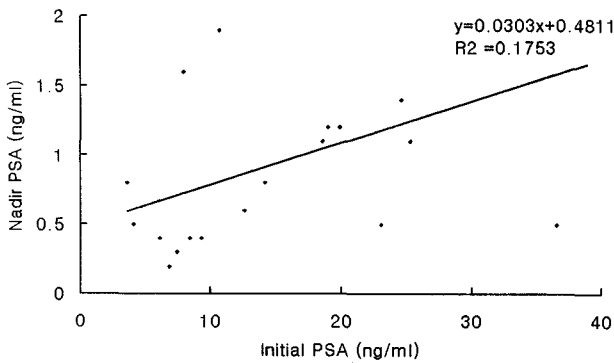


Fig. 2. The relationship between initial PSA and nadir PSA in nineteen nonfailing patients.

었다. PSA 농도가 정상화된 19명에서 최저 PSA 농도는 0.2 내지 1.8ng/ml로 평균 $0.8(\pm 0.5)$ ng/ml, 중앙치는 0.6ng/ml였다. 최저 PSA 농도에 도달하는 기간은 6개월 내지 23개월로 평균 $13.5(\pm 4.3)$ 개월, 중앙치는 14.0개월이었다. 본 연구의 결과를 요약하면, 혈중 PSA 농도의 정상화 기간은 대개 8개월 이내(85%)로, 12개월에는 20명 중 19명(95%)에서 정상화되었

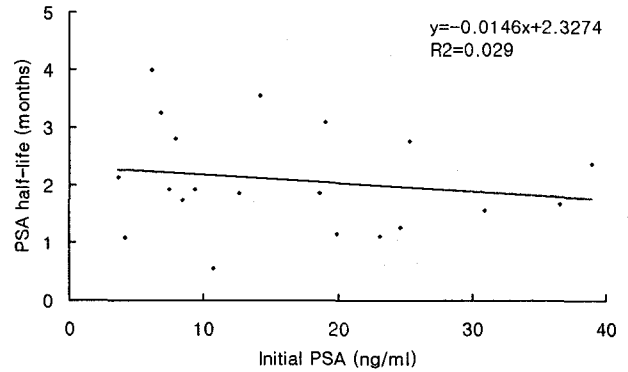


Fig. 3. The relationship between initial PSA and PSA half life in twenty patients given radical radiotherapy. There was no definite correlation between initial PSA and PSA half life ($R^2=0.029$).

다. PSA 농도의 정상화 기간은 방사선치료 전 혈중 PSA 농도가 높을수록 긴 경향을 보였다(Fig. 1). 방사선치료 후 혈중 최저 PSA 농도는 치료 전 PSA 농도와는 유의한 상관관계를 보이지 않았고(Fig. 2), 혈중 PSA 농도의 반감기는 치료 전 PSA 농도와는 무관하였다(Fig. 3).

고안 및 결론

1981년 Kuriyama 등¹⁰⁾에 의하여 혈중 PSA 농도의 주기적 측정이 전립선암이 임상적 증상을 보이기 전 단계에서 질병의 진행 정도 평가에 유용하다는 것이 밝혀졌다. 혈중 PSA 농도는 단독으로는 진단적 의미가 크지 않지만, 직장수지검진이나 경직장초음파검사와 병용 시 전립선암의 진단에도 유용하다.⁶⁾ 수술이나 방사선치료 후 또는 호르몬치료 후 PSA 농도의 주기적 측정은 질병의 경과 및 진행 정도 평가에 널리 사용되고 있다.^{2, 3, 6, 8)}

Meek 등¹²⁾은 근치적방사선치료를 시행 받은 35명의 전립선암 환자를 대상으로 치료기간 중 및 치료 종료 후 혈중 PSA 농도의 측정을 시행하였다. PSA 농도의 반감기는 평균 93일, 중앙치는 50일이었으며, 병기나 조직학적 분화도, 치료 직전 PSA 농도와 상관관계를 갖지 않았다. 치료 종료 후에도 혈중 PSA 농도는 지속적으로 감소하였으며, 치료 후 1년 이내에 68%의 환자에서 정상농도에 도달하였다. 방사선치료 종료 후의 혈중 PSA 농도의 감소 속도는 방사선치료 중의 감소 속도에 비해 현저히 느렸으며, 그 값은 평균 $126(\pm 50)$ 일, 중앙치 116일이었다.

Vijayakumar 등⁶⁾은 방사선치료 중 혈중 PSA 농도의 변화에 대한 연구를 시행하였으며, 총 23명의 환자를 대상으로,

치료 시작 24시간 전, 치료 시작 후부터는 1주일 간격으로 PSA 농도의 추적검사를 시행하였다. 방사선치료 1회 직후의 혈중 PSA 농도는 적은 폭이지만 일시적으로 증가되는 양상을 보였으며, 이것의 가능한 원인으로는 첫째, 초기 방사선치료 직후의 혈류량의 증가, 둘째, 방사선에 매우 민감한 세포집단의 빠른 파괴, 셋째로 방사선에 의한 DNA 변화에 의해 유발된 PSA 분비의 증가 등을 들었다. PSA 농도가 감소하는 경향을 보였던 19명의 환자를 대상으로 구한 혈중 PSA 농도의 반감기는 평균값이 83.1일, 중앙값이 58.5일이었으며 하루에 1.56%의 감소 추세를 보였다.

Ritter 등⁵⁾은 치료에 실패하지 않은 32명의 환자를 대상으로 혈중 PSA 농도 변화에 대한 연구를 시행하였다. 치료 종료 후 1.5개월 이내에 50%의 환자에서 혈중 PSA 농도가 정상화되었으며, 18개월 이내에는 90%의 환자에서 PSA 농도가 정상화되었다. PSA 농도의 반감기는 평균 2.6(±1.3)개월, 중앙치 2.6개월로, 본 연구에서 구한 평균 2.1(±0.9)개월, 중앙치 1.9개월과 큰 차이를 보이지는 않았다. 이 연구는 본 연구에서와 동일하게 혈중 PSA 농도의 변화를 치료 중과 치료 후의 구분이 없이 관찰하였고, 따라서 그 값들은 추적관찰기간 및 PSA 농도의 측정기간 등에 따라 다소 차이를 지니리라 생각된다. 혈중 최저 PSA 농도는 평균 1.1(±1.1)ng/ml, 중앙치 0.9ng/ml로, 본 연구의 평균 0.8(±0.5)ng/ml, 중앙치 0.6ng/ml 와 큰 차이를 보이지 않았다.

방사선치료 후의 혈중 PSA 농도의 반감기는 여러 요인에 의해 영향을 받게되는데, 첫째, 방사선치료 후 잔류하는 정상, 또는 양성의 비대한 전립선 조직의 유무, 둘째, 1 내지 3 세포주기 후 사멸될 세포로서, 측정 당시에는 여전히 PSA를 분비하는 잔류 전립선암 조직의 유무, 셋째, 방사선치료로 치명적 손상을 받지 않은 전립선암 세포의 유무, 넷째, 방사선치료 범위 밖의 진단되지 않은 병변에서의 PSA 분비 여부 등이다. 위의 사항 중 셋째와 넷째가 방사선치료 시행 중, 또는 치료 직후에 진단되는 경우는 추가적 치료의 적응이 된다.⁶⁾ 이처럼 여러 요인의 영향을 받는 단점에도 불구하고, 혈중 PSA 농도를 방사선치료 후 결과 판정 및 추적조사에 널리 이용하는 것은, PSA 농도의 측정이 빠르고 정확하며, 검사 비용이 비교적 저렴하고, 혈액검사를 통해 간단히 시행할 수 있다는 장점 때문이라 생각된다.

본 연구에서 12개월 이내에 PSA 농도가 정상화되지 않은 환자 1명은 30개월에 전립선내 재발로 진단되었다. 이처럼 12개월 이후에도 PSA 농도가 정상화되지 않는 경우 전립선내의 잔류암이나 원격전이의 가능성을 고려하여야 한다. 또한 PSA 농도는 재발의 임상적인 진단 이전에 상승하는 양상

을 보였다. 따라서 PSA 농도의 정기적 추적관찰을 통하여 방사선치료의 효과 판정 및 재발의 조기 진단의 지표로 활용할 수 있으리라 생각된다.

최근에는 방사선치료 후의 혈중 최저 PSA 농도가 지니는 의미에 대하여 활발한 연구가 시행되고 있다. 방사선치료 전 PSA 농도나 조직학적 분화도 등이 치료 후의 무병 생존율과 상관관계를 보이지 않는 것에 비해, 방사선치료 후의 혈중 최저 PSA 농도는 무병 생존율과 상관관계를 보이는 것으로 관찰되기 때문이다. Critz 등¹³⁾에 의하면, 방사선치료 후의 0.5ng/ml 이하의 혈중 최저 PSA 농도가 10년 무병 생존의 가장 중요한 요인으로 작용한다고 한다. 또한 혈중 유리 PSA 농도(free PSA)의 측정이 질병의 경과 관찰 및 치료 효과 판정에 유용하다는 연구들도 있다.¹⁴⁾ 향후 대상환자의 정기적 경과 관찰을 통해 방사선치료 후 혈중 PSA 농도와 무병 생존율과의 상관성 및 유리 PSA 농도의 유용성에 대하여 연구를 시행하는 것이 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Ministry of Health and Welfare, Republic of Korea. Annual Report of Cancer Registry Program in the Republic of Korea Jan. 1, 1996-Dec. 31, 1996. Ministry of Health and Welfare, Public of Korea July 1998
2. Stamey TA, Yang N, Hay AR, et al. Prostate specific antigen as a serum marker for adenocarcinoma of prostate. N Engl J Med 1987; 317:909-916
3. Killian CS, Yang N, Emrich LJ, et al. Prognostic importance of prostate specific antigen for monitoring patients with stages B2 to D1 prostate cancer. Cancer Res 1985; 45:886-891
4. Catalona WJ, Smith DS, Rattliff TL, et al. Measurement of prostate specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. N Engl J Med 1991; 324:1156-1161
5. Ritter MA, Messing EM, Shanahan TG, et al. Prostate specific antigen as a predictor of radiotherapy response and patterns of failure in localized prostate cancer. J of Clin Oncol 1992; 10:1208-1217
6. Vijayakumar S, Quadri SF, Karrison TG, et al. Localized prostate cancer: Use of serial prostate specific antigen measurements during radiation therapy. Radiology 1992; 184:271-274
7. Zagars GK, Sherman NE, Babaian RJ. Prostate specific antigen and external beam radiation therapy in prostate cancer. Cancer 1991; 67:412-420
8. Oesterling JE, Chan DW, Epstein JI, et al. Prostate specific antigen in preoperative and postoperative evaluation of localized prostatic cancer treated with radical prostatectomy. J Urol 1988; 139:766-772

9. Daver AS, Soret JY, Coblentz Y, et al. The usefulness of prostate specific antigen and acid phosphatase in clinical practice. *Am J Clin Oncol* 1980; 2(Suppl 2):53-60
10. Kuriyama M, Whang MC, Lee, et al. Use of human prostate specific antigen in monitoring prostate cancer. *Cancer Res* 1981; 41:3874-3876
11. Kaplan ID, Cox RS, Bagshaw MA. A model of prostate carcinoma tumor kinetics based on prostate specific antigen levels after radiation therapy. *Cancer* 1991; 68:400-405
12. Meek AG, Park TL, Oberman E, et al. A prospective study of prostate specific antigen levels in patients receiving radiotherapy for localized carcinoma of the prostate. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 1990; 19:733-741
13. Critz FA, Levison AK, Williams WH, et al. Prostate specific antigen nadir: the optimum level after irradiation for prostate cancer. *J Clin Oncol* 1996; 14:2893-2900
14. Catalona WJ et al. Evaluation of free serum prostate-specific antigen to improve specificity of prostate cancer screening. *JAMA* 1995; 15

Abstract

Pattern of Decrease of Prostate Specific Antigen after Radical Radiotherapy for the Prostate Cancer

Bo-Young Kim, M.D., Suk Won Park, M.D., and Sung Whan Ha, M.D.

Department of Therapeutic Radiology and Institute of Radiation Medicine,
College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea

Purpose : Prostate specific antigen (PSA) is a useful tumor marker, which is widely used as a diagnostic index and predictor of both treatment and follow-up result in prostate cancer. A prospective analysis was carried out to obtain the period of PSA normalization and the half life of PSA and to analyze the factors influencing the period of PSA normalization. The PSA level was checked before and serially after radical radiotherapy.

Materials and Methods : Twenty patients with clinically localized prostate cancer who underwent radical external beam radiotherapy were enrolled in this study. Accrual period was from April 1993 to May 1998. Median follow-up period was 26 months. Radiotherapy was given to whole pelvis followed by a boost to prostate. Dose range for the whole pelvis was from 45 Gy to 50 Gy and boost dose to prostate, from 14 Gy to 20 Gy. The post-irradiation PSA normal value was under 3.0 ng/ml. The physical examination and serum PSA level evaluation were performed at 3 month interval in the first one year, and then at every 4 to 6 months.

Results : PSA value was normalized in nineteen patients (95%) within 12 months. The mean period of PSA normalization was 5.3 (± 2.7) months. The half life of PSA of the nonfailing patients was 2.1 (± 0.9) month. The nadir PSA level of the nonfailing patients was 0.8 (± 0.5) ng/ml. The period of PSA normalization had the positive correlation with pretreatment PSA level ($R^2=0.468$). The nadir PSA level had no definite positive correlation with the pretreatment PSA level ($R^2=0.175$). The half life of serum PSA level also had no definite correlation with pretreatment PSA level ($R^2=0.029$).

Conclusion : The PSA level was mostly normalized within 8 months (85%). If it has not normalized within 12 months, we should consider the residual disease in prostate or distant metastasis. In 2 patients, the PSA level increased 6 months or 20 months before clinical disease was detected. So the serum PSA level can be used as early diagnostic indicator of treatment failure.

Key Words : Prostate cancer, Radical radiotherapy, Prostate specific antigen (PSA), PSA half life, Nadir PSA level