

전립선 암 환자에게서 항 안드로겐 치료를 시행하는 것이 뇌경색의 발생의 위험도와 관련이 있는가에 대한 연구

연구책임자	공동연구자
박재영, 태범식 고려대학교 안산병원 비뇨의학과	태범식, 김화영 고려대학교 안산병원 비뇨의학과

본 내용은 2019년 'Cancer medicine 2019 Aug;8(9):4475-4483. 에 게재된 'Is androgen deprivation therapy associated with cerebral infarction in patients with prostate cancer? A Korean nationwide population-based propensity score matching study'를 요약한 것임

원문링크: <https://doi: 10.1002/cam4.2325>

1. 분석 배경

- 전립선암은 남성암 중 가장 흔하게 진단되는 암이며, 암 관련 사망률 또한 여섯 번째로 흔한 주요 암종임
 - ▶ 전립선 암의 주요 치료 방법은 국소 전립선 암은 수술 혹은 방사선 치료를 선택하며, 전이성 혹은 고위험도 전립선 암은 안드로겐 박탈 치료요법(호르몬 치료 요법, ADT)을 고려할 수 있음
 - ▶ 전립선 암 수술 후에는 병기에 따라 치료가 다르긴 하지만 생화학적 재발이 있거나 혹은 국소적 재발 소견이 보일 경우에는 ADT를 치료 후 보조적으로 시행하도록 권고하고 있음
- ADT는 다양한 합병증과의 관계가 있는 것으로 알려져 있으며, 특히 고지혈증 및 체중 증가로 인하여 대사증후군(Metabolic syndrome)과 관련이 있음
 - ▶ 하지만 아직 ADT와 대뇌질환(Cerebral disease)와의 관련성에 대한 Big data 논문 및 연구는 많지 않음
- ADT, 허혈성질환(ischemic disease), 대뇌질환(Cerebral disease), 대사성질환(Metabolic disease) 관련에 대한 기존 연구 결과들을 볼 때, ADT와 대뇌질환(Cerebral disease)과의 관련성에 대한 연구는 가치가 있을 것으로 판단됨



2. 분석 방법과 내용

- 2008년부터 2016년까지 전립선 암 환자로 등록된 심평원의 청구자료를 바탕으로 연구 데이터 베이스를 구축하고, 연구 관련 전립선 암 및 관련 치료는 다음과 같이 정의함
 - 1) 전립선 암: C61코드를 가지고 있는 환자(Wash out period는 1년으로 설정하며, 관련 전립선 조직검사 코드가 없는 환자들은 제외함)
 - 2) 항안드로겐(ADT) 치료: 다음과 같은 코드를 가진 환자(정기적으로 최소 2회 이상 투여, 하지만 최초 투여 후 1년 이상 휴지기를 가진 환자들은 제외함)

Medication		Billing Code
ADT		
GnRH agonists	Leuprolide	182601BIJ, 182602BIJ, 182604BIJ, 182610BIJ, 182630BIJ
	Goserelin	167202BIJ, 167201BIJ
	Triptorelin	244901BIJ, 244902BIJ, 244930BIJ, 467501BIJ
Antiandrogens	Bicalutamide	117201ATB, 117202ATB
	Cyproterone	139401ATB, 398400ATB
	Flutamide	162101ATB
GnRH antagonists	Degarelix	624401BIJ, 624402BIJ
Estrogens	Estramustine	155101ACH
Bilateral orchiectomy		R3851, R3852

3) 관련 comorbidity 정의: 아래의 코드가 등록된 환자들(Index 이후 최소 2회 이상 확인된 환자들만 정의)

Comorbidities	ICD-10-CM code and definition
Cerebrovascular disease	G45.x, G46.x, H34.0, I60-I69
Hypertension	I10-I13, I15; and minimum 1 prescription of anti-hypertensive drug (thiazide, loop diuretics, aldosterone antagonist, alpha-/beta-blocker, calcium-channel blocker, angiotensin-converting enzyme inhibitor, angiotensin II receptor blocker)
Diabetes mellitus	E10-E14; and minimum 1 prescription of anti-diabetic drugs (sulfonylureas, metformin, meglitinides, thiazolidinediones, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, α -glucosidase inhibitors and insulin)
Congestive heart failure	I09.9, I11.0, I13.2, I25.5, I42.0, I42.5-I42.9, I43.x, I50.x, P29.0
Transient ischemic attack	G458, G459
Peripheral vascular disease	I70-I71, I73.x, I77.1, I79.0, I79.2, K55.1, K55.8, K55.9, Z95.8, Z95.9
Myocardial infarction	I21, I22, I25.2
Dementia(Alzheimer's Disease)	F00.x-F03.x, F05.1, G30.x, G31.x
Atrialfibrillation and flutter	I48

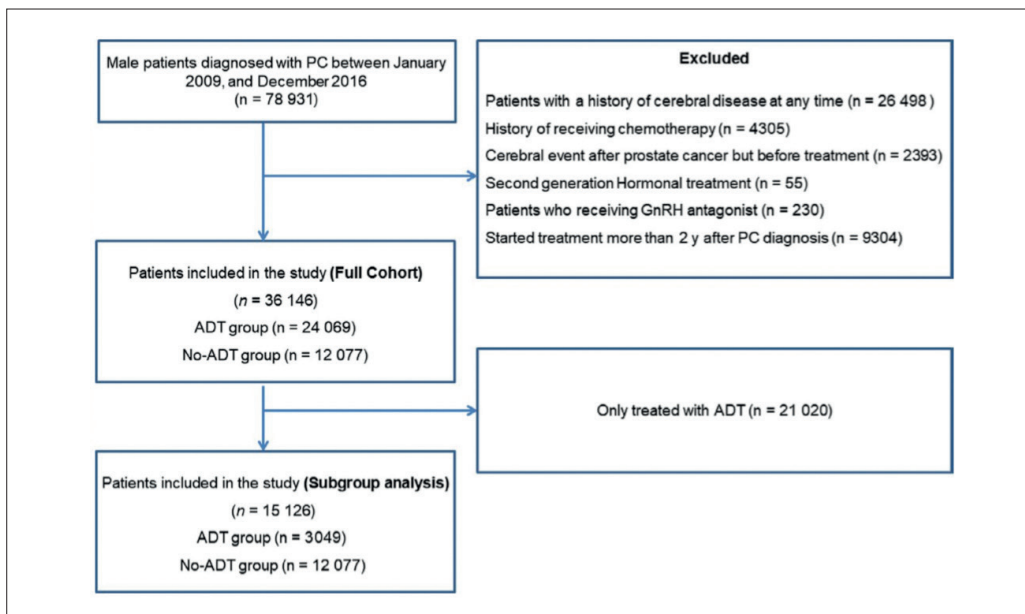
4) 전립선암을 가진 환자들 중 ADT를 시행한 환자와 시행하지 않은 환자들을 1차로 비교하였으며, 이후 전립선 암 진단 후 바로 ADT를 시행하지 않고 수술 혹은 방사선 치료를 시행 후 생화학적 재발이 있어 ADT를 시행한 환자들과 재발없이 추적 중인 환자들을 2차로 비교함

※ 각 군의 comorbidity 보정을 위해 Propensity score matching 이용



3. 분석 결과

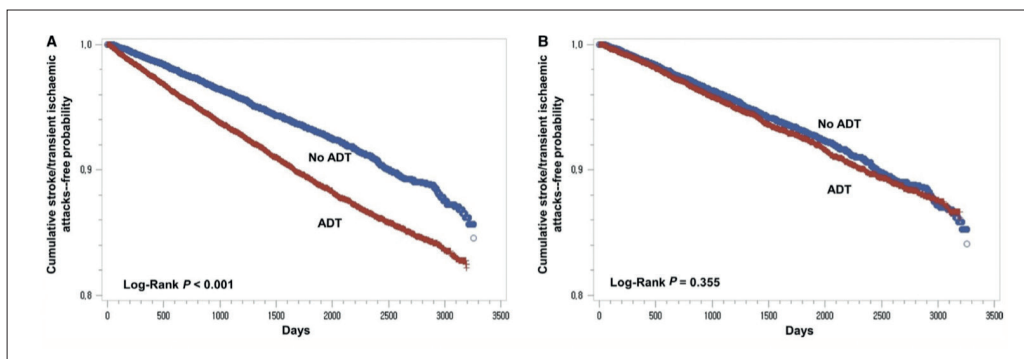
- 2009년부터 2016년까지(wash out period 1년) 전립선 암을 처음 진단받은 환자 78,931명을 대상으로 분석을 시행함
 - ▶ 제외 기준에 따라 최종 선정된 연구 대상은 36,146명이며, 이 중 ADT를 시행한 환자는 24,069명, ADT를 시행하지 않은 환자들은 12,077명으로 분류됨



[그림 1] 2009년부터 2016년까지 전립선 암으로 새로 진단된 환자 집단에 대한 연구 흐름도.

- 각 인자들이 보정되지 않았을 때 ADT 그룹(1000명-년당 22.8명)과 비ADT 그룹(1000명-년당 14.6명)간에 뇌경색의 연간 발생률에 유의한 차이가 있었음($P < 0.001$)
 - ▶ ADT 그룹은 통계적으로 유의하게 나이가 많았으며 MI, CHF, PVD, RD 및 치매에 대한 더 많은 이력이 있었고, 항응고제 또는 항정신병 약 사용이 많음
 - ▶ 이러한 comorbidity의 차이로 인해 ADT를 시행한 그룹에서 유의하게 뇌경색이 많이 발생하는 것으로 보임
 - ▶ 하지만 각 comorbidity를 보정하였을 때 ADT 그룹(1000명-년당 14.9명)과 비 ADT 그룹(1000명-년당 14.6명)사이에 뇌경색 발생률에는 유의한 차이가 없었음($P = 0.786$)

II. HIRA 빅데이터 분석 사례

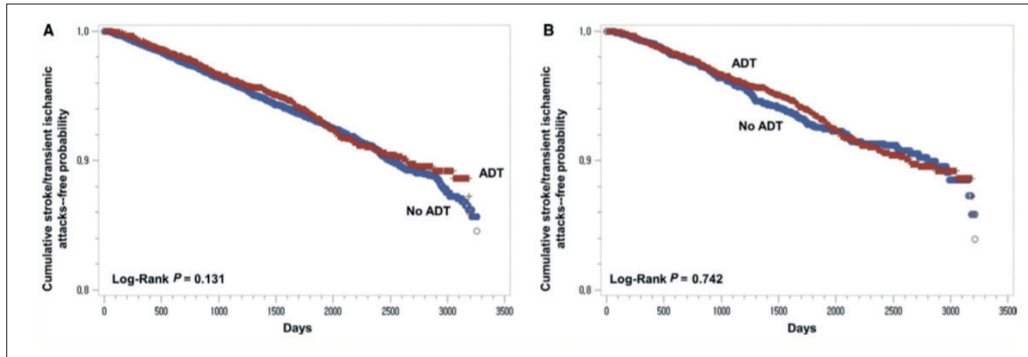


[그림 2] 전체 코호트에서 뇌경색이 없는 확률의 Kaplan-Meier 생존 분석 (n = 36,146).

(A) Unmatched Cohort내에서 ADT군과 Non-ADT군에서 뇌경색이 없는 확률의 Kaplan-Meier 곡선.

(B) Matched Cohort내에서 ADT군과 Non-ADT군에서 뇌경색이 없는 확률의 Kaplan-Meier 곡선.

- 이후 진단 시점부터 ADT를 시행한 환자들을 제외하고 국소 전립선 암 치료를 시행한 환자 15,126명의 환자들을 따로 분류하여 분석을 시행함
 - ▶ 국소 전립선 암 치료(수술 및 방사선 치료) 이후 생화학적 재발이 의심되어 ADT를 시행한 환자 3,049명과 시행하지 않은 환자 12,077명이 분류됨
 - ▶ 보정하지 않았을 때 추적기간동안 946명 환자에서 새롭게 뇌경색이 발생하였으며, ADT 그룹 (1000명-년당 13.8명)와 비 ADT 그룹 (1000명-년당 14.6명)간에 뇌경색의 연간 발생률에는 유의한 차이가 없었음(P=0.874)
 - ▶ 또한 Propensity score matched 보정 후 분석에서도 두 그룹 사이에 뇌경색 발생하지 않는 잔존 누적 확률에 유의한 차이는 없었음(P > 0.05[log-rank])



[그림 3] 국소 전립선 암 치료군에서 뇌경색이 없는 확률의 Kaplan-Meier 생존 분석 (n = 15,126).
 (A) Unmatched Cohort내에서 ADT군과 Non-ADT군에서 뇌경색이 없는 확률의 Kaplan-Meier 곡선.
 (B) Matched Cohort내에서 ADT군과 Non-ADT군에서 뇌경색이 없는 확률의 Kaplan-Meier 곡선.

[표 1] ADT 및 다양한 comorbidity와 뇌경색 발생과의 관련성에 대한 분석
 (Multivariableadjusted Cox proportional hazards models)

Variable	Propensity score-matched full cohort		Variable	Propensity score-matched sub-group cohort	
	HR (95% CI)	P value		HR (95% CI)	P value
Age (≥70)	1.735 (1.562-1.926)	<0.001	Age (≥70)	1.916 (1.564-2.347)	<0.001
<i>Medical history</i>			<i>Medical history</i>		
Hypertension	1.313 (1.171-1.472)	<0.001	Hypertension	1.300 (1.040-1.626)	0.021
Diabetes	1.240 (1.106-1.391)	0.002	Diabetes	1.216 (0.972-1.520)	0.087
Prior cancer history	1.018 (0.872-1.190)	0.819	Prior cancer history	1.013 (0.735-1.425)	0.891
Myocardial infarction	1.558 (1.114-2.180)	0.010	Myocardial infarction	1.912 (1.230-2.974)	0.004
Congestive heart failure	1.481 (1.190-1.842)	0.004	Congestive heart failure	1.262 (0.815-1.954)	0.296
Peripheral vascular disease	1.259 (1.069-1.482)	0.006	Peripheral vascular disease	1.435 (1.046-1.969)	0.025
Renal disease	1.845 (1.489-2.287)	<0.001	Renal disease	2.234 (1.454-3.433)	0.002
Dementia	2.741 (2.157-3.483)	<0.001	Dementia	2.536 (1.591-4.043)	<0.001
Atrial fibrillation	1.541 (1.193-1.990)	0.001	Atrial fibrillation	1.512 (1.108-2.054)	0.009
<i>Medication status</i>			<i>Medication status</i>		
Anticoagulant	1.304 (0.882-1.928)	0.184	Anticoagulant	1.027 (0.309-3.421)	0.965
Antiplatelet	1.086(0.957-1.233)	0.200	Antiplatelet	1.065 (0.828-1.371)	0.621
Statin	1.023 (0.896-1.168)	0.739	Statin	0.911 (0.699-1.187)	0.490
SSRI	0.959 (0.456-2.017)	0.912	SSRI	1.060 (0.439-2.558)	0.897
Antipsychotics	0.957 (0.491-1.867)	0.898	Antipsychotics	0.567 (0.136-2.355)	0.435
<i>Treatment</i>			<i>Treatment</i>		
Received ADT	1.045 (0.943-1.159)	0.401	Received ADT	0.951 (0.777-1.164)	0.625
Radical Prostatectomy	0.862 (0.773-0.961)	0.008	Radical Prostatectomy	0.701 (0.385-1.271)	0.242
Radiotherapy	0.788 (0.656-0.947)	0.011	Radiotherapy	0.629 (0.360-1.098)	0.103

- Full 코호트와 Sub group 코호트에서 뇌경색 발생 위험도를 분석한 Multivariable cox regression analysis 상 ADT를 시행한 것이 양 분석 상에서 통계적으로 유의한 결과를 얻지 못하여 ADT를 시행하는 것이 뇌경색 발생과 크게 관련 없음이 나타남
- ADT 치료 기간에 따른 분석에서 12개월 기준으로 ADT 치료 기간에 따라 뇌경색 발생 위험도를 분석한 결과, ADT 여부 및 치료 기간이 뇌경색 발생과 관련 없음이 나타남

[표 2] ADT 치료 기간에 따른 뇌경색 발생 위험도
(Multivariableadjusted Cox proportional hazards models)

Duration of ADT use (Months)	Propensity score-matched, full cohort		Propensity score-matched, subgroup	
	HR (95% CI)	P-value	HR (95% CI)	P-value
No ADT	Ref	Ref	Ref	Ref
ADT < 12months	1.098 (0.993-1.215)	0.069	0.920 (0.770-1.098)	0.355
ADT ≥ 12 months	1.112 (0.969-1.276)	0.131	0.966 (0.785-1.189)	0.743

Abbreviations: ADT: androgen deprivation therapy; HR: hazard ratio; CI: confidence Interval.

4. 결론

- 본 연구에서는 동반 질환을 조정한 후에도 전립선 암을 가진 한국인 환자들 사이에서 ADT 시행 여부가 뇌경색 발생 위험에 큰 차이가 없음을 확인함
- ADT 시행 여부가 뇌졸중의 위험 증가와 관련이 없음을 증명한 본 연구를 통해 전립선 암 환자에게 ADT에 대한 폭 넓은 접근 기회를 제공할 수 있음
 - ▶ 또한 ADT의 이점과 위험을 평가하는 의사에게 유용한 정보를 제공할 수 있음