

전립선암의 호르몬 및 항암화학요법

이 재 련 | 울산대학교 의과대학 서울아산병원 종양내과

Hormonal therapy and chemotherapy for advanced prostate cancer

Jae Lyun Lee, MD

Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

The management of advanced prostate cancer has evolved rapidly. Androgen deprivation therapy, through surgical or medical castration, is the cornerstone of first-line therapy for hormone-naïve metastatic prostate cancer. Recently reported results of clinical trials have given answers to questions regarding the best therapeutic agents and strategies, and these have broadened the scope of evidence-based therapy in this field. Although hormone therapy is very effective, the majority of patients eventually develop resistance to hormonal manipulation, leading to so-called castration-resistant prostate cancer. For castration-resistant prostate cancer, docetaxel-based chemotherapy had been the only approved agent to show a survival benefit for several years. However, over the last five years, significant advances in the field have led to the approval of several new agents with different mechanisms of action, such as the new androgen pathway inhibitors abiraterone and enzalutamide, a new cytotoxic agent, cabazitaxel, and new bone-seeking agents such as radium-223, which have all been associated with improved quality of life and pain palliation and an increase in survival. Herein, recent developments in hormone therapy and chemotherapy for advanced prostate cancer are reviewed and some of the trials with important results are summarized. As treatment options have expanded and developed rapidly, the selection of the most appropriate agent and administration method through multidisciplinary management is much more important than simply giving newly approved agents to maximize the clinical outcome for patients with advanced, especially castration-resistant, prostate cancer.

Key Words: Prostatic neoplasms; Hormone therapy; Drug therapy; Neoplasm metastasis; Docetaxel

서론

전이성 전립선암, 특히 거세-불응성 전립선암의 치료는 매우 빠른 속도로 발전하고 있다. 호르몬치료 병력이 없는

전이성 전립선암의 치료는 외과적 거세술 또는 약물을 이용하여 혈중 남성호르몬을 거세 수준까지 낮추거나 남성호르몬 수용체를 차단하는 다양한 호르몬제제를 들 수 있다. 이러한 호르몬치료는 매우 효과적이기는 하지만 결국 대부분의 환자들은 병의 진행을 경험하게 되어 소위 거세-불응성 전립선암의 상태에 이르게 된다. 이러한 상태의 치료로 도세탁셀뿐만 아니라 최근, 아비라테론과 엔자루타미드와 같은 새로운 안드로겐 생성 및 수용체 억제제, 카바지탁셀과 같은 새로운 세포 독성 항암제 및 라듐-223와 같은 핵종 치료 등 다양한 기전의 치료방법이 승인되어 사용되고 있다.

Received: November 17, 2014 **Accepted:** December 3, 2014

Corresponding author: Jae Lyun Lee

E-mail: jaelyun@amc.seoul.kr

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

이번 지면을 빌어 전이성 전립선암의 호르몬 및 항암치료의 최근 발전상에 대해 리뷰하고 주요 연구결과들을 정리 요약하였다. 더불어, 진행성 전립선암, 특히 거세-불응성 전립선암 환자에서 최선의 임상결과를 획득하기 위해서는 새로운 제제의 단순한 사용에 앞서 다학제 통합진료를 통한 최적의 치료제제 및 방법의 선택이 필요함을 강조하였다.

전립선암의 호르몬치료를 이해하기 위한 내분비학의 기본

시상하부에서 박동성으로 분비되는 황체형성호르몬분비 호르몬(luteinizing hormone-releasing hormone, LHRH)은 뇌하수체 전엽의 LHRH 수용체에 결합하여 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH) 또는 난포자극호르몬(follicle stimulating hormone, FSH)의 생산을 자극한다. 혈중으로 분비된 LH는 고환의 라이디히(Leydig) 세포의 수용체에 결합하여 테스토스테론의 생합성 및 분비를 유도한다. 혈액 중 테스토스테론의 90-95%는 고환에서 생산되며 5-10%는 부신에서 생산된다. 전립선 세포 내에서 테스토스테론은 5α -환원효소(reductase)에 의해 dihydrotestosterone (DHT)으로 전환된다. 테스토스테론에 비해 안드로겐 수용체에 대한 친화력이 4-7배 높은 DHT는 전립선 및 전립선암의 세포질 내 안드로겐 수용체를 활성화 시키며, 활성화된 안드로겐수용체는 이합체(dimer)로 세포핵 내로 이동하여 전사인자로 작용하여 전립선의 성장 및 기능에 중요한 역할을 담당할 뿐만 아니라 전립선 암세포의 성장, 분열 및 진행에 관여하는 다양한 유전자를 전사하며 단백을 발현시킨다[1].

테스토스테론은 시상하부와 뇌하수체에서 음성되먹이기 작용을 통해 LHRH 및 LH 분비를 억제한다. LHRH가 박동성으로 분비되지 않고 고용량으로 지속적으로 투여되면, 초기에는 LH, FSH가 증가하지만 점차 뇌하수체 전엽의 LHRH 수용체 감소를 야기하여, 결국 LH, FSH 생산이 감소하고 1-3주 내 혈중 테스토스테론치는 거세 수준으로 낮아지게 된다. 1970년대 LHRH의 구조가 밝혀지면서 goserelin, leuprorelin, triptorelin 등 다양한 LHRH 작

용제(agonist)가 개발되었다[2]. 최근 개발된 LHRH 길항제(degarelix)는 LHRH 작용제와 달리 초기 혈중 LH 및 테스토스테론의 상승 없이 즉시 테스토스테론을 감소시켜 주사 후 수일 이내 거세 수준에 이르게 한다[3].

남성호르몬 박탈치료

전립선 기능 유지 및 전립선암의 성장 및 진행은 안드로겐 수용체 및 그 수용체 이하의 신호 전달 체계에 의존한다. 그러므로 안드로겐 수용체 리간드인 테스토스테론 및 DHT를 제거함으로써 전립선암을 조절할 수 있다. 테스토스테론 제거는 양측 고환절제술, 즉 수술적 거세를 통해 달성할 수 있다. 양측 고환절제술은 국소마취 하에서 비교적 간단히 시행할 수 있으며 비용대비 매우 효과적이다. 시술 후 단기간(8.6 ± 3.2 시간) 내 거세 수준의 남성호르몬 수치에 도달하므로 그 효과가 매우 신속하여 전립선암 호르몬치료의 표준치료로 사용되어 왔다. 하지만 수술적 거세가 의미하는 정신적 충격 및 미용학적 측면, 그리고 시술 자체가 비가역적이라는 점 등으로 인해 그 시행빈도는 점차 줄어들어 최근에는 주기적인 외래 방문 및 치료가 불가능한 일부 환자에 국한하여 시행한다.

LHRH 작용제의 주기적인 주사를 통해서도 혈중 테스토스테론을 거세 수준으로 유지할 수 있다. 이를 내과적 거세술이라고 한다. LHRH 작용제와 외과적 거세술을 비교한 10개의 무작위 배정 비교 임상시험 및 그 메타분석에서 두 치료의 효과는 동등한 것으로 보고되었다[2]. 초기 개발 시 인슐린 주사처럼 자주 투여해야 했지만 피하 및 근육 주사 후 체내에서 천천히 방출되는 형태의 제형들이 개발됨으로써 편의성이 탁월하게 증가되어 현재 전립선암의 남성호르몬 박탈치료의 주된 방법으로 자리 잡았다.

항안드로겐(antiandrogen)은 안드로겐 수용체 길항제로 세포 내에서 안드로겐수용체에 결합하여 수용체 기능을 소실 시킴으로써 세포 자연사를 조장하여 종양의 성장 및 진행을 억제한다[4]. 스테로이드성 항안드로겐인 cyproterone acetate (CPA)는 hydroxyprogesterone 유도체로 비스테로

이드성 항안드로겐과 달리 LH 분비도 억제하는 효과가 있어 혈중 테스토스테론 분비도 감소시켜 거세 치료와 같은 수준으로 성기능장애를 일으킨다. 또한 CPA는 간독성, 심혈관계 독성 등으로 인해 전이성 전립선암에 일차 치료제로 사용되지 않고 거세-불응성 전립선암의 이차 호르몬치료에 한해 사용되고 있다. 반면 비스테로이드성 항안드로겐인 flutamide, nilutamide, bicalutamide는 혈중 테스토스테론 수치를 증가시키거나 정상 수준을 유지시켜 수술적 및 내과적 거세 및 CPA와 달리 성욕감퇴나 발기불능을 초래하지 않는다. 현재 국내에서는 bicalutamide만 사용 가능하다. 진행성 전립선암으로 인해 남성호르몬 박탈치료가 필요할 경우 bicalutamide만을 단독으로 사용하면 내-외과적 거세에 비해 생존율이 통계적으로 유의하게 불량하므로 추천되지는 않는다[5,6]. 하지만 특수한 경우, 예를 들어 전이를 동반하지 않은 국소 진행성 전립선암 환자 중 거세치료에 의한 부작용을 감내할 수 없는 경우 충분한 상의 후 거세 치료의 대안으로 고려할 수 있다[6-8].

남성호르몬 박탈치료는 전이성 전립선암의 표준치료일 뿐만 아니라 전립선에 국한된 전립선암의 치료에 있어서도, 고령 또는 동반질환으로 인해 여명이 길지 않거나, 수술 또는 방사선치료를 견딜 수 없거나 국소치료와 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[9,10].

항안드로겐과 거세치료의 병합

이론적으로 거세치료에 항안드로겐을 병합하면 거세치료 단독에 비해 안드로겐 수용체를 통한 신호전달을 더 강력하게 억제할 수 있다. 이를 근거로 이들의 병합치료와 거세치료 단독을 비교하는 다양한 임상연구가 시도 되었다. Leuprolide 매일 피하주사에 flutamide를 병합하면 leuprolide 단독 치료에 비해 생존기간의 개선을 가져올 수 있지만(16.5 개월 vs. 13.9개월, $P=0.039$) [11], 수술적 거세에 flutamide나

nilutamide를 병합한 경우에는 수술적 거세만 시행한 경우에 비해 생존율에 있어 유의한 차이를 보여주지는 못하였다 [12,13]. 이러한 연구 외에도 거세치료의 방법 및 항안드로겐 제제 등을 달리하는 다양한 임상연구 결과가 발표되었으며 메타분석에 의하면 nilutamide 또는 flutamide와 같은 비스테로이드성 항안드로겐은 거세 치료 단독에 비해 5년 생존율에 있어 2.9%가 향상되는 효과가 있는 것으로 알려졌다 (27.6% vs. 24.7%, $P=0.005$) [14]. 하지만 당시 메타분석에는 현재 주로 사용되는 bicalutamide를 이용한 임상연구는 포함되지 않았다. Bicalutamide는 flutamide에 비해 내과적 거세치료에 병합할 경우 부작용으로 인한 치료 중단율이 낮고 치료 실패까지의 기간이 연장되며 병의 진행까지의 기간 및 전체 생존기간에 있어 통계적 유의성은 없지만 조금 더 나은 경향을 보여준다[15]. 내과적 거세 단독 치료와 bicalutamide의 병합 치료를 비교한 일본 연구에 의하면 병합치료는 병의 진행까지의 기간, 치료실패까지의 기간, 전체 생존기간에 있어 bicalutamide를 병합하는 것이 더 우수함을 보여주었다 [16]. 물론 일본 연구에서 몇 가지 문제점이 지적되고 있지만 이러한 결과를 바탕으로 bicalutamide 병합은 거세 치료 단독에 비해 사망의 위험도를 20%까지 감소시킬 수 있음이 주장되고 있다[17]. 다른 비스테로이드성 항안드로겐에 비교하여 bicalutamides는 내약성이 비교적 우수하며 약가 또한 비교적 저렴한 편이므로, 일부 국소진행성 및 림프절 전이에 한정된 전립선암의 초치료로 bicalutamide 병합치료를 고려할 수 있다[7]. 또한 지속적으로 병합요법을 사용하지는 않더라도 LHRH 작용제를 처음 사용할 때 초기 LH 및 테스토스테론 상승에 따른 임상적 악화 가능성을 배제하기 위해 최소한 4주간 병용요법을 권한다.

간헐적 남성호르몬 박탈치료

뒤에서 언급할 도세탁셀과 같은 항암치료에 비할 수는 없지만 남성호르몬 박탈치료 또한 다양한 부작용을 초래한다. 이러한 부작용 중 흔한 것으로 혈관운동성 증상(vasomotor symptoms), 골다공증, 체중증가, 지질 및 당대상 이상, 불안

정한 감정의 기복, 여성형 유방 및 유방통, 피곤감, 지적 능력의 감퇴, 성욕감퇴 및 발기부전 등을 들 수 있다. 이러한 부작용은 거세치료 기간이 길어질수록 악화되고 거세치료를 중지하여 남성호르몬 수치가 정상화되면 회복될 수 있다. 이러한 거세치료 관련 부작용을 경감시키고자 도입된 것이 의도적으로 거세치료 공백을 주는 간헐적 거세치료다. 전립선암 세포를 이용한 실험과 전립선암을 이식한 동물실험에서 지속적으로 거세 수준을 유지하는 것보다는 의도적으로 거세치료의 공백을 두고 정상 남성호르몬 상태에 종양을 노출시킴으로써 종양의 거세-불응성 발생을 지연시킬 수 있다는 결과가 발표되었다. 즉 거세치료 관련 부작용을 최소화하고 거세-불응성을 연기시켜 궁극적으로 생존기간을 연장시키고자 하는 목적의 다양한 임상연구가 시도되었다. 이러한 임상연구들은 대상 환자, 거세치료 방법, 간헐적 치료 중단의 시점 및 치료 재개의 기준, 임상연구의 1차 목적 및 이에 따른 통계적 방법 등에서 차이가 있는 다양한 연구들로 이러한 차이점으로 인해 연구결과가 달라질 수 있으므로 해석에 주의를 요한다. 이중 가장 주목할 만한 두 연구가 최근 보고 되었다. 첫째 연구는 방사선 치료 후 전립선특이항원(prostate specific antigen, PSA)만 상승하고 육안적으로 전이 소견이 보이지 않는 ‘생화학적 재발’ 상태의 환자 1,386명을 대상으로 지속적으로 거세치료를 시행하는 것과 거세치료를 초기 8개월간 시행한 후 PSA가 4 ng/mL 이하로 감소한 경우 거세치료를 중지하고 주기적인 PSA 및 이학적 검사 등을 통해 관찰하면서 PSA가 10 ng/mL 이상 상승하면 다시 거세치료를 재개하는 간헐적 치료를 비교하는 대규모 3상 임상연구(SWOG 9347)이다[18]. 7년간 추적관찰 시 생존기간은 간헐적 치료군에서 8.8개월, 지속적 거세군에서 9.1개월(위험도, 1.02; 95% 신뢰구간, 0.86-1.21)로 통계적으로 유의하게 간헐적 거세 치료가 지속적 거세치료에 비해 열등하지 않음을 보여주었다. 또한 거세-불응성까지의 기간 또한 지속적 치료군에 비해 간헐적 치료군에서 유의하게 연장되었다(위험도, 0.80; 95% 신뢰구간, 0.86-1.21; $P=0.024$). 예상한 것과 같이 간헐적 치료군에서 1차 치료중지기간 동안 배뇨, 혈관-운동성 증상, 성욕, 발기능력 등 다양한 삶의 질 영역에서의 호전을 보여주었다. 치료기간 또한 간헐적 치료군의 치료중단 시기의 중

양값은 37.6개월로 이 기간 동안 지속 치료군에 비해 약제비 절감 가능성을 보여주었다. 그렇다면 이러한 간헐적 치료를 육안적 전이를 동반한 전립선암에도 적용할 수 있을까? 전이성 전립선암 환자 3,040명을 대상으로 한 SWOG 9346 연구에서 6-7개월간의 거세치료 후 PSA가 4 ng/mL 이하로 감소할 경우 치료를 중지하고 주기적으로 PSA 검사를 시행하며 PSA가 20 ng/mL 이상 상승될 때 다시 치료를 개시하는 간헐적 치료와 지속적 치료를 비교하였다[19]. 간헐적 치료군의 생존기간은 5.1년, 지속적 치료군의 생존기간은 5.8년(위험도, 1.10; 95% 신뢰구간, 0.97-1.25)으로 간헐적 치료군의 생존기간이 열등하지 않다는 것을 통계적으로 증명할 수 없었다. 생존곡선을 보면 간헐적 치료가 열등할 가능성이 높아 보인다. 또한 삶의 질에 있어서도 무작위 배정 후, 즉 치료 중지 3개월째 발기능력 및 정신건강 측면에서만 유의한 이익이 있었고 그 이후에서는 차이가 미미하였다. 즉 전이성 전립선암의 경우에는 간헐적 거세치료를 통해 얻을 수 있는 삶의 질의 이득은 미미하고 생존기간에 있어서도 열등함을 증명하지 못하였으므로 임상연구 목적이 아닌 한 특수한 상황이 아니라면 간헐적 치료를 권할 수 없다.

황체형성호르몬유리호르몬 길항제

LHRH 작용제는 전이성 전립선암에서 탁월한 효과를 가져왔지만 길항제가 아닌 작용제라는 단점을 가지고 있다. 즉 주사 후 뇌하수체 전엽을 자극하여 초기 LHRH 분비가 급격히 증가하고 이로 인해 테스토스테론 상승이 동반되어 치료 후 약 10%에서 초기 임상적 증상이 악화될 수 있다. 이는 통증의 악화로 나타나기도 하고 일부에서 척수 압박, 요관 압박, 방광 배출구 장애 등과 같은 다양한 증상으로 나타나기도 한다. 초기 상승 후 거세 수준까지 테스토스테론이 감소하는데 약 1-3주가 소요되므로 이러한 임상적 악화가 위험을 초래할 수 있는 경우에는 비스테로이드성 항안드로겐제제를 LHRH 작용제 투여 전부터 사전투여하거나 최소한 초기 4주 정도 병용투여해야 한다. 이러한 초기 임상적 악화 가능성 이외에도 3-6개월마다 투여 받을 때 마다 남성

호르몬의 일시적인 상승(microsurge)이 약 6%에서 발생한다. 또한 LHRH 작용제 투여 시 모든 환자에서 혈중 테스토스테론 치가 거세 수준에 도달하는 것은 아니다. 보고에 따라 다르지만 약 3.5–17% 환자는 거세 수준(<50 ng/dL)에 도달하지 못하며 최근 선호되는 거세 수준(<20 ng/dL)을 적용한다면 치료 환자의 13–37%에서 거세 수준에 도달하지 못한다. 이를 보완하기 위해 데가레릭스(degarelix, Firmagon)와 같은 LHRH 수용체의 길항제가 개발되었다. 이러한 약제는 투여 즉시 뇌하수체 전엽을 억제하여 황체형성호르몬 분비를 즉시 중지시키므로 LHRH 작용제와 달리 초기 임상적 악화 현상이 나타나지 않으므로 치료 시작 시 항안드로겐 제제를 병용할 필요가 없다. 또한 LHRH 작용제에 비해 빠르게, 3일내 거세 수준의 남성호르몬 혈중 농도에 도달하며 전립선 크기 감소 또한 LHRH 수용체에 버금가는 효과를 보여주었다. 생존기간이나 거세-불응성까지의 시점 등 종양학적 효과를 비교하고자 하는 임상연구는 아니지만 여러 연구결과를 종합했을 때 LHRH 작용제에 비해 거세-불응성 발생을 지연시키고 심혈관계 부작용이 적은 것으로 보고되었다[20,21]. 하지만 LHRH 작용제에 비해 주사 부위 경결, 소양증 등 국소 부작용이 더 많고, 매월 주사해야 하며, 가격적인 측면에서도 LHRH 작용제에 비해 2–3배 높다. 국내 시판 허가를 받았지만 의료급여 외 품목으로 사용 예는 매우 적다.

거세-불응성 전립선암

진행성 전립선암에서 남성호르몬 차단치료가 매우 효과적이기는 하지만 대부분의 환자는 평균 1년 6개월 내 거세-불응성 상태로 진행한다. 거세-불응성을 진단하기 위해서는 혈중 남성호르몬이 거세 수준으로 감소되어 있음을 반드시 확인하여야 하고 더불어 병이 진행되는 증거, 즉 PSA의 상승, 골전이 병변 수의 증가, 림프절 또는 장기 전이의 크기 증가 또는 새로운 병변의 출현 등이 확인되어야 한다. 또한 항안드로겐과 병용치료를 시행하고 있었던 경우, 특히 비교적 오랜 기간 동안 효과가 잘 유지되어 왔다면 항안드로겐

투여중지를 시행해야 한다. 거세-불응성으로 진행은 여러 병태생리학적 기전을 통해서 이루어 지는 것으로 알려져 있다. 종양 내 안드로겐 생성의 증가, 안드로겐 수용체 돌연변이, 안드로겐 수용체 과발현, 종양억제 유전자 변이 및 다양한 성장 인자가 관여한다[22]. 비록 거세-불응성이라고 칭하고 있지만 남성호르몬 신호체계의 변화가 거세-불응성으로의 진행에 있어 중심적인 역할을 하는 것으로 보이며 이러한 진행 기전을 차단하고자 하는 다양한 약제들이 개발되었으며 또한 개발되고 있다(Table 1).

거세치료의 유지

거세-불응성전립선암이 남성호르몬 비반응성(insensitive)을 의미하는 것은 아니다. 도리어 남성호르몬 수용체 증폭 등에 의한 초과민성이 거세-불응성 전립선암으로의 진행 기전으로 알려져 있다[22,23]. 그러므로 고환 절제술을 받지 않은 환자에서 LHRH 작용제 치료를 중단하면, 혈중 테스토스테론의 증가로(특히 LHRH 작용제 치료 기간이 짧은 비교적 젊은 연령의 환자의 경우) 일부 환자에서는 유의한 질병의 악화를 초래할 수 있다. 최근 거세-불응성 전립선암의 새로운 치료방법 중 하나가 거세 수준보다 더 낮은 수준의 혈중 테스토스테론 및 암조직 내부의 남성호르몬 생성을 억제하는 것이므로 고환절제술을 받지 않은 환자에서는 LHRH 작용제와 같은 최소한의 거세치료를 지속하는 것은 병태생리학적으로 당연하다[24,25]. 이를 반증하듯 거세-불응성 전립선암에 승인된 모든 약제의 임상연구에서 고환절제술을 받지 않는 환자의 경우 LHRH 작용제 치료를 지속적으로 유지하도록 의무화하고 있다[24–27]. 거세-불응성 전립선암의 항암치료 또는 실험적 치료 중 지속적 남성호르몬 박탈치료가 반드시 필요한가에 대한 전향적 임상연구는 없다. 소규모 후향적 연구들에서 남성호르몬의 지속적으로 차단이 생존율에 미치는 효과에 대한 상반된 보고가 있었으며[28,29] 최근 도세탁셀로 치료받는 국내 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서는 검증력의 부족으로 통계적 유의성은 없었지만 지속적으로 거세치료를 유지한 군에서 PSA 반응률이 더 높고(67% vs. 49%)

생존기간도 더 연장된(25 vs. 22개월)경향을 보여주었다[30]. 특히 거세치료를 중지한 군에서 도세탁셀 치료 중 진행한 경우 내과적 거세 치료를 재개하였을 때 약 30%에서 PSA 반응을 획득할 수 있었다는 사실에서 알 수 있듯 거세-불응성 전립선암에서도 남성호르몬에 대한 반응성은 유지되고 있다[30,31]. 거세-불응성 전립선암의 경우 지속적으로 거세치료를 유지하던지 혈중 테스토스테론 수치를 유심히 추적관찰하여 일정 수준 이상 상승 시 즉시 거세치료를 재개하여야 한다. 전향적 연구결과의 부재를 근거로 LHRH 작용제의 급여를 제한할 뿐만 아니라 투여 자체를 불허하는 관계 당국의 부적절한 처사는 즉시 개선되어야 한다.

이차 호르몬 요법

프레드니손 또는 텍사메타손과 같은 당질코르티코이드, 케토코나졸, 에스트로젠, 또는 초기 병합요법으로 사용하지 않았다면 항안드로겐을 사용해 볼 수 있다. 하지만 이러한 이차 호르몬 요법의 반응률은 10-40% 전후이며 반응이 있더라도 치더라도 장기간 지속하는 경우는 드물다[32]. 또한 이러한 이차 호르몬제제 중 어떠한 약제도 생존기간을 증가시킨다는 증거는 없다. 반면 다양한 부작용을 초래할 수 있다. 과거 세포 독성 항암치료 전 부신 안드로겐 생성 억제제로 비교적 저렴하게 사용할 수 있었던 케토코나졸은 기존에 알려진 간독성의 가능성 등으로 2014년 국내 판매가 중단되어 더 이상 사용할 수 없는 상태로 희귀의약품센터를 통해 고가로 구입해야 되는 상황이다.

세포독성 항암치료

역사적으로 전립선암은 항암치료에 잘 듣지 않는 종양으로 알려져 왔다. 미토잔트론과 프레드니손의 병용요법과 프레드니손 단독요법의 3상 비교연구에서 병용요법이 단독요법에 비해 전체 생존기간에 있어서 차이를 보일 정도로 효과적이지는 못했지만 통증완화 등 삶의 질 측면에서 의미 있

는 호전을 보였다[33]. 이를 근거로 1996년 미국 식품의약국 승인을 받게 된다. 2004년 도세탁셀과 프레드니손 병합요법은 프레드니손 단독요법에 비해 생존기간을 증가시키지 않고 되었다[34]. 실제 임상에서도 도세탁셀은 매우 효과적인 치료로 다수의 환자에서 통증의 경감, PSA의 감소, 육안적 종양의 위축을 가져온다[35]. 카바지탁셀(cabazitaxel)은 도세탁셀과 유사한 작용 기전, 즉 미세포관 중합(microtubule polymerization)을 억제하는 약제로 도세탁셀의 내성 기전으로 알려진 다약제내성 당단백에 의해 세포 외로 방출되지 않으며 이로 인해 실험실에서 도세탁셀 내성을 가진 암세포를 효과적으로 살상할 수 있다. 도세탁셀 치료병력이 있는 거세-불응성 전립선암에서 프레드니손과 병합 시 프레드니손 단독에 비해 통계적으로 임상적으로 유의한 생존기간, 무진행 생존기간의 향상을 가져오며 PSA 감소 및 육안적 종양의 위축을 가져온다[36] (Table 1). 하지만 국내 다기관 연구에서도 관찰할 수 있었던 다수의 환자에서 중증 백혈구 감소증 및 백혈구 감소성 발열이 발생하므로 감염의 위험이 높은 고위험군 환자(65세 이상, 이전 방사선 치료의 병력, 불량한 활동능 등)에서는 예방적 골수축진인자(granulocyte-colony stimulating factor) 투여가 반드시 병행되어야 한다[37].

남성호르몬 생산 억제제

혈중 테스토스테론 수치가 거세 수준으로 유지되더라도 거세-불응성 전립선암종의 종양 내의 남성호르몬 및 그 유도체는 정상 남성의 전립선 조직에서 측정되는 수준으로 유지된다는 사실이 밝혀졌다. 또한 이는 전립선암이 자체적으로 남성호르몬을 생산할 수 있기 때문이며 거세-불응성 상태에서는 이러한 자체 생성기전의 활성화가 일어나기 때문이라고 알려졌다. 이를 근거로 고환, 부신뿐만 아니라 종양 자체의 남성호르몬 생성을 억제하는 치료제가 개발되었다. Abiraterone은 스테로이드 호르몬 생성 경로의 중간체인 pregnenolone 유도체로 17- α hydroxylase 및 C17,20-lyase를 차단함으로써 남성호르몬 생성을 억제한다. 도세탁셀 항암치료를 시행한 환자를 대상으로 프레드니손 단독에

비해 아비라테론과 프레드니손 병합치료를 시행 받은 환자의 무진행 생존기간 및 생존기간은 유의하게 연장되었다[24] (Table 1). 도세탁셀 항암치료 후의 아비라테론 효과가 확인된 후 도세탁셀 치료 경험이 없는 무증상 또는 경미한 증상을 가진 거세-불응성 전립선암 환자를 대상으로 한 비교연구에서도 항암치료까지의 기간, 무진행 생존 기간, PSA 반응률, 삶의 질, 그리고 생존기간에 있어 프레드니손 단독에 비해 우수한 효과가 있는 것으로 확인 되었다[25,38] (Table 1). 동반된 부작용으로 당질코르티코이드 합성 차단에 의한 이차 미네랄코르티코이드 증가로 인한 부종, 저칼륨혈증, 고혈압 등이었으나 대부분 1-2도의 중증도에 지나지 않는 비교적 우수한 내약성을 보여주었다.

남성호르몬 수용체 차단제

엔자루타마이드(enzalutamide)는 bicalutamide보다 남성호르몬 수용체에 대한 친화도가 높으며 bicalutamide와 달리 남성호르몬 수용체에 작용제로서의 효과도 없다. 또한 남성호르몬과 안드로겐 수용체 결합 이성체의 세포질에서 핵로의 이동도 억제하며 DNA의 ARE (androgen responsive element)와의 상호작용도 억제한다. 엔자루타마이드 역시 도세탁셀 치료 병력이 있는 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 위약에 비해 생존율 및 무진행 생존율에 있어 우수한 효과를 보여주었고 그 후 시행된 도세탁셀 항암치료전의 무증상이나 경미한 증상을 가진 환자에서도 위약에 비해 무진행 생존기간, 전체 생존기간, 항암치료까지의 기간 등 다양한 효과 측면에서 위약에 비해 우수한 효과를 보여주었다[26,27] (Table 1). 2014년 11월부터 도세탁셀에 실패한 전이성 전립선암에서 보험급여를 받을 수 있게 되었다.

골대사 및 골전이 치료

골격의 건강은 전립선암의 삶의 질 및 삶의 양에 중요한 영향을 미친다. 이차성 성호르몬 결핍증은 골다공증의 주된

원인 중 하나로 남성호르몬 박탈치료는 bone mass density의 유의한 감소를 일으키고 골다공증을 조장하며 결국 골절의 위험을 증가시킨다. 또한 진행성 전립선암은 흔히 골격 전이를 동반하여 거세-불응성 전립선암에서 골격전이의 빈도는 약 90%에 달한다. 이러한 골전이는 통증 등 다양한 증상이나 병절골절이나 척수압박과 같은 다양한 합병증을 초래할 수 있고 이로 인해 환자의 삶의 질에 중대한 영향을 미치고 사망률을 높이는 주요 원인이 된다. 거세치료에 의한 골다공증을 예방하기 위해서는 충분한 calcium (1,200 mg daily)과 비타민 D3 (800-1,000 U daily)를 섭취하여 혈청 25(OH) vitamin D가 30 ng/mL 이상 유지하도록 한다. 특히 25(OH) vitamin D 수치가 20 ng/mL 이하의 경우에는 고용량의 vitamin D2 치료가 필요하다. 적절한 단백질섭취 (1 g/kg/day) 및 운동 또한 잊지 말아야 한다. 호르몬치료 전 대퇴골 경부의 bone mass density를 측정하고, 환자의 가족력, 연령, 체질량지수(body mass index), 흡연력, 과거 비외상성 골절력 등을 고려하여 골절위험도를 평가하고(FRAX tool, <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp>) 그 결과 고위험군이라면 bisphosphonate 약물치료를 시행한다.

거세-불응성 골격전이성 전립선암 환자는 주기적으로 zoledronate를 투여 받을 경우 그렇지 않는 경우에 비해 유의하게 골격관련합병증 발생률을 낮출 수 있다[39]. 하지만 악골괴사(osteonecrosis of jaw)와 같은 심각한 치과질환을 일으킬 수 있으므로 치료 전 치과전문의에 의한 검진 및 치료가 필요하다. 최근 zoledronate보다 골격 관련 합병증 발생 빈도를 줄일 수 있고 그 발생을 연기할 수 있는 RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) 대한 단클론 항체인 데노수맵(denosumab)이 승인되었으나 국내 도입되지는 않았다[40].

골격전이에 동반된 통증 조절을 위해 이전부터 β 입자를 방출하는 strontinum 89나 samarium 153과 같은 핵종치료가 이용되었다. 이러한 핵종치료는 통증완화 효과에도 불구하고 중등도 이상의 골수억제 부작용이 있으며 생존율 향상에 영향을 미칠 정도의 효과는 없었다. 이에 반해 최근 개발된 radium-223 (alpharadine, Xofigo)는 칼슘 유사체로 전립선암의 골격 전위 부위에 칼슘대신 침착된 후 고에너지

Table 1. Key phase III trials of advanced prostate cancer

| Experimental arm | Disease status | Control arm | Primary endpoint | Outcome |
|---------------------|---|----------------------|------------------|---|
| Cabazitaxel plus Pd | CRPC, post-docetaxel | Mitoxantrone plus Pd | OS | Improved OS, 15.1 vs. 12.7 mo, HR=0.70 |
| Abiraterone plus Pd | CRPC, post-docetaxel | Pd | OS | Improved OS, 15.6 vs. 11.2 mo, HR=0.65 |
| Enzalutamide | CRPC, post-docetaxel | Placebo | OS | Improved OS, 18.4 vs. 13.6 mo, HR=0.63 |
| Abiraterone plus Pd | CRPC, pre-chemotherapy | Pd | OS and PFS | Improved PFS, 16.5 vs. 8.3 mo, HR=0.53 Improved OS, 34.7 vs. 30.3 mo, HR=0.80 |
| Enzalutamide | CRPC, pre-chemotherapy | Placebo | OS and PFS | Improved PFS, not reached vs. 3.9 mo, HR=0.19 Improved OS, 32.4 vs. 30.2 mo, HR=0.71 |
| Sipuleucel-T | CRPC, pre-chemotherapy | Placebo | OS | Improved OS, 25.8 vs. 21.7 mo, HR=0.78 |
| Radium-223 | CRPC, symptomatic, no visceral mets, pre-docetaxel or docetaxel unfit | Placebo | OS | Improved OS, 14.0 vs. 11.2 mo, HR=0.70 |
| Docetaxel plus ADT | HSPC, initial high volume disease | ADT alone | OS | Improved OS, 57.6 vs. 44 mo, HR=0.61 |

Pd, prednisone; CRPC, castration-resistant prostate cancer; OS, overall survival; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival; ADT, androgen deprivation therapy; HSPC, hormone sensitive prostate cancer.

지 α 입자를 방출하여 DNA 손상 및 세포 상해를 초래하지만 그 활동범위가 100 μ m 내외로 비교적 짧아 주위 정상 골수 조직에 미치는 영향이 미미하여 골수억제 등의 부작용 발생률은 매우 낮다. 통증을 동반한 골격전이를 가진 또한 장기전이(visceral metastases)나 큰 림프절전이가 없는 전이성 거세-불응성 전립선암 환자 809명을 2:1로 무작위 배정하여 alpharadine과 위약을 비교한 3상 연구에서 alpharadine은 위약에 비해 골격관련합병증 발생까지 경과기간(13.5개월 vs. 8.4개월; 위험도, 0.61; 95% 신뢰구간, 0.46–0.81; $P=0.00046$), 척추압박증후군발생률(3% vs. 6%; 위험도, 0.44), 무진행 생존기간 및 전체 생존기간(14개월 vs. 11.2개월; 위험도, 0.70; 95% CI, 0.55–0.88; $P=0.00185$)의 개선을 보여주었다[41].

면역치료

Sipuleucel-T(세포 분반술을 통해 자가 유래 단핵구 세포를 채집한 후 재조합 PAP [prostate acid phosphatase]–

GM-CSF [granulocyte macrophage colony-stimulating factor] 결합 단백질에 감작 및 배양시킨 후 재주입) 면역치료는 무증상의 또는 증상이 미미한 거세-불응성 전립선암의 환자의 생존기간을 4.1개월 연장시킬 수 있다는 3상 연구 결과가 보고되어 현재 북미에서 이용되고 있다[42] (Table 1). Sipuleucel-T는 전립선암에서도 면역치료가 실질적 생존을 향상으로 연결될 수 있다는 결과를 보여준 첫 번째 치료제로 그 후 PROSTVAC-VF, DNA 백신 등과 같은 다양한 면역치료의 임상연구개발에 박차를 가하게 하는 계기가 되었다[43]. 하

지만 Sipuleucel-T는 백혈구 분반술로 채취한 단핵구를 거점 연구실로 즉시 전달해야 하는 문제, 거점 연구실의 처리 능력의 한계, 고가의 비용(약 1억 원) 등의 문제뿐만 아니라 생존율 증가 이외에는 객관적 질병의 호전 징후를 볼 수 없어 현재 미국을 제외하고는 시행되지 않고 있다. 이러한 백신 치료 외에도 대식구(macrophage)의 B7 리간드와 T세포의 CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)수용체결합을 통한 T세포 반응이 약화되는 것을 차단하는 단클론 항체인 ipilimumab의 3상 연구가 시행되었다. 방사선치료를 통해 중앙 항원의 체내 노출을 증가시킨 후 ipilimumab과 위약을 비교한 결과 위약에 비해 유의하게 PSA 반응 및 무진행 생존기간의 개선을 보여주었음에도 불구하고 생존율의 개선을 보여주는데 아깝게 실패하였다(위험도, 0.85; 95% 신뢰구간, 0.72–1.00; $P=0.053$) [44] (Table 1). 하지만 예정되었던 하위 분석에서 활동능이 우수하고 ALP수치가 낮으면 장기전이가 없고 빈혈이 없는, 즉 우수한 예후군의 환자에 한정할 경우 통계적 및 임상적으로 유의한 생존율 개선을 보여 이러한 환자에 국한한 3상 연구가 진행 중이다.

조기 세포독성 항암제치료

도세탁셀과 카바지탁셀과 같은 세포독성 항암치료는 거세-불응성 상태가 되어야 효과가 있는 것인가? 거세-불응성 상태로 진행하기 전, 즉 호르몬치료를 반응이 있는 환자에게 사용하면 더욱 효과적이지 않을까라는 당연한 의문을 제기할 수 있다. 이런 의문점에 대한 답을 구하기 위한 다양한 임상연구가 진행되었으며 올해 대규모 환자를 대상으로 한 3상 연구결과가 발표되었다. ECOG 3805, 일명 CHAARTED (ChemoHormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in Prostate Cancer) 연구는 전이를 동반한 호르몬 반응성 전이성 전립선암 환자를 거세치료 단독과 거세치료에 도세탁셀 항암치료를 병행한 두 군으로 나누었다(Table 1). 거세치료만 시행한 환자의 3년 생존율 52.5%에 비해 거세치료에 6회의 도세탁셀 병합치료를 시행한 환자의 3년 생존율은 69.0%로 임상적으로나 통계적으로 유의한 생존율 향상을 보여주었다[45]. 특히 광범위한 전이(내부 장기전이 나 골격 스캔에서 4개의 병변 이상 존재)를 동반한 환자의 3년 생존율은 63.4% 대 43.9%로 19% 이상의 차이를 보여주어 고위험군 전이성 전립선암에서 조기 항암치료를 시행하는 것을 적극 고려해야 하는 단초를 제시하였다.

전립선암의 다학제 통합 진료 및 환자 참여

진행성 전립선암에 다양한 치료약제 및 치료방법이 개발되어 이로 인해 환자의 삶의 질 및 삶의 양이 의미 있게 개선된다는 사실은 매우 좋은 소식임이 틀림없다. 하지만 이러한 다양성으로 인해 의사와 환자는 더욱 다양한 임상상황에 처하게 되고 그 상황에 가장 적절한 치료를 선택해야 한다. 예를 들어 호르몬 반응성 전립선암의 1차 치료를 결정할 때는 환자가 가진 동반 질환 및 예측 가능한 부작용, 그리고 환자의 가치관 및 선호도를 고려하여, 1) 남성호르몬 박탈치료를 언제 시행할 것인가? 2) 시행한다면 항안드로젠, 수술적 거세, LHRH 작용제 중 무엇을 선택할 것인가? 3) 거세치료를

시행한다면 항안드로젠을 병합할 것인가 또는 거세치료 단독으로 할 것인가? 4) LHRH 작용제를 사용한다면 어떤 제형을 사용할 것인가, 또한 이러한 내과적 거세치료를 지속적으로 할 것인가 간헐적으로 할 것인가? 5) 간헐적 거세치료를 한다면 어떻게 모니터링하고 치료의 중단 및 재개 시점을 어떻게 정할 것인가? 6) 거세에 따른 다양한 내과적 부작용을 어떻게 예방하고 치료할 것인가? 더 나아가 최근 대두되는 7) 호르몬치료 단독으로 할 것인가, 항암치료를 병행할 것인가에 대해 선택해야 한다.

또한 거세불응성으로 진행한 경우에는 질병의 특성 및 진행 상태, 이전 치료의 반응 등을 고려하여 1) 아비라테론 또는 엔자루타마이드와 같은 호르몬치료를 할 것인가? 2) 아니면 도세탁셀 항암치료를 할 것인지, 즉 호르몬과 세포독성 항암치료를 어떤 순서로 시행 할 것인가? 3) 도세탁셀을 사용한다면 어떤 용량으로 몇 회를 치료를 할 것인가? 4) 세포독성 항암제 치료 시 예방적 골수 촉진제 또는 예방적 항균제를 사용할 것인가? 5) 만약 도세탁셀을 먼저 사용하고 실패한다면 카바지탁셀을 사용할 것인지 호르몬치료로 변경할 것인가? 6) Radium-223을 사용할 수 있는 환자인가? 사용한다면 사용 시점은 어떻게 잡을 것인가? 7) 골격관련 증후군 예방을 위해 zoledronate를 사용할 것인가? 사용한다면 어떤 용량을 어떤 주기로 사용할 것인가? 8) 호르몬치료 또는 항암치료에 대한 효과는 어떻게 판정할 것인가? 치료지속 및 치료중단의 근거는 무엇인가? 9) 대부분의 환자가 경험하는 통증을 어떻게 조절하고 진통제의 부작용을 어떻게 예방하고 치료할 것인가? 10) 더 이상 사용할 약제가 없거나 기존의 약제의 효과가 불량할 경우 참여 가능한 임상연구가 있는가? 또한 이로 인해 이득을 받을 수 있을 것인가? 11) 척수압박증후군 또는 골절 시 수술 또는 방사선치료 중 무엇을 선택할 것인가? 또한 그 후의 재활치료와 같은 다양한 상황에 접하게 되고 각 상황에서 최선의 선택이 요구된다. 이러한 내분비, 심혈관, 골격 및 각 중요 장기를 포함하는 내외과적 문제, 다양한 임상적 상황 및 빠른 의학의 발전으로 진행성 전립선암의 치료를 더 이상 단일 학제 전문가에 의해서만 치료될 수는 없으며 종양내과를 주축으로 비뇨기과, 방사선 종양학과뿐만 아니라, 신경외과, 정형외과, 영상의학과, 핵의학과, 재활의학과 등과 같은

다양한 학제의 통합진료를 필요로 한다.

최근 승인되어 출시된 약제의 대부분은 매우 고가로 승인된 이후에도 출시까지 상당기간을 필요로 하며 출시된 이후에도 의료 급여를 받기까지 오랜 기간이 소요되거나 급여가 전혀 되지 않는 경우도 흔하다. 이로 인해 다양한 치료의 선택 시 치료 관련 부작용, 치료를 통한 증상완화 및 생존율 개선과 같은 의학적 변수에만 의존하지 않고 사회보험 급여의 여부, 민간보험 가입 및 지원 여부와 개인의 경제력에 따른 치료 기회 등과 같은 사회적 변수도 고려하여야 한다. 이러한 과정에는 반드시 충분한 환자와 의료진 간의 정보공유 및 의사소통이 필요하며 이를 바탕으로 일련의 치료 선택 과정에 환자 및 보호자가 자율성을 가지고 적극적으로 참여하여야 한다.

결론

서구에서 개발된 새로운 치료제를 도입하고 우리 환자들에게 사용하여 우수한 임상적 효과를 얻는 것은 무척 중요하다. 하지만 더 중요한 것은, 주어진 치료제로 전립선암 환자 개개인에 있어 최선의 치료 결과를 획득하기 위해서, 더 나아가 한국 임상의학 및 각 학제의 발전을 위해서는, 전립선암의 치료 결정 및 그 시행이 더 이상 단일 과에 한정되어 이루어져서는 안되며 다학제간의 이해와 상호존중을 바탕으로 한 통합진료의 협진 과정을 통해, 그리고 통합진료 의료진과 환자간의 충분한 의사소통 및 정보공유를 통해서만 달성될 수 있음을 명심하고 실천에 옮기는 용기와 노력이 필요하다.

찾아보기말: 전립선암; 호르몬치료; 항암치료; 전이; 도세탁셀

ORCID

Jae Lyun Lee, <http://orcid.org/0000-0002-9420-7162>

REFERENCES

- Sharifi N, Gulley JL, Dahut WL. Androgen deprivation therapy for prostate cancer. *JAMA* 2005;294:238-244.
- Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, Wilt TJ. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-577.
- Shore ND, Moul JW, Carawford E, van der Meulen E, Olesen T, Persson B. Prostate-specific antigen (PSA) progression-free survival (PFS): a comparison of degarelix versus leuprolide in patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29(Suppl 7):abstr 12.
- Anderson J. The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer. *BJU Int* 2003;91:455-461.
- Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, Anderson JB, Baert L, Tammela T, Chamberlain M, Webster A, Blackledge G. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33:447-456.
- Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, Anderson JB, Van Poppel H, Tammela TL, Chamberlain M, Carroll K, Melezine I. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with nonmetastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579-1582.
- Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, Middleton R, Sharp SA, Smith TJ, Talcott J, Taplin M, Vogelzang NJ, Wade JL 3rd, Bennett CL, Scher HI; American Society of Clinical Oncology. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-1605.
- Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, Schmid HP, Van der Kwast T, Wiegel T, Zattoni F, Heidenreich A. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572-583.
- Bolla M, de Reijke TM, Van Tienhoven G, Van den Bergh AC, Oddens J, Poortmans PM, Gez E, Kil P, Akdas A, Soete G, Kariakine O, van der Steen-Banasik EM, Musat E, Pierart M, Mauer ME, Collette L; EORTC Radiation Oncology Group and Genito-Urinary Tract Cancer Group. Duration of androgen suppression in the treatment of prostate cancer. *N Engl J Med* 2009;360:2516-2527.
- D'Amico AV, Chen MH, Renshaw AA, Loffredo M, Kantoff PW. Androgen suppression and radiation vs radiation alone for prostate cancer: a randomized trial. *JAMA* 2008;299:289-295.
- Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, Blumenstein BA, Davis MA, Goodman PJ. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419-424.
- Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loeherer PJ, Wilding G, Sears K, Culkin DJ, Thompson IM Jr, Bueschen AJ, Lowe BA. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036-1042.
- Janknegt RA. Total androgen blockade with the use of orchiectomy and nilutamide (Anandron) or placebo as treatment of metastatic prostate cancer. Anandron International Study Group. *Cancer* 1993;72:3874-3877.

14. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491-1498.
15. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, Soloway MS, Venner PM, Patterson AL, Sarosdy ME, Vogelzang NJ, Schellenger JJ, Kolvenbag GJ. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. *Casodex Combination Study Group. Urology* 1997;50:330-336.
16. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, Hirao Y; Study Group for the Combined Androgen Blockade Therapy of Prostate Cancer. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115:3437-3445.
17. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:1177-1182.
18. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, Dearnaley DP, Higano CS, Horwitz EM, Frymire E, Malone S, Chin J, Nabid A, Warde P, Corbett T, Angyal S, Goldenberg SL, Gospodarowicz MK, Saad F, Logue JP, Hall E, Schellhammer PF, Ding K, Klotz L. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903.
19. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, Wilding G, Prescott S, Kanaga Sundaram S, Small EJ, Dawson NA, Donnelly BJ, Venner PM, Vaishampayan UN, Schellhammer PF, Quinn DI, Raghavan D, Ely B, Moinpour CM, Vogelzang NJ, Thompson IM Jr. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-1325.
20. Tombal B, Albertsen P, De La Taille A, Van Der Meulen E, Persson BE, Olesen TK, Nilsson J. Lower risk of cardiovascular (CV) events and death in men receiving ADT by gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist, degarelix, compared with luteinising hormone-releasing (LHRH) agonists. *Eur Urol Suppl* 2013;12:e677-e678.
21. Miller K, Crawford ED, Shore N, Karup C, Van Der Meulen E, Persson BE. Disease control-related outcomes from an analysis of six comparative randomised clinical trials of degarelix versus luteinising hormone-releasing hormone (LHRH) agonists. *Eur Urol Suppl* 2013;12:e678-e679.
22. Scher HI, Sawyers CL. Biology of progressive, castration-resistant prostate cancer: directed therapies targeting the androgen-receptor signaling axis. *J Clin Oncol* 2005;23:8253-8261.
23. Isaacs JT, Isaacs WB, Feitz WF, Scheres J. Establishment and characterization of seven Dunning rat prostatic cancer cell lines and their use in developing methods for predicting metastatic abilities of prostatic cancers. *Prostate* 1986;9:261-281.
24. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, Chi KN, Jones RJ, Goodman OB Jr, Saad F, Staffurth JN, Mainwaring P, Harland S, Flaig TW, Hutson TE, Cheng T, Patterson H, Hainsworth JD, Ryan CJ, Sternberg CN, Ellard SL, Flechon A, Saleh M, Scholz M, Efstathiou E, Zivi A, Bianchini D, Loriot Y, Chieffo N, Kheoh T, Haqq CM, Scher HI; COU-AA-301 Investigators. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
25. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, Fizazi K, Mainwaring P, Piulats JM, Ng S, Carles J, Mulders PF, Basch E, Small EJ, Saad F, Schrijvers D, Van Poppel H, Mukherjee SD, Suttman H, Gerritsen WR, Flaig TW, George DJ, Yu EY, Efstathiou E, Pantuck A, Winquist E, Higano CS, Taplin ME, Park Y, Kheoh T, Griffin T, Scher HI, Rathkopf DE; COU-AA-302 Investigators. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148.
26. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, Iversen P, Bhattacharya S, Carles J, Chowdhury S, Davis ID, de Bono JS, Evans CP, Fizazi K, Joshua AM, Kim CS, Kimura G, Mainwaring P, Mansbach H, Miller K, Noonberg SB, Perabo F, Phung D, Saad F, Scher HI, Taplin ME, Venner PM, Tombal B; PREVAIL Investigators. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.
27. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, de Wit R, Mulders P, Chi KN, Shore ND, Armstrong AJ, Flaig TW, Flechon A, Mainwaring P, Fleming M, Hainsworth JD, Hirmand M, Selby B, Seely L, de Bono JS; AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
28. Hussain M, Wolf M, Marshall E, Crawford ED, Eisenberger M. Effects of continued androgen-deprivation therapy and other prognostic factors on response and survival in phase II chemotherapy trials for hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group report. *J Clin Oncol* 1994;12:1868-1875.
29. Taylor CD, Elson P, Trump DL. Importance of continued testicular suppression in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 1993;11:2167-2172.
30. Lee JL, Kim EJ, Ahn JH, Lee DH, Lee J, Kim CS, Hyuk Hong J, Hong B, Song C, Ahn H. Role of androgen deprivation treatment in patients with castration-resistant prostate cancer, receiving docetaxel-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2011;34:140-144.
31. Shamash J, Davies A, Ansell W, Mcfaul S, Wilson P, Oliver T, Powles T. A phase II study investigating the re-induction of endocrine sensitivity following chemotherapy in androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2008;98:22-24.
32. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997;15:382-388.
33. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, Trump D, Winer EP, Vogelzang NJ. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-2513.
34. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Tureson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.

35. Lee JL, Kim JE, Ahn JH, Lee DH, Lee J, Kim CS, Hong JH, Hong B, Song C, Ahn H. Efficacy and safety of docetaxel plus prednisolone chemotherapy for metastatic hormone-refractory prostate adenocarcinoma: single institutional study in Korea. *Cancer Res Treat* 2010;42:12-17.
36. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, Gravis G, Bodrogi I, Mackenzie MJ, Shen L, Roessner M, Gupta S, Sartor AO; TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
37. Lee JL, Park SH, Koh SJ, Lee SH, Kim YJ, Choi YJ, Lee J, Lim HY. Effectiveness and safety of cabazitaxel plus prednisolone chemotherapy for metastatic castration-resistant prostatic carcinoma: data on Korean patients obtained by the cabazitaxel compassionate-use program. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014;74:1005-1013.
38. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Miller K, Mulders P, Sternberg CN. Final overall survival (OS) analysis of COU-AA-302, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2014;25(Suppl 4):iv255-iv279.
39. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-1468.
40. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damiao R, Brown J, Karsh L, Milecki P, Shore N, Rader M, Wang H, Jiang Q, Tadros S, Dansey R, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.
41. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, Chodacki A, Wiechno P, Logue J, Seke M, Widmark A, Johannessen DC, Hoskin P, Bottomley D, James ND, Solberg A, Syndikus I, Kliment J, Wedel S, Boehmer S, Dall'Oglio M, Franzen L, Coleman R, Vogelzang NJ, O'Bryan-Tear CG, Staudacher K, Garcia-Vargas J, Shan M, Bruland OS, Sartor O; ALSYMPCA Investigators. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
42. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, Redfern CH, Ferrari AC, Dreicer R, Sims RB, Xu Y, Frohlich MW, Schellhammer PF; IMPACT Study Investigators. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422.
43. Kantoff PW, Schuetz TJ, Blumenstein BA, Glode LM, Bilhartz DL, Wyand M, Manson K, Panicali DL, Laus R, Schlom J, Dahut WL, Arlen PM, Gulley JL, Godfrey WR. Overall survival analysis of a phase II randomized controlled trial of a Poxviral-based PSA-targeted immunotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:1099-1105.
44. Drake CG, Kwon ED, Fizazi K, Bossi A, van den Eertwegh AJM, Logothetis C, Scher HI, Beer TM, McHenry B, Liu D, Gerritsen WR. Results of subset analyses on overall survival (OS) from study CA184-043: ipilimumab (Ipi) versus placebo (Pbo) in post-docetaxel metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 4):abstr 2.
45. Sweeney C, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger MA, Wong YN. Impact on overall survival (OS) with chemo-hormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2014;32(5s):abstr LBA2.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 국내에서 최근 발생빈도가 급격히 증가하고 있는 전립선암 중 특히 진행된 전립선암의 치료방법에 대한 최신 지견을 그 기전부터 실제 응용시의 문제점까지 알기 쉽게 정리한 논문이다. 전립선 암은 남성 호르몬이 병의 발생과 진행에 중요한 역할을 하는 암으로 전이성 전립선 암의 치료에 있어서 항암제 치료 뿐만 아니라 호르몬 치료가 매우 중요하다. 과거 전이성 전립선 암의 치료는 호르몬 치료로 시작하여 호르몬 치료에 불응하는 거세 저항성 전립선 암 치료에는 도세탁셀 치료 정도만이 효과가 입증된 치료였다. 다행스럽게도 최근 이러한 치료에 덧붙여 다양한 호르몬 제나 항암제, 면역치료제, 동위원소 치료 등이 효과가 입증되어 임상적으로 중요한 결과를 보고하고 있다. 이에 따라 이 논문은 이의 최신 지견을 정리 기술한바 시의적절한 논문이라 할 수 있다. 이 논문에서도 강조한 바와 같이 다양한 치료 방법 중, 전이성 전립선 암 치료에 있어서 환자에게 가장 적절한 치료를 선택하기 위해서는 다학제적 접근이 반드시 필요하다.

[정리: 편집위원회]