



호르몬 불응성 전립샘암의 새로운 치료약제들

What's New in Hormone-refractory Prostate Cancer Treatment

홍 준 혁 | 울산의대 비뇨기과 | Jun Hyuk Hong, MD

Department of Urology, University of Ulsan College of Medicine

E-mail : jhhong@amc.seoul.kr

J Korean Med Assoc 2010; 53(2): 126 - 134

Abstract

Prostate cancer represents the most common cancer in men in US and the fifth in men in Korea. For the patients with advanced prostate cancer, androgen deprivation therapy (ADT) remains the gold standard. However, patients with metastatic prostate cancer treated with ADT frequently develop hormone-refractory status (HRPC). Recent large randomized clinical trials demonstrated that docetaxel-based chemotherapy enhance survival and improve the quality of life in patients with HRPC. Although docetaxel-based chemotherapy has become the standard treatment for HRPC, PSA responses rarely exceed 50% and median survival is still less than 2 years. Therefore, there is a need for newer agents that can improve outcomes. This review focuses on the current therapies for the treatment of HRPC, including new cytotoxic agents, antiproliferative agents, antitumor vaccine and antiangiogenic agents. These approaches yielded expected or disappointing results in the phase II or III trials. Interpretation of these trials is sometimes complicated by discordant radiographic and PSA responses. Further investigation in search of more predictive new markers is warranted. Docetaxel-based chemotherapy has become the first-line standard treatment for HRPC, but the survival results are not satisfactory. Therefore, newer agents are being developed with promising results in phase II trials. These new agents should demonstrate higher patient survival rate in phase III studies on a larger scale in order to be approved for clinical use.

Keywords: Prostatic neoplasms; Antineoplastic agents; Drug therapy;

Prostate-specific antigen

핵심용어: 전립샘암; 항암제; 호르몬 불응성; 전립샘특이항원

서론

전립샘암은 미국에서는 남성암 중 1위, 우리나라에서는 5위를 차지하고 있다(1, 2). 전이성 전립샘암 환자는 남성호르몬박탈요법(androgen deprivation therapy, ADT)으로 치료받으며, 대부분의 환자가 처음에는 ADT에 좋은 반응을 보이지만, 평균 18~24개월 후에는 ADT에 반

응하지 않는 호르몬 불응성 전립샘암(hormone-refractory prostate cancer, HRPC)의 상태가 된다. 이 경우 케토코나졸이나 세포독성 항암제 등이 시도되어 왔지만 뚜렷한 효과를 보이지 못했다. 그러나 도세탁셀(docetaxel)과 프레드니손(prednisone) 또는 도세탁셀과 에스트라무스틴(estramustine)의 투여가 생존율을 개선시킨다는 대규모 연구(TAX-327, SWOG 99-16)들의 결과가 발표되고(3~5) 미

국 FDA가 HRPC 환자에서 도세탁셀의 사용을 승인한 이후, 도세탁셀은 HRPC의 1차 치료제로 인정받아 왔다. 이후 새로운 치료제들이 계속 개발되고 있는데, 여기서는 이같은 새로운 치료방법들에 대하여 알아보기로 한다.

먼저 본문에 인용하고 있는, HRPC 치료에 대한 대부분의 임상연구에서 혈중 PSA 수치가 50% 이상 감소되는 환자의 비율(PSA 반응률)이나 PSA 증가 또는 임상적인 진행까지 걸리는 시간(time to progression, TTP)을 치료성적 평가의 척도로 이용하고 있다. 그러나 이것들이 환자에게 효과가 있거나 생존율이 개선된다는 것을 곧바로 의미하지는 않는다는 점을 새겨둘 필요가 있다(6).

1. 새로운 세포독성약제들

(1) Satraplatin (JM216)

Satraplatin은 cisplatin과 구조적으로 유사한 3세대 platinum 제제로 경구투여가 가능한 약제이다. HRPC 환자를 대상으로 한 3상 연구에서 satraplatin/프레드니손 투여군과 프레드니손 단독투여군을 비교하였다(7). 그 결과 satraplatin군에서 PSA 반응률(33.3% 대 8.7%) 및 무진행 생존(progression-free survival, PFS)이 개선(5.2개월 대 2.5개월, HR=0.50)되었고, 전체 생존(overall survival, OS)도 개선(14.9개월 대 11.9개월, HR=0.84)된 결과를 보였다. 이같은 결과를 바탕으로 또다른 3상 연구인 SPARC (Satraplatin and Prednisone Against Refractory Cancer) 연구가 진행되었다(8). 이 연구에서는 이전의 항암제 투여에도 진행했던 환자 950명을 대상으로 satraplatin/프레드니손과 위약/프레드니손군으로 나누어 무작위 투여하였다. 그 결과 satraplatin군에서 진행 및 사망의 위험이 33% 감소(HR=0.67, $P < 0.001$)하였지만, OS에는 차이가 없었다(HR=0.98, $P=0.80$). Satraplatin군에서 통증 진행까지의 시간(time to pain progression, TPP)은 감소(66.1주 대 22.3주, $P < 0.001$)하였다.

(2) Epothilone

비 taxane계의 미세관안정제(microtubule-stabilizing agent)인 epothilone은 A, B, D의 세가지 아형이 있으며, HRPC에서는 ixabepilone과 patupilone 두가지가 시도되

었다. Ixabepilone은 epothilone B의 반합성 유도체로서, SWOG 그룹(Southwest Oncology Group)에서 항암제를 투여한 적이 없는 HRPC 환자를 대상으로 한 2상 연구에서, ixabepilone 투여시 14명(33%)에서 PSA 반응이 있었고, 2명에서는 PSA가 측정가능 최저치까지 감소하였다(9). 주된 부작용은 호중구감소와 말초신경병증이었다. 또다른 2상 연구에서는 taxane계 항암제에 내성을 보인 HRPC 환자를 대상으로 ixabepilone 투여군과 mitoxantrone/프레드니손 투여군을 비교하였다(10). PSA 반응은 ixabepilone 투여군의 17%, mitoxantrone/프레드니손 투여군의 20%에서 각각 관찰되었다. 이전에 taxane에 반응했던 경우가 ixabepilone에도 반응이 좋았다. 그러나 OS는 각각 10.4개월과 9.8개월로 차이가 없었다. 최근에는 ixabepilone과 mitoxantrone 병합투여에 대한 1상 연구가 발표되었고, PSA 반응도 31%에서 관찰되었다(11).

또다른 epothilone B의 유도체인 patupilone (EPO906)은 도세탁셀 투여 6개월 이내에 진행한 HRPC 환자에서 2상 연구가 진행되었다(12). PSA 반응률은 47%였다. 8 mg/m²을 투여한 경우 3, 4등급 부작용은 피로감(21%)과 설사(12%)가 있었다. 또다른 2상연구에서는 patupilone 투여시 13%에서 PSA 반응이 있었고, OS는 13.4개월이었다(13).

(3) Capecitabine

Capecitabine (Xeloda)은 종양 조직에서 5-fluorouracil (5-FU)로 대사되는 제제로서, HRPC 환자에게 단독투여로 약간의 효과를 보인 이후(14) 도세탁셀과 병합투여가 시도되었다. 병합투여한 2상 연구에서 PSA 반응률이 73%였고 방사선허적 PR (partial response)은 56%에서 관찰되었고 평균 OS는 22개월이었다(15). 다른 2상 연구에서도 도세탁셀과 병합투여시 PSA 반응률이 41~68%였다(16, 17).

2. Abiraterone Acetate

Abiraterone acetate는 부신의 남성호르몬 및 여성호르몬 생산에 중요한 효소인 CYP-17의 강력한 억제자이다. 42명을 대상으로 한 2상 연구에서는 PSA 반응률이 67%였고, 방사선허적 PR은 37.5%에서 관찰되었으며, 평균 TTP

는 225일이었다(18). 부작용인 두통, 말초부종, 저칼륨증, 고혈압 등은 mineralocorticoid 증가와 관련이 있는 것으로 추정된다. 도세탁셀 내성환자를 대상으로 한 2상 연구에서는 47명에게 abiraterone 단독 또는 abiraterone/프레드니손을 각각 투여한 결과, PSA 반응률은 45%였고, 4등급 부작용은 관찰되지 않았다(19). 현재 abiraterone/프레드니손과 프레드니손/위약을 비교하는 3상 연구가 진행 중이다.

3. Calcitriol

비타민 D의 활성화된 형태인 calcitriol (1, 25-dihydroxycholecalciferol)은 taxane계 약물과 병합투여할 경우 세포독성치료의 효과를 강화시킨다. 고용량의 calcitriol과 도세탁셀, dexamethasone을 투여한 2상 연구에서, PSA 반응률이 81%였고 방사선헌적 PR은 53%에서 있었으며 부작용은 도세탁셀 투여시와 차이가 없었다(20). 이같은 결과를 바탕으로 고용량 calcitriol (45 μ g)인 DN-101과 도세탁셀 병합투여를 도세탁셀 단독투여와 비교하는 무작위 2상 연구인 ASCENT 연구(Androgen independent prostate cancer Study of Calcitriol Enhancing Taxotere)가 진행되었다(21). 250명을 대상으로 하였는데, 6개월내 PSA 반응률은 위약/도세탁셀군의 49%, DN-101/도세탁셀군의 58%에서 각각 있었고($P=0.16$), OS는 DN-101/도세탁셀군에서 개선된 결과를 보였다(HR=0.67, $P=0.04$). 이같은 결과를 바탕으로 3상 연구(ASCENT-2)가 시작되었지만, DN-101군의 사망률이 예상보다 많아서 연구가 조기종결되었다. 따라서 DN-101의 효과는 아직 확실하지 않은 상태이다.

4. 표적치료제

(1) Bevacizumab

혈관신생 억제제인 bevacizumab은 혈관내피성장인자(VEGF)에 대한 단일클론항체인데, bevacizumab을 thalidomide 및 도세탁셀과 병합투여한 경우 HRPc 환자 58명 중 52명에서 PSA 반응을 보였고, 측정가능병변이 있는 33명 중에서는 22명에서 PR이 있었다(22). Bevacizumab을 도세탁셀 및 에스트라무스틴과 병합투여한 2상 연구도 있

었는데, PSA 반응률이 65%였고, 방사선헌적 PR은 53%였다(23). 이전의 도세탁셀 치료에 실패한 HRPc 환자 20명에게 bevacizumab과 도세탁셀을 3주 간격으로 투여한 결과, PSA 반응률은 55%였고, 측정가능병변이 있었던 8명 중 3명은 PR이 있었다(24). 이같은 결과들을 바탕으로 도세탁셀 단독투여와 도세탁셀/bevacizumab 병합투여를 비교하는 3상 연구(CALGB 90401)가 진행 중이다.

(2) Thalidomide

Thalidomide는 잘 알려진 혈관신생 억제제로서 platelet-derived growth factor (PDGF)를 억제하며, 최근에는 국소전립샘암이 재발한 경우 ADT와 병합투여하여 암의 진행을 지연시킨다는 보고도 있었다(25). HRPc 환자를 대상으로 한 2상 연구에서는 저용량(200 mg/day) 또는 고용량(1200 mg/day)의 thalidomide를 단독투여한 결과, PSA 반응률이 저용량군의 18%, 고용량군의 0%에서 각각 관찰되었고, 부작용은 변비, 현기증, 부종, 피로감, 말초신경병증 등이었다(26). 또다른 연구에서 thalidomide 100 mg 투여시 PSA 반응률이 15%였다(27). 도세탁셀 단독과 도세탁셀/thalidomide 병합투여를 비교한 2상 연구에서는 PSA 반응률이 37%와 53%($P=0.32$), PFS가 3.7개월과 5.9개월, OS는 14.7개월과 28.9개월($P=0.04$)로, 도세탁셀 단독보다는 thalidomide 병합투여시 약간 개선된 결과를 보였다(28). HRPc 환자 39명을 대상으로, thalidomide와 dexamethasone을 병합투여시 PSA 반응률이 26%, PFS가 84일이었다(29). 따라서 thalidomide 단독투여보다는 도세탁셀, 에스트라무스틴 등과의 병합투여에 기대가 되고 있다.

(3) Tyrosine kinase 억제제

전이성 신장암에 사용되고 있는 tyrosine kinase 억제제인 sunitinib와 sorafenib도 HRPc에 시도되었다. sunitinib를 이용한 2상 연구에서 PSA 30%와 50% 감소가 각각 21%, 9%의 환자에서 관찰되었다(30). 도세탁셀에 반응하지 않은 환자 36명을 대상으로 한 또다른 2상 연구에서도 PSA 30%와 50% 감소가 각각 21%, 12%에서 관찰되었다(31). 이전에 항암제 투여를 받지 않은 17명과 도세탁셀에 반응하지 않은 17명에게 sunitinib를 투여한 연구에서도 각 군에서 1명씩만이 PSA 반응을 보였지만, 방사선헌적 변화

나 VEGF 수용체 2, PDGF aa, placental growth factor 등의 표지자는 변화를 보여, 반응평가에 다른 척도가 필요함이 주장되기도 하였다(32).

Sorafenib를 이용한 2상 연구도 진행되었는데, 이전에 항암치료를 받지 않은 57명의 HRPC 환자에게 sorafenib를 투여한 결과 12주째 PSA 반응률은 2명(3.6%), PSA의 SD는 11명(20%), 방사선허적인 SD는 4명(7%)에서 각각 관찰되었다(33). 또다른 연구에서는 28명 중 1명(3.6%)(34) 또는 64명 중 13명(20.3%)(35)에서 PSA 반응이 관찰되었다. 미국암센터(NCI)에서 시행된 연구에서는 24명 중 방사선허적 PR은 1명, SD는 10명, 평균 PFS는 3.7개월, 평균 OS는 18개월로서(36), HRPC의 2차 치료제로서의 가능성을 보였다.

(4) Dasatinib

SRC kinase 억제제인 dasatinib를 이용한 연구도 있었다. 이전에 항암치료를 받지 않은 HRPC 환자 47명에게 dasatinib를 투여하였다(37). 12주와 24주째에 각각 43%, 19%가 진행하지 않았고, 골대사와 관련된 알칼리인산효소와 요중 N-telopeptide의 감소를 보인 경우가 각각 63%와 80%였다.

5. Endothelin 수용체 길항제

(1) Atrasentan

Atrasentan은 전립샘암의 진행과 관련이 있다고 추정되는 endothelin-A 수용체의 길항제이다. HRPC 환자 288명을 대상으로 한 무작위 이중맹검 2상 연구에서 환자들은 위약 또는 atrasentan 2.5 또는 10 mg을 매일 투여받았다(38). 10 mg 투여군에서 위약군에 비해 평균 TTP가 유의하게 연장되었고(187일 대 137일, $P=0.02$), PSA 진행까지의 시간도 연장되었으며(155일 대 71일, $P=0.002$), 주된 부작용은 두통, 말초부종, 비염 등이었다.

이어 진행된 3상 연구에서는, 809명의 HRPC 환자에게 atrasentan과 위약을 무작위 투여하였는데, atrasentan이 TTP를 개선시키지 못하였다($HR=0.89$, $P=0.136$)(39). 또다른 3상 연구에서는 941명에게 atrasentan과 위약을 무작위 투여한 결과, atrasentan 투여군에서 암의 진행이 적었

으며, 평균 생존기간도 약간 길었지만 유의한 차이는 없었다($P=0.176$)(40). 이같은 결과에서 atrasentan 단독보다는 병합투여시 효과를 기대하여, 현재 도세탁셀 단독투여와 도세탁셀/atrasentan 병합투여를 비교하는 3상 연구인 SWOG 0421 연구(DAHR 연구)가 진행중이다.

(2) Zibotentan

Zibotentan (ZD4054)는 선택적인 endothelin-A 수용체 길항제이다. 1상 연구에서 부작용은 두통, 말초부종, 피로감 등이었다(41). 골전이와 있는 HRPC 환자 312명을 대상으로 한 2상 연구에서 zibotentan을 매일 10 mg 투여군, 매일 15 mg 투여군과 위약군을 비교하였다(42). 그 결과 TTP는 차이가 없었으나, OS는 위약군 17.3개월, 10 mg군 24.5개월($HR=0.55$, $P=0.008$), 15 mg군 23.5개월($HR=0.65$, $P=0.052$)로 차이가 있었다. 부작용은 atrasentan과 비슷하였다. 이같은 결과를 바탕으로 3상 연구들이 현재 진행중이다.

6. 면역치료

(1) sipuleucel-T

전립샘암의 종양항원이라고 할 수 있는 전립샘 산성인산효소(prostate acid phosphatase, PAP)가 90% 이상의 전립샘암에서 높게 발현이 된데 근거하여, 자가 antigen-presenting cells (APC)를 PAP와 함께 배양한 sipuleucel-T가 개발되었다. 이처럼 활성화된 APC는 환자의 체내로 주입되어 T 세포 반응을 자극하게 된다. sipuleucel-T의 안전성과 효과를 측정하기 위한 무작위 위약-대조군 3상 연구인 D9901 및 D9902A 연구는 HRPC 환자에게 sipuleucel-T를 투여한 군과 위약군을 비교하였다(43). 그 결과 sipuleucel-T 투여군에서 TTP는 유의한 차이가 없었지만(9.7개월 대 11.1개월, $P=0.111$), 평균 생존기간이 4.3개월 개선(18.9개월 대 23.2개월)되었고, 3년 생존율도 유의하게 개선되었다($HR=1.50$, $P=0.011$). Sipuleucel-T의 흔한 부작용은 발열과 오한, 두통 등 경미한 것이었다. 이 연구의 디자인을 수정한 또다른 3상 연구인 D9902B 연구(IMPACT 연구, Immunotherapy for Prostate Adenocarcinoma Treatment)는 512명에서 sipuleucel-T와 위약을 비교하여

진행중인데, 중간연구 결과 발표에서 sipuleucel-T 투여군의 사망률이 20% 감소되었다고 한다(44).

(2) GVAX

GVAX는 GM-CSF (granulocyte macrophage-colony stimulating factor)를 자극하는 APC를 생산하도록 만들어졌다(45~47). GM-CSF의 전립샘암에 대한 효과는 이미 알려져 있으므로(47), GM-CSF와 전립샘암특이항원을 결합하는 것은 상승효과가 있을 것으로 생각되었다. 백신을 투여하고 나면, GVAX는 이물질로 인식되어 APC에 포식되고, APC는 GVAX를 림프절로 운반하여 항체형성과 CD⁴⁺ 및 CD⁸⁺ 세포의 활성화를 자극하게 된다. 1, 2상 연구에서의 안전성 결과를 바탕으로(48, 49), 34명의 HRPC 환자에서 2상 연구인 G-9803 연구가 진행되었다(50). OS는 26.2개월이었으며, 예측생존기간인 19.3개월보다는 개선되었다. 이같은 결과를 바탕으로 두 개의 3상 연구가 개시되었다. VITAL-1 연구는 GVAX와 도세탁셀/프레드니손을 비교하였고, VITAL-2 연구는 GVAX/도세탁셀과 도세탁셀/프레드니손을 비교하였다. VITAL-2 연구에서는 GVAX 투여군에서 사망률이 더 많아 2008년 8월 조기종결되었고(51), 같은해 10월 VITAL-1 연구도 중간분석 결과에서 생존을 개선이 예상치의 30% 미만으로 나와서 중단되었다(52). 따라서 GVAX의 개발 여부는 불투명한 상태이다.

7. 유전자 치료

전립선특이항원(PSA)을 발현하는 poxvirus vaccine (PROSTVAC)은 인체 PSA 유전자를 가지도록 유전공학적으로 만들어진 poxvirus를 이용한 유전자 치료의 한 형태로써, 세포독성 T세포를 자극하여 전립샘암 세포를 공격하도록 만들어졌다. Poxvirus를 이용할 경우의 장점으로는 small-pox 백신으로 50년 이상 이용되어 안전성이 입증되었다는 점, APC를 감염시킬 확률이 높다는 점 등이 있다(53). 몇개의 1상 및 2상 연구에서 효과 및 안정성이 입증되었으며(54), 백신과 도세탁셀을 함께 투여한 경우 도세탁셀 단독투여보다 PFS가 연장된 결과도 보였다(55). 이같은 결과는 대규모 3상 연구에서 확인되어야 할 것이다. Adenovirus/PSA 백신도 1상 연구를 마치고(56), 2상 연구가 진행 중이다.

8. Bcl-2 억제제

세포고사를 억제하는 Bcl-2에 대한 antisense oligodeoxynucleotide인 oblimersen은, 2상 연구에서 HRPC 환자에게 도세탁셀과 병합투여시 PSA 반응률 52%, 평균 OS 19.8개월을 보였다(57). 그러나 이어서 진행된 EORTC의 2상 연구에서는 도세탁셀 단독군보다 도세탁셀/oblimersen 병합투여군에서 PSA 반응률이 더 낮고(46% 대 37%) 부작용 빈도는 더 높은 결과를 보였다(58).

또다른 Bcl-2 억제자인 AT-101은 Bcl-xL, Mcl-1, Bcl-w에도 작용하는데, AT-101 단독투여의 1, 2상 연구에서 방사선학적 반응은 없었지만 일부에서 PSA 반응을 보임으로써(59) 기대가 되고 있다.

결론

HRPC의 치료제로 도세탁셀이 일차 치료제로 선택되어 왔으나, 아직 결과가 만족스럽지는 않다. 최근 전립샘암의 병태생리, 특히 HRPC의 발생에 관한 연구가 많이 진행되어 왔고, 이같은 결과들을 바탕으로 새로운 치료법들이 개발되어 왔다. 긍정적인 결과가 보고된 약제들도 있었고, 실망스런 결과도 있었는데, 이같은 결과들이 인정을 받기 위해서는 대규모 임상연구에서 생존율 개선이 입증되어야 할 것이다.

참고문헌

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59: 225-249.
2. Jung KW, Won YJ, Park S, Kong HJ, Sung J, Shin HR, Park EC, Lee JS. Cancer statistics in Korea: incidence, mortality and survival in 2005. J Korean Med Sci 2009; 24: 995-1003.
3. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Theodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1502-1512.
4. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study J Clin Oncol. 2008; 26: 242-245.
5. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN, Jr., Jones JA, Taplin ME, Burch PA, Berry D, Moynour C, Kohli M, Benson

- MC, Small EJ, Raghavan D, Crawford ED. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1513-1520.
6. Collette L, Burzykowski T, Schroder FH. Prostate-specific antigen (PSA) alone is not an appropriate surrogate marker of long-term therapeutic benefit in prostate cancer trials. *Eur J Cancer* 2006; 42: 1344-1350.
 7. Sternberg CN, Whelan P, Hetherington J, Paluchowska B, Slee PH, Vekemans K, Van Erps P, Theodore C, Koriakine O, Oliver T, Lebwohl D, Debois M, Zurlo A, Collette L. Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Oncology* 2005; 68: 2-9.
 8. Sternberg CN, Petrylak DP, Sartor O, Witjes JA, Demkow T, Ferrero JM, Eymard JC, Falcon S, Calabro F, James N, Bodrogi I, Harper P, Wirth M, Berry W, Petrone ME, McKearn TJ, Noursalehi M, George M, Rozencweig M. Multinational, double-blind, phase III study of prednisone and either satraplatin or placebo in patients with castrate-refractory prostate cancer progressing after prior chemotherapy: the SPARC trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5431-5438.
 9. Hussain M, Tangen CM, Lara PN, Jr., Vaishampayan UN, Petrylak DP, Colevas AD, Sakr WA, Crawford ED. Ixabepilone (epothilone B analogue BMS-247550) is active in chemotherapy-naïve patients with hormone-refractory prostate cancer: a Southwest Oncology Group trial S0111. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8724-8729.
 10. Rosenberg JE, Weinberg VK, Kelly WK, Michaelson D, Hussain MH, Wilding G, Gross M, Hutcheon D, Small EJ. Activity of second-line chemotherapy in docetaxel-refractory hormone-refractory prostate cancer patients : randomized phase 2 study of ixabepilone or mitoxantrone and prednisone. *Cancer* 2007; 110: 556-563.
 11. Rosenberg JE, Ryan CJ, Weinberg VK, Smith DC, Hussain M, Beer TM, Ryan CW, Mathew P, Pagliaro LC, Harzstark AL, Sharib J, Small EJ. Phase I study of ixabepilone, mitoxantrone, and prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer previously treated with docetaxel-based therapy: a study of the department of defense prostate cancer clinical trials consortium. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2772-2778.
 12. Chi KN, Beardsley EK, Venner PM. A phase II study of patupilone in patients with metastatic hormone refractory prostate cancer (HRPC) who have progressed after docetaxel. *J Clin Oncol* 2008; 26:15S.
 13. Hussain A, DiPaola RS, Baron AD, Higano CS, Tchekmedyian NS, Johri AR. Phase II trial of weekly patupilone in patients with castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 492-497.
 14. Morant R, Bernhard J, Dietrich D, Gillesen S, Bonomo M, Borner M, Bauer J, Cerny T, Rochlitz C, Wernli M, Gschwend A, Hanselmann S, Hering F, Schmid HP. Capecitabine in hormone-resistant metastatic prostatic carcinoma-a phase II trial. *Br J Cancer* 2004; 90: 1312-1317.
 15. Vaishampayan UN, Marur S, Heilbrun LK, Cher ML, Dickow B, Smith DW, Al Hasan SA, Eliason J. Phase II trial of capecitabine and weekly docetaxel for metastatic castrate resistant prostate cancer. *J Urol* 2009; 182: 317-323.
 16. Kolodziej M, Neubauer MA, Rousey SR, Pluenneke RE, Perrine G, Mull S, Boehm KA, Ilegbodu D, Asmar L. Phase II trial of docetaxel/capecitabine in hormone-refractory prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2006; 5: 155-161.
 17. Ferrero JM, Chamorey E, Oudard S, Dides S, Lesbats G, Cavaglione G, Nouyrigat P, Foa C, Kaphan R. Phase II trial evaluating a docetaxel-capecitabine combination as treatment for hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2006; 107: 738-745.
 18. Attard G, Reid AH, A'Hern R, Parker C, Oommen NB, Folkard E, Messiou C, Molife LR, Maier G, Thompson E, Olmos D, Sinha R, Lee G, Dowsett M, Kaye SB, Dearnaley D, Kheoh T, Molina A, de Bono JS. Selective inhibition of CYP17 with abiraterone acetate is highly active in the treatment of castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3742-3748.
 19. Danila DC, Rathkopf DE, Morris MJ. Abiraterone acetate and prednisone in patients (Pts) with progressive metastatic castration resistant prostate cancer (CRPC) after failure of docetaxel-based chemotherapy, [Abstract #5019]. *J Clin Oncol* 2008; 26:254S.
 20. Beer TM, Eilers KM, Garzotto M, Egorin MJ, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 123-128.
 21. Beer TM, Ryan CW, Venner PM, Petrylak DP, Chatta GS, Ruether JD, Redfern CH, Fehrenbacher L, Saleh MN, Waterhouse DM, Carducci MA, Vicario D, Dreicer R, Higano CS, Ahmann FR, Chi KN, Henner WD, Arroyo A, Clow FW. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. *J Clin Oncol* 2007; 25: 669-674.
 22. Ning YM, Arlen PM, Gulley JL. Phase II trial of thalidomide (T), bevacizumab (Bv), and docetaxel (Doc) in patients (pts) with metastatic castration-refractory prostate cancer (mCRPC) [abstract]. *J Clin Oncol* 2008; 26:250S.
 23. Picus J, Halabi S, Rini B. The use of bevacizumab with docetaxel and estramustine in hormone-refractory prostate cancer: initial results of CALGB 90006 [abstract]. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:392a.
 24. Di Lorenzo G, Figg WD, Fossa SD, Mirone V, Autorino R, Longo N, Imbimbo C, Perdoni S, Giordano A, Giuliano M, Labianca R, De Placido S. Combination of bevacizumab and docetaxel in docetaxel-pretreated hormone-refractory prostate cancer: a phase 2 study. *Eur Urol* 2008; 54: 1089-1094.
 25. Figg WD, Hussain MH, Gulley JL, Arlen PM, Aragon-Ching JB, Petrylak DP, Higano CS, Steinberg SM, Chatta GS, Parnes

- H, Wright JJ, Sartor O, Dahut WL. A double-blind randomized crossover study of oral thalidomide versus placebo for androgen dependent prostate cancer treated with intermittent androgen ablation. *J Urol* 2009; 181: 1104-1113; discussion 1113.
26. Figg WD, Dahut W, Duray P, Hamilton M, Tompkins A, Steinberg SM, Jones E, Premkumar A, Linehan WM, Floeter MK, Chen CC, Dixon S, Kohler DR, Kruger EA, Gubish E, Pluda JM, Reed E. A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 1888-1893.
 27. Drake MJ, Robson W, Mehta P, Schofield I, Neal DE, Leung HY. An open-label phase II study of low-dose thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 88: 822-827.
 28. Dahut WL, Gulley JL, Arlen PM, Liu Y, Fedenko KM, Steinberg SM, Wright JJ, Parnes H, Chen CC, Jones E, Parker CE, Linehan WM, Figg WD. Randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2532-2539.
 29. Romero S, Stanton G, DeFelice J, Schreiber F, Rago R, Fishman M. Phase II trial of thalidomide and daily oral dexamethasone for treatment of hormone refractory prostate cancer progressing after chemotherapy. *Urol Oncol* 2007; 25: 284-290.
 30. Gallagher DJ, Milowsky MI, Gerst SR. Final results of a phase II study of sunitinib in patients with relapsed or refractory urothelial carcinoma. *J Clin Oncol* 2008; 26: 270S.
 31. Sonpavde G, Periman PO, Bernold D, Weckstein D, Fleming MT, Galsky MD, Berry WR, Zhan F, Boehm KA, Asmar L, Hutson TE. Sunitinib malate for metastatic castration-resistant prostate cancer following docetaxel-based chemotherapy. *Ann Oncol* 2009.
 32. Dror Michaelson M, Regan MM, Oh WK, Kaufman DS, Olivier K, Michaelson SZ, Spicer B, Gurski C, Kantoff PW, Smith MR. Phase II study of sunitinib in men with advanced prostate cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 913-920.
 33. Steinbild S, Mross K, Frost A, Morant R, Gillesen S, Dittrich C, Strumberg D, Hochhaus A, Hanauske AR, Edler L, Burkholder I, Scheulen M. A clinical phase II study with sorafenib in patients with progressive hormone-refractory prostate cancer: a study of the CESAR Central European Society for Anticancer Drug Research-EWIV. *Br J Cancer* 2007; 97: 1480-1485.
 34. Chi KN, Ellard SL, Hotte SJ, Czaykowski P, Moore M, Ruether JD, Schell AJ, Taylor S, Hansen C, Gauthier I, Walsh W, Seymour L. A phase II study of sorafenib in patients with chemo-naïve castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2008; 19: 746-751.
 35. Safarinejad MR. Safety and efficacy of sorafenib in patients with castrate resistant prostate cancer: A Phase II study. *Urol Oncol*. 2008.
 36. Aragon-Ching JB, Jain L, Gulley JL, Arlen PM, Wright JJ, Steinberg SM, Draper D, Venitz J, Jones E, Chen CC, Figg WD, Dahut WL. Final analysis of a phase II trial using sorafenib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *BJU Int* 2009; 103: 1636-1640.
 37. Yu EY, Wilding G, Posadas E, Gross M, Culine S, Massard C, Morris MJ, Hudes G, Calabro F, Cheng S, Trudel GC, Paliwal P, Sternberg CN. Phase II study of dasatinib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7421-7428.
 38. Carducci MA, Padley RJ, Breul J, Vogelzang NJ, Zonnenberg BA, Daliani DD, Schulman CC, Nabulsi AA, Humerickhouse RA, Weinberg MA, Schmitt JL, Nelson JB. Effect of endothelin-A receptor blockade with atrasentan on tumor progression in men with hormone-refractory prostate cancer: a randomized, phase II, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 679-689.
 39. Carducci MA, Saad F, Abrahamsson PA, Dearnaley DP, Schulman CC, North SA, Sleep DJ, Isaacson JD, Nelson JB. A phase 3 randomized controlled trial of the efficacy and safety of atrasentan in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2007; 110: 1959-1966.
 40. Nelson JB, Love W, Chin JL. Phase 3, randomized, controlled trial of atrasentan in patients with nonmetastatic, hormone-refractory prostate cancer [abstract]. *J Clin Oncol* 2007; 25: 237S.
 41. Schelman WR, Liu G, Wilding G, Morris T, Phung D, Dreicer R. A phase I study of zibotentan (ZD4054) in patients with metastatic, castrate-resistant prostate cancer. *Invest New Drugs* 2009.
 42. James ND, Caty A, Borre M, Zonnenberg BA, Beuzeboc P, Morris T, Phung D, Dawson NA. Safety and efficacy of the specific endothelin-A receptor antagonist ZD4054 in patients with hormone-resistant prostate cancer and bone metastases who were pain free or mildly symptomatic: a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Eur Urol* 2009; 55: 1112-1123.
 43. Higano CS, Schellhammer PF, Small EJ, Burch PA, Nemunaitis J, Yuh L, Provost N, Frohlich MW. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. *Cancer* 2009; 115: 3670-3679.
 44. Small EJ, Schellhammer PF, Higano CS, Redfern CH, Nemunaitis JJ, Valone FH, Verjee SS, Jones LA, Hersher RM. Placebo-controlled phase III trial of immunologic therapy with sipuleucel-T (APC8015) in patients with metastatic, asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3089-3094.
 45. Fagerberg J. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as an adjuvant in tumor immunotherapy. *Med Oncol* 1996; 13: 155-160.
 46. Small EJ, Reese DM, Um B, Whisenant S, Dixon SC, Figg WD. Therapy of advanced prostate cancer with granulocyte

- macrophage colony-stimulating factor. *Clin Cancer Res* 1999; 5: 1738-1744.
47. Vogelzang NJ. One hundred thirteen men with hormone-refractory prostate cancer died today. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1753-1755.
 48. Corman J, Small E, Smith D. Immunotherapy with GVAX vaccine for prostate cancer improves predicted survival in metastatic hormone refractory prostate cancer: results from two phase 2 studies, [Abstract #976]. *J Urol* 2006; 175.
 49. Higano CS, Corman JM, Smith DC, Centeno AS, Steidle CP, Gittleman M, Simons JW, Sacks N, Aimi J, Small EJ. Phase 1/2 dose-escalation study of a GM-CSF-secreting, allogeneic, cellular immunotherapy for metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Cancer* 2008; 113: 975-984.
 50. Small EJ, Sacks N, Nemunaitis J, Urba WJ, Dula E, Centeno AS, Nelson WG, Ando D, Howard C, Borellini F, Nguyen M, Hege K, Simons JW. Granulocyte macrophage colony-stimulating factor-secreting allogeneic cellular immunotherapy for hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 3883-3891.
 51. Drugs.com. Cell Genesys Halts VITAL-2 GVAX Trial in Advanced Prostate Cancer. Available at: <http://www.drugs.com/news/cell-genesys-halts-vital-2-gvax-trial-advanced-prostate-cancer-13371.html>. Accessed Dec 30, 2009.
 52. Drugs.com. Cell Genesys Announces Termination of VITAL-1 Phase 3 Trial of GVAX Immunotherapy for Prostate Cancer. Available at: <http://www.drugs.com/news/cell-genesys-announces-termination-vital-1-phase-3-trial-gvax-immunotherapy-prostate-cancer-14159.html>. Accessed Dec 30, 2009.
 53. Madan RA, Arlen PM, Mohebtash M, Hodge JW, Gulley JL. Prostavac-VF: a vector-based vaccine targeting PSA in prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 1001-1011.
 54. Arlen PM, Skarupa L, Pazdur M, Seetharam M, Tsang KY, Grosenbach DW, Feldman J, Poole DJ, Litzinger M, Steinberg SM, Jones E, Chen C, Marte J, Parnes H, Wright J, Dahut W, Schlom J, Gulley JL. Clinical safety of a viral vector based prostate cancer vaccine strategy. *J Urol* 2007; 178(4 Pt 1): 1515-1520.
 55. Arlen PM, Gulley JL, Parker C, Skarupa L, Pazdur M, Panicali D, Beetham P, Tsang KY, Grosenbach DW, Feldman J, Steinberg SM, Jones E, Chen C, Marte J, Schlom J, Dahut W. A randomized phase II study of concurrent docetaxel plus vaccine versus vaccine alone in metastatic androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 1260-1269.
 56. Lubaroff DM, Konety BR, Link B, Gerstbrein J, Madsen T, Shannon M, Howard J, Paisley J, Boeglin D, Ratliff TL, Williams RD. Phase I clinical trial of an adenovirus/prostate-specific antigen vaccine for prostate cancer: safety and immunologic results. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 7375-7380.
 57. Tolcher AW, Chi K, Kuhn J, Gleave M, Patnaik A, Takimoto C, Schwartz G, Thompson I, Berg K, D'Aloisio S, Murray N, Frankel SR, Izbicka E, Rowinsky E. A phase II, pharmacokinetic, and biological correlative study of oblimersen sodium and docetaxel in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3854-3861.
 58. Sternberg CN, Dumez H, Van Poppel H, Skoneczna I, Sella A, Daugaard G, Gil T, Graham J, Carpentier P, Calabro F, Collette L, Lacombe D. Docetaxel plus oblimersen sodium (Bcl-2 antisense oligonucleotide): an EORTC multicenter, randomized phase II study in patients with castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2009; 20: 1264-1269.
 59. Liu G, Kelly WK, Wilding G, Leopold L, Brill K, Somer B. An open-label, multicenter, phase I/II study of single-agent AT-101 in men with castrate-resistant prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 3172-3176.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 호르몬불응성 전립샘암(HRPC)의 일차 치료제로 인정받고 있는 도세탁셀 (docetaxel) 이후 새로운 치료 방법들과 현재까지의 연구결과에 대해 기술하고 있다. HRPC 환자에서 항암치료의 목표는 생존 기간 및 삶의 질 향상으로서 현재 도세탁셀을 기본으로 한 항암치료가 HRPC에서 표준 치료로서 자리를 잡았지만 도세탁셀 이후 진행된 경우나 재발된 경우에 있어 아직까지는 치료가 정립되지 않은 실정이다. 또한, 도세탁셀 항암요법은 PSA 진행까지의 기간이 6~9개월밖에 되지 않는 한계가 있어 도세탁셀과 새로운 약제의 병합요법, 세포독성억제제들, abiraterone acetate, calcitriol, 표적치료제, endothelin 수용체 길항제, 면역치료, 유전자 치료 등의 새로운 치료법들이 시도되고 있다. 이 논문에서 제시한 대로 이러한 새로운 치료법에 대해 여러 2상 및 3상 연구들이 발표되었으며, 일부 연구들에서는 희망적인 결과가, 그리고 GVAX, satraplatin 및 DN-101을 포함한 일부 연구에선 부정적인 결과들이 제시되었다. 특히 abiraterone, zibotentan, sipuleucel-T 같은 약제들에 대한 기대는 높지만 대규모 무작위 연구가 필요한 상황이다. 다양한 임상 상황에서 많은 약제들의 임상시험 결과들이 지속적으로 나오고 있기 때문에 머지않아 도세탁셀을 능가하는 새로운 치료법이 나올 것으로 기대한다.

[정리: 편집위원회]