한국인 전이성 및 거세저항성전립선암 환자의 치료

¹대구가톨릭대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ²가톨릭대학교 의과대학 서울성모병원 비뇨기과, ³가톨릭관동대학교 의과대학 국제성모병원 비뇨기과, ⁴가톨릭대학교 의과대학 의정부성모병원 비뇨기과, ⁵건양대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ⁶순천향대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ⁷인제대학교 의과대학 서울백병원 비뇨기과

하윤수^{1,*} · 하유신^{2,*} · 정진우³ · 박봉희⁴ · 김형준⁵ · 김기홍⁶ · 여정균⁷

The Treatment of Metastatic and Castration-Resistant Prostate Cancer Patients in Korea

Yoon Soo Hah^{1,*}, U-Syn Ha^{2,*}, Jin-Woo Jung³, Bong Hee Park⁴,
Hyung Joon Kim⁵, Ki Hong Kim⁶, Jeong Kyun Yeo⁷

¹Department of Urology, Daegu Catholic University Medical Center, Daegu, Korea

²Department of Urology, Seoul St. Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

³Department of Urology, Catholic Kwandong University International St. Mary's Hospital,
Incheon, Korea

⁴Department of Urology, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

⁵Department of Urology, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

⁶Department of Urology, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Korea

⁷Department of Urology, Inje University Seoul Paik Hospital, Seoul, Korea

The treatment of advanced prostate cancer has rapidly evolved. Androgen deprivation therapy is recognized as the first-line therapy for metastatic disease; however, a substantial proportion of patients will eventually progress to develop castration-resistance. For the past several years, docetaxel-based chemotherapy has shown significant therapeutic benefit in castration-resistant prostate cancer. Over the last 5 years, several new agents such as the enzalutamide, abiraterone, cabazitaxel, and ²²³radium have been developed which have all been associated with improved quality of life, pain palliation, and an increase in survival. Unfortunately, there are no Korean treatment guideline for metastatic prostate cancer and/or castration-resistant prostate cancer which has been developed based on adequate review and assessment of evidences. Thus, a guideline adequate for domestic circumstances is eagerly needed. The Korean Association for Clinical Oncology, the Korean Prostate Society, the Korean Urological Oncology Society, and the Korean Society of Pathologists reviewed and endorsed the guidelines. (Korean J Urol Oncol 2019;17:48-59)

Key Words: Prostatic neoplasms · Castration-resistant · Korea

Received April 3, 2019, Revised April 7, 2019,

Accepted April 9, 2019

Corresponding Author: Jeong Kyun Yeo

Department of Urology, Inje University Seoul Paik Hospital, 9
Mareunnae-ro, Jung-gu, Seoul 04551, Korea

E-mail: yeoluvk@gmail.com

Tel: +82-2-2270-0078, Fax: +82-2-2270-0226

ORCID code: https://orcid.org/0000-0001-5027-3451

*These authors contributed equally to this study and should be
considered co-first authors.

서론

전립선암은 미국 남성 중에서 가장 흔한 암이며, 한국 남성에게는 5번째로 많은 비중을 차지하고 있다. 빠르게 늘어나고 있는 전립선암 환자에 비해 진행된 전립선암의 치료

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2019 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

방법은 다양하지 않다. 전이성전립선암 환자에게서 권유되는 1차적 치료는 남성호르몬 박탈요법이다. 그러나 치료 초기에 반응을 보이는 대부분의 환자들은 곧 거세저항성 전립선암으로 진행한다. 2004년에 docetaxel 항암치료가 전이성 거세저항성 전립선암 환자에서 생존율을 높이는 것이 입증되면서 지난 10여년 동안 많은 전립선암 환자의 치료에 큰 도움이 되었으며 최근에는 abiraterone, enzalutamide, cabazitaxel, ²²³radium 등 다른 기전들을 이용한 치료법들이 개발되었다. 그러나 빠르게 변화하는 전이성거세저항성전립선암 치료에 비해 한국 남성에게 특화된 치료 가이드라인은 제시되지 않았다. 특히 동양인은 서양인에 비해 전립선암 유병률은 낮지만 진행된 전립선암 환자의 비율은 높은 것으로 알려져 있다.^{1,2} 따라서 전이성거세저항성전립선암 환자의 치료를 국내 환자의 특성과 국내 의료 실정을 고려하여 치료방침을 정리한다면 한국의 전립선암 환자 치료에 큰 도움이 될 것이다. 이 종설 논문은 대한임상종양학회, 대한전립선학회, 대한비뇨종양학회 및 대한병리학회에서 검토하고 추천한 전립선암 치료 권고안이며 전이성거세저항성전립선암의 치료에 초점을 두었다. 핵심질문을 도출하고 진료지침을 검색하였다. 수용개작을 위하여 검색된 진료지침은 K-AGREE II 도구로 평가하여 채택하였다. 채택한 진료지침 이후 근거를 검색하여 추가하였다. 근거 수준은 문헌의 근거 수준을 분류한 후 근거 수준의 평가 기준을 참고하였고 권고 수준은 Table 1에 따라 세 단계로 정의하였다. 도출된 권고안의 합의 및 채택은 수정 델파이 방법을 따랐다. 외부검토를 받고 대학의학회 인증을 받았다.

1. 전이성전립선암 환자에서 고환절제술이나 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제를 근간으로 하는 남성호르몬 박탈요법과 항남성호르몬 제제 단독요법의 비교

전이성전립선암 환자에서 고환절제술이나 생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제를 근간으로 하는 남성호르몬 박탈요법을 항남성호르몬제제 단독요법보다 우선적으로 권고한다(권고 수준 B, 근거 수준 II).

1) 개요

전이성전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈요법은 표준 치료방법이다.^{3,4} 남성호르몬 박탈요법은 고환에서의 남성호르몬 분비를 억제하거나 순환 남성호르몬의 수용체에 대한 작용을 억제함으로써 효과를 나타낸다.³ 전이성전립선암 환자에서 표준 치료인 남성호르몬 박탈요법에는 여러 가지 방법(생식샘자극호르몬분비호르몬 작용제[gonadotropin releasing hormone agonist] or GnRH antagonist, 고환절제술, 항남성호르몬제제)이 제시되었지만, 어떤 방법이 다른 치료 방법보다 전체 생존율에 있어서 더욱 효과적인지에 대해서는 논란의 여지가 있다. 그러나 여러 연구들은 항남성호르몬제제 단독요법(antiandrogen monotherapy, bicalutamide 150 mg)이 전이성전립선암 환자에서 고환절제술이나 남성호르몬 박탈요법과 비교하여 적은 생기능 감소를 보이지만 여성형 유방증의 증가와 전체 생존율의 감소를 보이는 것으로 보고하고 있다.⁵⁻⁷

Table 1. The definition of the level of recommendation and the level of evidence

	Definition
Level of evidence	
I	Level 1 or multiple level 2 study
II	One more level 2 or multiple level 3 study
III	One more level 3 or level 4 study
IV	One more level 5 or level 6 study
Level of study	
1	Systematic review, meta-analysis, randomized controlled trial
2	Nonrandomized controlled trial, cohort study
3	Case-control study
4	Case-series (single arm before-after study)
5	Cross-sectional study, case report
6	Expert opinion
Level of recommendation	
A	Based on clinical studies of good quality and consistency addressing the specific recommendations and including at least one randomised trial
B	Based on well-conducted clinical studies, but without randomised clinical trials
C	Made despite the absence of directly applicable clinical studies of good quality

최근 11개의 연구가 포함된 체계적 문헌고찰에서 전이성 전립선암 환자에게 약물학적 또는 외과적 거제와 항남성호르몬제제 단독요법을 비교하였다. 전체 생존율에 있어서 항남성호르몬제제 단독요법이 약물학적 또는 외과적 거제에 비교하여 생존율이 감소하였다(hazard ratio [HR], 1.24, 95% confidence interval [CI], 1.05-1.48). 질환의 임상적 진행에서는 항남성호르몬제제 단독요법이 약물학적 또는 외과적 거제에 비교하여 증가하였다(one year: risk ratio, 1.25; 95% CI, 1.08-1.45, 70 weeks: risk ratio, 1.26; 95% CI, 1.08-1.45, two years: risk ratio, 1.14; 95% CI, 1.04-1.25). 치료의 실패에 있어서도 항남성호르몬제제 단독요법이 약물학적 또는 외과적 거제에 비교하여 발생률이 증가하였다(one year: risk ratio, 1.19; 95% CI, 1.02-1.38; 70 weeks: risk ratio, 1.26; 95% CI, 1.08-1.45; two years: risk ratio, 1.14; 95% CI, 1.05-1.24).^{7,8} 또한 다른 메타 분석에서는 전이성전립선암 환자에서 항남성호르몬제제 단독요법이 고환절제술 또는 남성호르몬 박탈요법보다 더 낮은 전체 생존율을 보였다(HR, 1.2158; 95% CI, 0.988-1.496). 남성호르몬 박탈요법은 고환절제술에 비교하여 전체 생존율에서 별다른 차이를 보이지 않았다(HR, 1.1262; 95% CI, 0.915-1.386).⁵

2) 기존 가이드라인 요약 및 수용성, 적응성 평가

2016년 European Association of Urology (EAU) 가이드라인에서는 전이성전립선암 환자에게 약물학적 또는 외과적 거제와 비교한 항남성호르몬제제 단독요법은 전체 생존율, 질환의 임상적 진행, 치료 실패 그리고 부작용 발생으로 인한 치료 중단에 있어서 효과가 적다고 분석한 최근의 체계적 문헌고찰을 근거로 전이성전립선암 환자에게 항남성호르몬제제 단독요법을 시행하지 않도록 권고하고 있다.⁷ 2016년 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 가이드라인에서는 항남성호르몬제제 단독요법이 전이성전립선암 환자에서 고환절제술 또는 남성호르몬 박탈요법보다 전체 생존율, 질환의 임상적 진행 그리고 치료 실패에 대한 효과가 적어 주요 남성호르몬 박탈 요법으로 권고하고 있지 않았다.^{7,9} 2014년 National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 가이드라인에서는 전이성전립선암 환자에서 여성형유방증은 항남성호르몬제제 단독요법에서, 안면홍조와 감소된 성기능은 고환절제술 또는 남성호르몬 박탈요법에서 더 흔하게 나타나지만, 전체 생존율에 있어서는 항남성호르몬제제 단독요법이 고환절제술 또는 남성호르몬 박탈요법보다 좋지 않음을 보고한 메타 분석과 여러 연구 결과를 근거로 제시하고 있다. 이를 종합하여 성기능을 유지하기 원하고 여성형 유방증과 전체 생존율에 대한 부작용을 기꺼이 받아들일 수 있는 전이성전립선암 환자

에게 항남성호르몬제제 단독요법(bicalutamide 150 mg)을 투약할 수 있다고 하였다. 이러한 경우라도 항남성호르몬제제 단독요법 중 만족스러운 성기능 유지가 되지 않는 환자에서는 bicalutamide 투약을 중단하고 다른 남성호르몬 박탈요법을 시행할 것을 권고하고 있다.^{5,10,11} 2010년 Cancer Council Australia/Australian Cancer Network (CCAACN) 가이드라인에서는 전이성전립선암 환자에게 고환절제술과 항남성호르몬제제 단독요법을 시행하여 두 군 사이에서 평균 치료의 실패 시기(치료 시작 후 419일 vs. 496일, $p=0.32$)와 평균 질환의 임상적 진행(370일 vs. 396일, $p=0.9$)에서 별다른 차이를 보이지 않았고 전체 생존율은 치료 방법에 상관없이 69개월을 보인 연구를 근거로 전이성전립선암 환자에게 환자의 선택에 따라 고환절제술이나 남성호르몬 박탈요법으로 치료를 시작할 것을 권고하고 있었다. 또한 합병증에 있어서는 전이성전립선암 환자에서 여성형유방증은 항남성호르몬제제 단독요법에서 좀 더 많이 나타나고, 안면홍조와 감소된 성기능은 고환절제술 또는 남성호르몬 박탈요법에서 더 흔하게 나타나지만, 전체 생존율에 있어서는 항남성호르몬제제 단독요법이 고환절제술 또는 남성호르몬 박탈요법보다 좋지 않음을 제시한 메타 분석 결과를 근거로 항남성호르몬제제 단독요법은 전체 생존율이 낮아서 추천하지 않는다.^{5,6,12}

3) 업데이트 근거 요약

전이성전립선암 환자에서 표준 치료인 남성호르몬 박탈요법 중 고환절제술과 luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) agonist 또는 antagonist 사이에서 어떤 치료 방법이 더욱 효과적인지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 전립선암을 조절하는 면에서 두 방법은 비슷한 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 2016년에 Sun 등¹³은 전이성전립선암으로 진단된 3,295명의 환자 중 고환절제술을 시행 받은 429명과 LHRH agonist를 투여 받은 2,866명을 대상으로 치료 부작용을 비교하였다. 고환절제술을 받은 군에 비하여 LHRH agonist를 투여 받은 환자들에서 골절(HR, 1.80), 말초동맥질환(HR, 2.25), 정맥혈전증(HR, 1.52), 심혈관관련 부작용(HR, 1.69), 그리고 당뇨(HR, 1.52)의 위험성이 높음을 제시하였다($p<0.01$). 그러나 2017년에 Chen 등¹⁴은 전립선암으로 진단된 14,715명의 환자 중 고환절제술을 시행 받은 3,578명과 LHRH agonist를 투여 받은 11,137명을 대상으로 심혈관 부작용을 비교하여, 두 군 사이에 심혈관 부작용의 발생에는 유의한 차이를 보이지 않았으나(HR, 1.16; $p=0.09$), LHRH agonist를 투여 받은 군에 비하여 고환절제술을 시행 받은 군에서 1.5년 이내에 심혈관 부작용 발생의 경향이 증가했다고 보고하였다(HR, 1.4; $p=0.027$).

향후 전이성전립선암 환자에게 있어 약물학적 또는 외과적 거세, 항남성호르몬제제 단독요법을 이용한 장기적 추적 관찰이 포함된 잘 계획된 무작위 대조군 연구가 필요할 것으로 생각한다. 이 연구에는 현재의 가이드라인에 기초한 주기적인 prostate-specific antigen (PSA) 측정이 포함된 전이성전립선암의 생화학적 진행에 중점을 두어야 하겠다.

2. 척수 압박을 동반한 전립선암 환자에서 즉각적인 고농도 스테로이드 요법(immediate high-dose corticosteroids) 및 방사선 병용 요법과 방사선 단독 요법의 비교

척수 압박을 동반한 전립선암 환자에서는 즉각적인 고농도 스테로이드 요법 및 방사선 요법을 권고한다(권고 수준 A, 근거 수준 D).

1) 개요

진행성전립선암 환자에서 발생하는 신경학적 증상은 종양의 직접적인 침범, 뼈 전이, 및 척수압박에 의해 나타날 수 있다.¹⁵ 전립선암이 진행되는 과정 중 약 50%-70%의 환자들에서 궁극적으로 합병증이 발생하게 되며, 그 중 뼈 전이 및 이로 인한 합병증이 가장 흔하게 발생한다.¹⁵ 뼈 전이에 의하여 척추 압박골절이 발생하게 되면, 척수 압박이 동반될 수 있다. 전체 전립선암 환자 중 약 10%에서 척추 압박골절에 의한 척수 압박이 발생하며, 그 중 가장 흔하게 발생하는 위치는 흉수이다.¹⁶ 척수 압박에 의한 보행장애, 배뇨 및 배변장애, 및 신경 압박에 의한 통증 발생을 늦추거나 예방하기 위해 척추뼈의 전이를 조기에 발견하는 것이 중요하다.

즉각적인 고농도 스테로이드 요법(immediate high-dose corticosteroids)은 척수압박이 의심되는 환자에서 1차적 요법으로 권고된다.¹⁷ 스테로이드 요법은 척수의 부종을 줄이고, 척수로의 혈액 공급을 원활히 함으로써 척수압박에 의한 증상을 개선시킬 수 있다. 또한 스테로이드 요법은 그 자체만으로 종양을 억제하는 효과를 나타낸다.¹⁸ 가장 널리 사용되는 스테로이드 요법은 dexamethasone I.V. 요법으로 16-100 mg/day 사이의 용량을 사용한다. 10 mg의 초회 투여 후 6시간마다 4-10 mg의 유지요법이 권고된다. 증상이 호전되면, 약 2-3주에 걸쳐 dose-tapering을 시행한다. 척수압박을 동반한 환자에서 1차적으로 스테로이드 요법만으로 신경학적 증상이 완화될 수 있지만, 방사선 요법을 병용하는 경우 보다 우월한 효과를 기대할 수 있다. 하지만 이를 증명하기 위한 대규모 무작위 연구가 이뤄진 바는 없기 때문에, 실제적인 효과와 적정 방사선량은 정립되어 있지 않다.^{17,18}

척추 감압술(spinal stabilization with anterior decompression)과 같은 수술적 치료도 척수 압박 환자에게 권고할 수 있는 치료 방안이다.^{19,20} 단일 척추 병변에 의해 척수 압박이 발생한 경우, 48시간 이내에 하지마비가 발생한 경우 및 3개월 이상의 기대여명을 갖는 척수압박 환자에서 방사선 치료 후 척수 감압술을 시행 받은 경우 유의하게 임상 증상의 향상을 보고하였다.^{5,6} 일부의 환자에서 선택적으로 수술적 요법을 고려해볼 수 있다. 치료 방법의 선택은 각 환자의 전립선암에 대한 기대 생존율 및 동반질환의 종류 및 중등도에 따라 결정해야 한다.

2) 기존 가이드라인 요약 및 수용성, 적응성 평가

EAU 전립선암 진료지침(2016)에서는 척수압박을 동반한 환자에게는 진단 이후 가급적 빠른 시일 내에 고용량 스테로이드 요법을 시작해야 하며, 수술적 치료의 적응증에 해당되지 않는다면 방사선 요법을 시행하는 것을 권고하였다.¹⁷ 임상적으로 척수압박이 의심되는 상황에서도 1차적으로 스테로이드 요법이 우선적으로 권고되며, magnetic resonance imaging을 이용한 평가는 추후 시행하기를 권고하였다.¹⁷ 척수압박 환자에서 방사선 요법과 수술적 요법 또는 스테로이드 요법 간의 우월성을 비교한 대규모 무작위 대조군 연구는 없다. 방사선 요법 시 방사선 조사 선량에 따른 비교 연구에서 두 조사량 간 효과가 비등한 것으로 보고되어, 가장 적합한 방사선 치료 선량은 제시되어 있지 않다.¹⁸ EAU 진료지침과 마찬가지로, CCAACN 2010 치료 지침에서도 진단 이후 가급적 빠른 시일 내에 고용량 스테로이드 요법을 시작하기를 권고하고 있다.¹⁸

척수압박을 동반한 환자에서 스테로이드 요법의 효과를 관찰한 3개의 임상 연구가 보고되어 있다. Sorensen 1994 study는 57명의 환자들을 고용량 스테로이드 요법(96 mg initial bolus) 및 방사선 요법 병용군과 방사선 요법 단독군을 무작위 배정한 연구이다.²¹ 다른 두 연구에서는 방사선 요법을 받는 환자들에서 두 가지 다른 스테로이드 용량 간의 효과를 비교 분석하였다.^{22,23} Vecht 1989 trial에서는 37명의 환자를 스테로이드 초회 용량 100 mg군과 10 mg군을 비교하였다.²² Graham 2006 trial에서는 20명의 환자들을 스테로이드 초회 용량 96 mg군과 16 mg군을 비교하였는데, 대상군 모집 부족으로 조기 종료되었다.²³ 위 임상 연구들에서 등록된 전체 환자 중 약 9%만이 전립선암 환자였다는 점은 주의해서 해석해야 할 부분이다. Sorensen 1994 study는 스테로이드 요법(96 mg initial bolus) 및 방사선 요법 병용군의 59%에서 6개월 후 보행이 가능해졌으며, 방사선 요법 단독 군에서는 33%만이 보행이 가능해진 것으로 보고되어(p=0.05), 스테로이드 요법의 중요성을 증명하였다.²¹ 또

한, 스테로이드 요법 병용군에서는 방사선 요법 단독군에 비해 치료 후 1년 시점에서도 지속적인 보행 확률이 높은 것으로 나타났으며($p=0.046$), 스테로이드 요법에 따른 주요 합병증의 발생률은 차이가 없었다. Vecht trial에서는 고용량과 저용량 스테로이드 요법 간 통증 및 보행의 개선율에 있어 차이가 없었다. 제한된 환자 수로 이루어진 연구 결과이지만, 고용량과 저용량 스테로이드 요법군 간 차이가 없는 것으로 나타났고, 스테로이드 요법의 적정 용량에 대해서 여러 진료지침에서 정립된 권고를 제시하지 못하고 있다.^{17,18}

3) 업데이트 근거 요약

척수 압박을 동반한 전립선암 환자에서 방사선 요법과 수술적 요법 또는 스테로이드 요법 간의 우월성을 비교한 최근의 연구는 없다. 또한, 아직까지 가장 적합한 스테로이드 용량 및 방사선 치료 선량은 제시되어 있지 않다. 기존 가이드라인을 요약해 볼 때, 척수 압박이 의심되는 환자에서는 즉각적인 고용량 스테로이드 요법이 권고되고 있으며, 수술적 치료의 적응증에 해당되는 경우 방사선 요법보다 우선적으로 고려할 수 있겠다. 향후 장기적 추적 관찰이 포함된 잘 계획된 무작위 대조군 연구가 필요할 것으로 생각한다.

3. 거세저항성전립선암 환자 중 골전이가 확인된 전립선암 환자에서 골보호제제(bone protective agents)를 사용하는 경우와 사용하지 않는 경우의 골 관련 합병증(osseous complication) 비교

거세저항성전립선암 환자 중 뼈전이가 확인된 경우, 골 보호제제(bone protective agents)를 사용하는 것이 뼈 관련 합병증을 감소시키므로 골 보호제제 사용을 권고한다(권고 수준 B, 근거 수준 D).

1) 개요

전립선암은 남성에게 흔한 암 중 하나로²⁴ 진행된 전립선암에서 약 80% 정도는 골 전이를 동반한다.²⁵ 골 전이는 통증, 병적골절, 척수압박 등의 골 관련 합병증을 유발할 수 있다.²⁶ 국한된 골 전이에 대한 합병증의 치료로 방사선 치료나 수술을 이용할 수 있으며, 광범위한 골 전이의 경우 bone-seeking radionuclide을 이용하여 증상의 완화를 도모할 수 있다.²⁷ 전립선암의 골 전이의 경우 전이 암세포에 의한 반응으로 골아세포가 과도하게 골을 생성하지만 골용해 역시 과도하게 나타나게 된다.²⁸ 골 보호제제(bone protective agents)란 병적인 골용해를 억제함으로써 뼈 관련 합병증을 예

방할 목적으로 사용되는 약물들을 말한다.^{29,30} 다발성골수증과 유방암에서 골전이 병변의 골용해를 막아 효과적인 치료를 보인 2세대 bisphosphonate, pamidronate를 전립선암의 골 전이에서 골생성과 골용해를 막아 치료 효과를 기대하고 이에 대한 3상 연구가 있었다.^{31,32} 하지만 pamidronate는 전립선암의 골 전이에서 골통증이나 골 관련 합병증의 감소에 효과가 없었다.³³ 그 후 zoledronic acid, denosumab 등에 대해서 연구가 진행되었으며 이에 대한 보고들이 있었다.³⁴⁻³⁷ 거세저항성전립선암 환자 중 골 전이가 동반된 경우 골보호제제를 사용하는 경우 골 관련 합병증(osseous complication)이 적다는 점은 여러 대규모 무작위 대조군 시험에서 확인되었다.^{34,36,37} 하지만 예방 효과가 위약군에 비하여 현저하지 못하며 약물 부작용이 상당히 높다는 것 역시 보고되고 있다.³⁵ 이에 약물 시작 전 환자에게 효과에 부작용에 대한 충분한 설명과 주의가 필요하다.

2) 기존 가이드라인 요약 및 수용성, 적응성 평가

2015년 대한비뇨기종양학회가 발간한 전립선암 진료지침에 따르면 골보호제제를 통한 골절을 감소시키는 치료는 골밀도를 증가시키므로 필요한 경우 실시하기를 권유하고 있다.³⁵ 또한 국외 EAU, NCCN 및 CCAACN에서 역시 사용을 권고하고 있다.^{34,37} 하지만 NICE 가이드라인에서는 사용을 반대하는 상이한 지침을 발표하였다.^{38,39} 또한 EAU, CCAACN 가이드라인에서도 부작용 가능성과 치료 필요수(1명의 치료 효과를 올리기 위해 필요한 치료 환자 수)가 9명 정도라는 점을 치료 시작 전 충분히 설명 후 시작할 것을 권고하고 있다.⁴⁰ 따라서 zoledronic acid와 denosumab같은 골보호제제 사용은 거세저항성전립선암 환자에서 골 전이가 동반한 경우 골 관련 합병증을 줄일 수 있어 권유할 수 있으나 부작용에 대한 충분한 설명과 주의가 필요하다.

3) 업데이트 근거 요약

전이성전립선암 환자에서 뼈는 가장 흔한 전이부위로 거세저항성전립선암의 경우 대부분 골 전이를 동반하게 된다. 골 전이는 통증, 병적골절, 척수압박 등의 골 관련 합병증을 유발할 수 있으며 골보호제제에 대한 연구들이 있었다. Saad 등^{36,37}은 거세저항성전립선암 환자 중 골 전이가 확인된 경우 bisphosphonate를 사용하여 합병증 줄일 수 있다고 보고하였다. 해당 연구에서 거세저항성전립선암 환자 중 221명은 zoledronic acid를 8 mg, 221명은 4 mg, 208명은 위약을 매 3주간 15개월 간 복용하면서 관찰하였다. Zoledronic acid 8 mg을 복용한 환자들은 신장 독성으로 4 mg으로 감량하였으며, 위약과 비교하여 합병증 발생 감소에 효과가 없었다. 4 mg은 합병증 발생 감소 효과가 있었으며(44%

vs. 33%, $p=0.021$), 병적 골절예방은 더욱 예방 효과가 있었다(13.1% vs. 22.1%, $p=0.015$). 하지만 zoledronic acid 사용 전, 치료 필요 수(1명의 치료 효과를 올리기 위해 필요한 치료 환자 수)가 9명 정도이며, 드물지만 치명적인 턱관절 피사의 부작용이 발생할 수 있는 점을 환자에게 충분히 설명함이 필요하다.⁴⁰ 최근 bisphosphonate에 대해 시행된 메타 분석에서 통증조절 목적의 사용은 이득이 없으며, 골 관련 합병증과 병의 진행 예방에 이득이 있을 수 있으나 신기능 저하와 오심의 부작용을 고려하기를 권고하고 있다.⁴¹

Denosumab은 파골세포의 형성, 기능, 생존을 조절하는 RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B ligand)에 대한 사람의 단클론항체이다.³⁰ 거세저항성전립선암 환자 중 골 전이가 확인된 전립선암 환자에서 Denosumab ($n=950$)과 zoledronic acid ($n=951$)를 비교한 3상 연구에서, denosumab 투여 시 zoledronic acid보다 골 관련 합병증 발생 시기를 20.7개월 17.1개월의 차이로(HR, 0.82; $p=0.008$) 지연시켜 예방에 효과가 뛰어난 것으로 보고되었다.³⁵ 하지만 최근 사후 재분석(*post hoc re-evaluation*)에서 denosumab과 zoledronic acid의 골 관련 합병증 예방에 차이가 없다는 보고가 있었다.³⁴ 두 약제의 부작용은 동일 하게 97%로 보고 되었으며, 빈혈, 허리통증, 식욕부진, 오심, 피로, 변비, 뼈통증이 흔하게 관찰되었다. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) 3 혹은 4단계 합병증은 denosumab과 zoledronic acid 각각 72%, 66% ($p=0.01$)에서 관찰되었으며, 치명적인 부작용(fatal adverse events)은 각각 30%, 29% ($p=0.72$) 확인되었다.³⁵ 따라서 zoledronic acid와 denosumab의 사용은 거세저항성전립선암 환자에서 골전이를 동반한 경우 다소 골 관련 합병증을 줄일 수 있지만 부작용에 대한 충분한 설명과 주의가 필요하다.

4. 전이성거세저항성 전립선암 환자에서 docetaxel과 LHRH agonist 병용 요법과 docetaxel 단독요법의 생존을 비교

전이성거세저항성 전립선암 환자에서 docetaxel 항암화학요법과 남성호르몬 박탈요법의 병용요법을 권고한다(권고 수준 B, 근거 수준 II).

1) 개요

전이성거세저항성 전립선암 환자에서 docetaxel 항암화학요법과 LHRH agonist 병용요법이 docetaxel 단독요법에 비해 생존율을 향상시키는 지에 대해서는 전향적인 3상 연구 결과가 없다.^{42,43} 만일, 거세저항성전립선 환자에게 LHRH agonist 사용을 중단하게 되면, 남성호르몬 수치의 회복 및 상승이 유발되어, 궁극적으로는 암을 빠르게 진행시킬 수

있다. 이러한 이유로 거세저항성전립선 암환자에게 혈중 남성호르몬 수치를 낮은 상태로 유지시키기 위하여 LHRH agonist를 지속적으로 사용하여야 한다. 더욱이, 남성호르몬 수치를 거세 수준으로 유지하는 것은 항암치료의 반응율을 높이는 데 도움을 줄 수 있다.

비록 호르몬민감성전립선암 환자를 대상으로 진행된 연구이기는 하나, 낮은 남성호르몬 수치(<50 ng/dL)의 유지가 전립선암의 생존을 개선과 관련성이 있음이 보고되었다.⁴⁴ 최근 거세저항성전립선암으로 발전한 환자들은 다양한 거세 저항기전(e.g., alternative androgen synthesis pathways, androgen receptor overexpression, mutation, and splice variations 등)을 가지는 것으로 알려졌고, 낮은 수준의 남성호르몬 수치를 유지하는 것이 거세저항성전립선암을 치료하는데 유효성을 가지고 있음을 부정하기는 어렵다.⁴⁵⁻⁴⁷

전이성거세저항성전립선암 환자에서 docetaxel 항암화학요법의 치료 근거가 되는 대표적인 임상 연구인 SWOG 99-16 study 및 Taxanes (TAX) 327 study에서 LHRH agonist를 지속적으로 투여 받거나 고환 절제술을 시행 받은 환자들을 대상으로 진행하였다.^{48,49} 앞서 언급한 생화학적 이론의 근거가 기반이 되었기 때문이다. 또한, 전이성거세저항성 전립선암에 대한 새로운 치료제(new AR inhibitors or cabazitaxel)에 대한 대규모 전향적 무작위 3상 연구에서 의미 있는 생존 기간 연장의 결과를 보였으며 해당 연구 모두가 남성호르몬 박탈요법(androgen deprivation therapy, ADT)을 지속적으로 시행하는 환자를 대상으로 진행되었고, 이는 생존 기간 연장의 잠재적 배경 근거가 될 수 있다.⁴⁹⁻⁵⁴ 이를 바탕으로 전이성거세저항성전립선암 환자에 대한 여러 외국 진료지침에서 LHRH agonist의 지속적인 사용을 권고하고 있으며, 2015년 Merseburger 등⁵⁵이 발표한 검토 논문에서도 LHRH agonist를 기반으로 한 거세저항성전립선암 치료의 중요성을 확인하였다.

2) 기존 가이드라인 요약 및 수용성, 적용성 평가

전이성거세저항성전립선암에서 LHRH agonist의 지속 투여는 2013 American Urological Association (AUA)/American Society for Radiation Oncology, 2016 EAU, 2016 NCCN 전립선암 진료지침, 및 Campbell-Walsh textbook에서 권고되고 있다. AUA guideline에 의하면 거세저항성전립선암에서 남성호르몬 억제요법은 지속되어야 하며, 그 어떠한 연구도 이에 반하는 증거를 대지 못하고 있다고 하였다.⁵⁶ 더욱이, 전이성거세저항성 전립선암의 여러 치료제들과 조합을 통해, 그 효능을 극대화시킬 수 있는 연구가 필요하다고 역설하였다. 또한, EAU guideline에도 PSA의 상승, 즉 질환의 진행 증거가 있는 경우라도 LHRH agonist를 이용한 남성호르

몬 억제요법은 지속되어야 한다고 권고하고 있다.⁵⁷ 또한, NCCN guideline에서는 전이성거세저항성전립선암 환자에서 docetaxel 항암치료는 LHRH agonist를 이용한 호르몬 박탈요법의 기반 위에서 시행되어야 함을 권고하고 있다.

여러 진료 지침에서 전이성거세저항성전립선암 환자에게 LHRH agonist의 지속적 사용을 권고하는 생화학적 근거는 Campbell-Walsh textbook, 10th edition에서 확인할 수 있다. 거세상태에서도 진행되는 전립선암의 87%에서 exogenous androgen에 tumor flare가 나타난다. 이 같은 반응을 억제하기 위하여 LHRH agonist를 이용하여 지속적으로 남성호르몬 수치를 낮게 유지하는 것이 치료의 반응과 연계되어 있어, 남성호르몬 억제요법 지속의 중요성을 강조하고 있다.⁵⁸ 이에 근거하여, 전이성거세저항성전립선암 환자에서 docetaxel 화학요법 시 LHRH agonist의 병용요법을 권고한다.

3) 업데이트 근거 요약

Docetaxel 단독요법 기간 동안 LHRH agonist를 중단할 경우, androgen receptor activation, enzymatic androgen synthesis 등의 pathway가 암세포 활성화로 이어져, 궁극적으로는 암을 활성화시킨다고 보고되고 있다. 전이성거세저항성전립선암 환자에서 남성호르몬과 암의 활성화의 관계에 대한 연구는 최근 후향적 연구를 통해서 확인하였다.⁵⁹ Docetaxel 화학요법을 받은 47명의 환자 중, 26명은 항암치료 중 LHRH agonist 병용요법으로 치료를 받았다. Docetaxel 화학요법과 LHRH agonist 병용요법을 받은 환자군은 docetaxel 단독요법으로 치료한 환자군에 비하여, radiologic progression-free survival을 유의하게 향상시킨다는 결과를 확인할 수 있었다.

(1) Docetaxel 기반의 화학요법을 전이성거세저항성 전립선암 환자에게 도입하기 위한 임상시험의 연구설계, (2) docetaxel 화학요법과 LHRH agonist 병용요법을 받은 환자군이 docetaxel 화학요법 단독군에 비하여 유의하게 생존율을 향상시킨다는 결과 등을 통해, 전이성거세저항성전립선암 환자에게 docetaxel 화학요법 시 LHRH agonist는 동시에 투여되어야 한다.

5. Docetaxel 기반의 항암화학요법을 받지 않은 전이성거세저항성전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈요법 및 abiraterone 또는 enzalutamide 병용요법과 남성호르몬 박탈요법 단독요법의 생존을 비교

Docetaxel 기반의 항암화학요법을 받지 않은 전이성거세저항성전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈요법과 abiraterone

또는 enzalutamide 병용요법을 1차 치료로 권고한다(권고 수준 A, 근거 수준 I).

1) 개요

남성호르몬 박탈요법은 전이성전립선암의 표준 치료이다.⁶⁰ 그러나, 적절한 남성호르몬 박탈요법에도 불구하고, 거세저항성전립선암으로 진행되는 경우가 흔히 발생한다.⁶¹ 거세저항성전립선암으로 진행된 경우 docetaxel 기반 항암화학요법이 mitoxantrone 기반 항암화학요법에 비해 2.4개월의 생존 연장 효과가 있음이 보고된 이후, docetaxel을 기반으로 한 항암화학요법은 전이성거세저항성전립선암의 1차 치료법으로 시행되어왔다.⁴⁹

2010년 abiraterone acetate, enzalutamide, cabazitaxel과 남성호르몬 박탈요법 병용요법이 docetaxel과 남성호르몬 박탈요법 병용요법을 기반으로 한 항암 화학요법에 실패한 환자에게 2차 치료제로 승인이 된 후,^{53,54,62} 전이성거세저항성전립선암의 1차 치료제로도 abiraterone acetate 및 enzalutamide와 남성호르몬 박탈요법 병용의 효과가 차례로 보고되었다.^{52,63-65} 2014년 발표된 A Safety and Efficacy Study of Oral MDV3100 in Chemotherapy-Naïve Patients with Progressive Metastatic Prostate Cancer (PREVAIL, NCT01212991) 연구는 docetaxel기반 항암 화학 요법을 치료받지 않는 전이성 거세저항성전립선암 환자 1,717명을 대상으로 한 무작위 배정 임상시험으로, enzalutamide와 남성호르몬 박탈요법의 병용이 placebo와 남성호르몬 박탈요법에 비해 2.2개월의 생존 연장 효과가 있으며, 17.2개월까지 항암화학요법의 시행을 늦출 수 있음을 보고하였다. Enzalutamide군은 placebo군에 비해 progression-free survival (65% vs. 14%, $p < 0.001$) 및 overall survival (72% vs. 63%, $p < 0.001$)에서 우수한 결과를 보였고 치료 후 항암치료까지 기간 및 symptomatic skeletal-related events에서도 개선의 효과를 나타내었다.⁵² 2015년 발표된 COU-AA-302연구에서는 1,088명의 docetaxel 기반 항암화학요법을 치료받지 않은, 남성호르몬 박탈요법을 지속하고 있는 전이성거세저항성전립선암 환자를 대상으로, abiraterone과 prednisone군과 placebo와 prednisone 단독요법군으로 나눠 무작위 배정 임상시험을 진행하였다. 이 연구에서 내장 전이(visceral metastasis)가 확인된 환자는 제외되었다. Abiraterone acetate 투여군은 placebo군에 비해 4.4개월의 생존 연장 효과가 있는 것으로 보고하였다. 또한 abiraterone acetate 투여군은 placebo군에 비해 radiographic progression-free survival (HR, 0.53; $p < 0.001$) 및 overall survival (HR, 0.81; $p = 0.003$)에서 우수한 효과를 보고하였다. 특히, abiraterone acetate 투여군은 placebo군에 비해 증상 발현

까지의 시간, 치료 후 항암치료까지 기간 및 PSA progression-free survival 등에서도 유의한 치료 효과를 나타냈다.⁶³

2) 기존 가이드라인 요약 및 수용성, 적용성 평가

Docetaxel 기반의 항암화학요법을 받지 않은 전이성거세저항성전립선암 환자의 치료방법으로 여러 가이드라인에서 남성호르몬 박탈요법과 동시에 abiraterone과 prednisone 또는 enzalutamide를 권고하고 있다. 국내 진료지침(2015 the Korean Urological Oncology Society 전립선암 진료지침)에서는 PREVAIL 연구 및 COU-AA-302 연구의 결과를 바탕으로 docetaxel 항암치료를 받지 않은 전이성거세저항성전립선암 환자의 치료로 남성호르몬 박탈요법과 동시에 abiraterone과 prednisone 또는 enzalutamide를 권고하였다. EAU 2016 전립선암 진료지침에서는 전이성거세저항성전립선암 이 진단된 환자에게 abiraterone과 prednisone, docetaxel, enzalutamide, radium-223, sipuleucel-T 등은 생존률 향상에 도움이 되기 때문에 권고 등급 A, 근거 수준 1b로 권고하였다. AUA 2013 거세저항성전립선암 진료 지침 역시 abiraterone과 prednisone, enzalutamide, docetaxel, sipuleucel-T을 권고 등급 A, 근거 수준 1로 제시하였다. 특히, 아시아인에게 가장 널리 통용되는 NCCN 2016 전립선암 진료지침에서 abiraterone과 prednisone 또는 enzalutamide의 사용을 권고 등급 A, 근거 수준 1로 권고하였다.

3) 업데이트 근거 요약

Docetaxel 기반의 항암화학요법을 받지 않은 전이성거세저항성전립선암 환자에서 abiraterone과 prednisone 또는 enzalutamide의 우월성을 비교하고자 PREVAIL 및 COU-AA-302를 포함한 제3상 임상 연구들의 결과를 간접적으로 분석한 체계적 문헌고찰 결과에서 abiraterone과 prednisone과 enzalutamide 간 효과는 비슷한 것으로 나타났다(HR, 0.90; 95% CI, 0.73-1.11).⁶⁵

PREVAIL 연구는 enzalutamide 군과 placebo 군과의 치료 반응을 비교한 것이다. 그런데, NCCN guideline에서 전이성거세저항성전립선암 환자의 치료 방법으로 권고되고 있는 방법 중 하나인 bicalutamide와 enzalutamide와의 효용성을 비교한 연구가 2016년 발표되었다. TERRAIN 연구에서 enzalutamide의 투여한 환자군이 bicalutamide의 투여에 비해 9.9개월의 병적 진행 연장 효과가 있음을 보고하였다. 대표적인 부작용으로 피로감은 enzalutamide 군에서 더 많이 확인되었지만 구역, 변비, 관절통 등은 bicalutamide 군에서 더 많이 관찰되었다.⁶⁴

한국인에 있어 enzalutamide 연구는 Kim 등⁶⁶에 의해 발표

된 PREVAIL 사후 비교 분석을 통해 확인할 수 있다. PREVAIL 임상시험 대상자 1,717명 중 한국인은 78명이 참여하였고, 이중 40명은 enzalutamide군, 30명은 placebo군으로 분류되었다. Overall survival (HR, 0.23) 및 radiologic progression-free survival (HR, 0.77)에서 유의한 향상을 확인할 수 있었다. 더욱이, 치료 후 항암치료까지의 시간의 연장 및 PSA progression까지 시간의 연장에서도 enzalutamide는 한국인에 있어 효용성을 입증하였을 뿐만 아니라, 한국인 이외의 다른 인종과 비슷한 치료 효과를 보여주었다.

Docetaxel 기반의 항암화학요법을 받지 않은 전이성거세저항성전립선암 환자에서 abiraterone과 prednisone 및 enzalutamide의 유용성을 입증한 PREVAIL 및 COU-AA-302 임상연구 이후 업데이트된 무작위 대조군 연구나 이들 약제에 치료 반응이 우수할 것으로 예상되는 환자군에 대한 연구는 없었다.

향후 각 약제 선택에 있어서 적정 환자군의 선별 및 각 약제의 sequencing에 대한 장기적 추적 관찰이 포함된 무작위 대조군 연구가 필요하다.

6. Docetaxel 기반의 항암화학요법에 실패한 전이성거세저항성전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈요법 및 abiraterone 또는 enzalutamide 병용요법과 남성호르몬 박탈 단독요법의 생존율 비교

Docetaxel 기반의 항암화학요법에 실패한 전이성거세저항성전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈요법과 abiraterone, enzalutamide, 또는 cabazitaxel 병용요법을 권고한다(권고 수준 A, 근거 수준 I).

1) 개요

Enzalutamide의 3상 임상시험(Safety and Efficacy Study of MDV3100 in Patients with Castration-Resistant Prostate Cancer who have been previously Treated with Docetaxel-based Chemotherapy, AFFIRM, NCT00974311)을 통해 docetaxel 기반의 화학요법에 실패한 전이성거세저항성전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈요법을 지속적으로 시행하면서 연구가 진행되었고, 14.4개월의 중앙 관찰기간 동안 enzalutamide군은 placebo군에 비해 전체 생존율이 약 5.3개월 증가함을 보고하였다.⁵³

Abiraterone의 3상 임상시험(COU-AA-301)에서 docetaxel 기반의 항암화학요법에 실패한 전이성거세저항성전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈요법(ADT)을 지속적으로 시행하면서 연구가 진행되었고, 12.8개월의 중앙 관찰 기간 동안 abiraterone과 prednisolone을 복용한 군은 prednisolone만을

단독적으로 복용한 군에 비해 전체 생존율이 약 7개월 증가함을 보고하였다.⁶²

Cabazitaxel의 3상 임상시험(XRP6258 plus Prednisone Compared to Mitoxantrone plus Prednisone in Hormone Refractory Metastatic Prostate Cancer, TROPIC, NCT00417079)에서 docetaxel 기반의 항암화학요법에 실패한 전이성거세성전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈요법(ADT)을 지속적으로 시행하면서 연구가 진행되었고, cabazitaxel과 prednisone군은 mitoxantrone과 prednisone군에 비해 사망 위험이 30% 낮았다. 뿐만 아니라, cabazitaxel군은 mitoxantrone군에 비해 무재발 생존율, PSA 반응률, 및 영상의학적 무재발 진행률 모두에 있어서 유의하게 나은 결과를 보였다.⁵⁴

Docetaxel 기반의 항암화학요법에 실패한 전이성거세성항성전립선암 환자에서 abiraterone과 prednisolone, enzalutamide, 및 cabazitaxel의 유용성을 입증한 AFFIRM, COU-AA-301, 및 TROPIC 임상연구들 이후 업데이트된 무작위 대조군 연구는 없었다. 근거들을 종합하면 이 환자군에서 남성호르몬 박탈요법과 동시에 enzalutamide 또는 abiraterone과 prednisolone 또는 cabazitaxel과 prednisolone 치료는 권고 수준 A 및 근거 수준 I으로 권고된다.

2) 기존 가이드라인 요약 및 수용성, 적응성 평가

Abiraterone과 prednisolone 및 enzalutamide와 남성호르몬 박탈요법의 동시 사용은 남성호르몬 박탈요법 단독사용에 비하여 생존율을 유의한 수준으로 향상시킬 수 있음을 보여준 제3상 임상시험 결과들에 근거하여, 여러 전립선암 진료지침에서 docetaxel 기반의 항암화학요법에 실패한 전이성거세성항성전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈요법과 abiraterone과 prednisolone 또는 enzalutamide 병용 요법을 권고한다.

3) 업데이트 근거 요약

Docetaxel 기반의 항암화학요법에 실패한 전이성거세성항성전립선암 환자에서 시행된 여러 임상연구들(abiraterone과 prednisolone, enzalutamide, cabazitaxel, orteronel, sil-tuximab, cetuximab, radium-223, sunitinib, ixabepilone, rilotumumab, 및 satraplatin)을 분석한 메타연구 및 체계적 고찰 연구에서 abiraterone과 prednisolone, enzalutamide, 및 cabazitaxel은 대조군에 비해 유의한 생존이득을 기대할 수 있다고 보고하였다.^{54,67-69}

Docetaxel 기반의 항암화학요법에 실패한 전이성거세성항성전립선암 환자에서 abiraterone과 prednisolone 및 enzalutamide 간의 우월성을 비교하거나, 이들 약제의 치료 반응이 우수할 것으로 예상되는 환자군에 대한 무작위 대조군

연구는 없는 실정이다. Abiraterone 및 enzalutamide를 투약받는 docetaxel기반의 항암화학요법에 실패한 전이성거세성항성전립선암 환자들에서 circulating tumor cell의 androgen receptor splice variant 7 (AR-V7) 양성인 환자군이 AR-V7 음성인 환자군에 비해 방사선학적 무재발 생존율과 전체생존율이 낮은 것으로 보고되었다.⁷⁰ Docetaxel 기반의 항암화학요법에 실패한 전이성거세성항성 전립선암 환자에서 abiraterone과 prednisolone 및 enzalutamide를 사용한 환자군을 대상으로 한 국내의 후향적 연구에서는, 비록 비전이성 및 호르몬민감성전립선암 환자들이 일부 포함되기는 했지만, 거세저항성전립선암의 진단 당시 subcutaneous fat index (SFI) $\geq 55.3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 였던 환자들이 SFI $< 55.3 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 였던 환자들에 비해 무재발 생존율 및 암 특이 생존율이 높은 것으로 보고된 바 있어, abiraterone과 prednisolone 및 enzalutamide의 치료 반응을 예측할 수 있는 다양한 예측 인자 발굴의 가능성을 보고하였다.⁷¹

향후 각 약제 선택에 있어서 적정 환자군의 선별 및 각 약제의 sequencing에 대한 장기적 추적 관찰이 포함된 잘 계획된 무작위 대조군 연구가 필요할 것으로 생각한다.

결론

지난 수년 사이 한국에서 전립선암 발병률은 증가하고 있으며 이에 다른 치료 방법 또한 다양해지고 적응증이 빠르게 바뀌고 있다. 특히 최신 개발된 치료방법들은 전이성 전립선암 환자나 호르몬 치료 후 거세저항성으로 진행한 전립선암 환자의 생존율에 큰 도움이 되고 있다. 저자들은 이 논문을 통해 기존의 치료 방법과 최근 연구된 치료방법들을 다양한 논문을 근거로 비교하였다. 이를 통해 개정된 치료 프로토콜을 도입하고 가이드라인 제시를 통해 환자들에게 더 나은 최신의 치료를 제공하고자 하였다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Koo KC, Lee KS, Jeong JY, Choi IY, Lee JY, Hong JH, et al. Pathological and oncological features of Korean prostate cancer patients eligible for active surveillance: analysis from the K-CaP registry. Jpn J Clin Oncol 2017;47:981-5.
2. Ito K. Prostate cancer in Asian men. Nat Rev Urol 2014;11: 197-212.

3. Pagliarulo V, Bracarda S, Eisenberger MA, Mottet N, Schröder FH, Sternberg CN, et al. Contemporary role of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur Urol* 2012; 61:11-25.
4. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. 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;25:1596-605.
5. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, Aronson N, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-77.
6. Schröder FH, Whelan P, de Reijke TM, Kurth KH, Pavone-Macaluso M, Mattelaer J, et al. Metastatic prostate cancer treated by flutamide versus cyproterone acetate. Final analysis of the "European Organization for Research and Treatment of Cancer" (EORTC) Protocol 30892. *Eur Urol* 2004;45:457-64.
7. Kunath F, Grobe HR, Rücker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinising hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(6):CD009266.
8. Kunath F, Grobe HR, Rücker G, Motschall E, Antes G, Dahm P, et al. Non-steroidal antiandrogen monotherapy compared with luteinizing hormone-releasing hormone agonists or surgical castration monotherapy for advanced prostate cancer: a Cochrane systematic review. *BJU Int* 2015;116:30-6.
9. Wirth MP, Hakenberg OW, Froehner M. Antiandrogens in the treatment of prostate cancer. *Eur Urol* 2007;51:306-13.
10. Raina R, Pahalajani G, Agarwal A, Zippe C. Long-term effectiveness of luteinizing hormone-releasing hormone agonist or antiandrogen monotherapy in elderly men with localized prostate cancer (T1-2): a retrospective study. *Asian J Androl* 2007; 9:253-8.
11. Wadhwa VK, Weston R, Parr NJ. Bicalutamide monotherapy preserves bone mineral density, muscle strength and has significant health-related quality of life benefits for osteoporotic men with prostate cancer. *BJU Int* 2011;107:1923-9.
12. Boccon-Gibod L, Fournier G, Bottet P, Marechal JM, Guiter J, Rischman P, et al. Flutamide versus orchidectomy in the treatment of metastatic prostate carcinoma. *Eur Urol* 1997;32: 391-5.
13. Sun M, Choueiri TK, Hamnvik OP, Preston MA, De Velasco G, Jiang W, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonists and orchiectomy: effects of androgen-deprivation therapy. *JAMA Oncol* 2016;2:500-7.
14. Chen DY, See LC, Liu JR, Chuang CK, Pang ST, Hsieh IC, et al. Risk of Cardiovascular ischemic events after surgical castration and gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer: a nationwide cohort study. *J Clin Oncol* 2017;35:3697-705.
15. Cameron MG, Kersten C, Guren MG, Fosså SD, Vistad I. Palliative pelvic radiotherapy of symptomatic incurable prostate cancer - a systematic review. *Radiother Oncol* 2014;110: 55-60.
16. Grossman SA, Lussignol D. Diagnosis and treatment of epidural metastases. *Oncology (Williston Park)* 1990;4:47-54.
17. Mottet N, Bellmunt J, Briers E, Bolla M, Cornford P, De Santis M, et al. EAU - ESTRO - SIOG guidelines on prostate cancer. Amhem (The Netherlands): European Association of Urology; 2016.
18. Australian Cancer Network. Clinical practice guidelines for the management of locally advanced and metastatic prostate cancer. Sydney (Australia): Cancer Council Australia/Australian Cancer Network; 2010.
19. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet* 2005;366:643-8.
20. George R, Jeba J, Ramkumar G, Chacko AG, Tharyan P. Interventions for the treatment of metastatic extradural spinal cord compression in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;(9):CD006716.
21. Sørensen S, Helweg-Larsen S, Mouridsen H, Hansen HH. Effect of high-dose dexamethasone in carcinomatous metastatic spinal cord compression treated with radiotherapy: a randomised trial. *Eur J Cancer* 1994;30A:22-7.
22. Vecht CJ, Haaxma-Reiche H, van Putten WL, de Visser M, Vries EP, Twijnstra A. Initial bolus of conventional versus high-dose dexamethasone in metastatic spinal cord compression. *Neurology* 1989;39:1255-7.
23. Graham PH, Capp A, Delaney G, Goozee G, Hickey B, Turner S, et al. A pilot randomised comparison of dexamethasone 96 mg vs 16 mg per day for malignant spinal-cord compression treated by radiotherapy: TROG 01.05 Superdex study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2006;18:70-6.
24. Parkin DM, Läärä E, Muir CS. Estimates of the worldwide frequency of sixteen major cancers in 1980. *Int J Cancer* 1988;41:184-97.
25. Carlin BI, Andriole GL. The natural history, skeletal complications, and management of bone metastases in patients with prostate carcinoma. *Cancer* 2000;88(12 Suppl):2989-94.
26. Scher HI, Chung LW. Bone metastases: improving the therapeutic index. *Semin Oncol* 1994;21:630-56.
27. Hamdy NA, Papapoulos SE. The palliative management of skeletal metastases in prostate cancer: use of bone-seeking radionuclides and bisphosphonates. *Semin Nucl Med* 2001;31: 62-8.
28. Clarke NW, McClure J, George NJ. Morphometric evidence for bone resorption and replacement in prostate cancer. *Br J Urol* 1991;68:74-80.
29. Belch AR, Bergsagel DE, Wilson K, O'Reilly S, Wilson J, Sutton D, et al. Effect of daily etidronate on the osteolysis

- of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 1991;9:1397-402.
30. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009;27:1564-71.
 31. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1996;335:1785-91.
 32. Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:488-93.
 33. Lipton A, Small E, Saad F, Gleason D, Gordon D, Smith M, et al. The new bisphosphonate, Zometa (zoledronic acid), decreases skeletal complications in both osteolytic and osteoblastic lesions: a comparison to pamidronate. *Cancer Invest* 2002;20 Suppl 2:45-54.
 34. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:39-46.
 35. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-22.
 36. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
 37. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.
 38. Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD006250.
 39. Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson AC, et al. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (MRC PR05 Trial). *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1300-11.
 40. Aapro M, Abrahamsson PA, Body JJ, Coleman RE, Colomer R, Costa L, et al. Guidance on the use of bisphosphonates in solid tumours: recommendations of an international expert panel. *Ann Oncol* 2008;19:420-32.
 41. Macherey S, Monsef I, Jahn F, Jordan K, Yuen KK, Heidenreich A, et al. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;12:CD006250.
 42. Tewari A, Horninger W, Pelzer AE, Demers R, Crawford ED, Gamito EJ, et al. Factors contributing to the racial differences in prostate cancer mortality. *BJU Int* 2005;96:1247-52.
 43. Halabi S, Small EJ, Vogelzang NJ, Barrier RC Jr, George SL, Gilligan TD. Impact of race on survival in men with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Urology* 2004;64:212-7.
 44. Morote J, Orsola A, Planas J, Trilla E, Raventós CX, Cecchini L, et al. Redefining clinically significant castration levels in patients with prostate cancer receiving continuous androgen deprivation therapy. *J Urol* 2007;178(4 Pt 1):1290-5.
 45. Egan A, Dong Y, Zhang H, Qi Y, Balk SP, Sartor O. Castration-resistant prostate cancer: adaptive responses in the androgen axis. *Cancer Treat Rev* 2014;40:426-33.
 46. Mostaghel EA, Page ST, Lin DW, Fazli L, Coleman IM, True LD, et al. Intraprostatic androgens and androgen-regulated gene expression persist after testosterone suppression: therapeutic implications for castration-resistant prostate cancer. *Cancer Res* 2007;67:5033-41.
 47. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kallhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic prostate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68:4447-54.
 48. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr, Jones JA, Taplin ME, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
 49. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
 50. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
 51. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
 52. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
 53. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
 54. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
 55. Merseburger AS, Hammerer P, Rozet F, Roumeguère T,

- Caffo O, da Silva FC, et al. Androgen deprivation therapy in castrate-resistant prostate cancer: how important is GnRH agonist backbone therapy? *World J Urol* 2015;33:1079-85.
56. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, Engstrom C, Freedland SJ, Hussain M, et al. Castration-resistant prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol* 2013;190:429-38.
57. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2011;59:572-83.
58. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA, editors. *Campbell-Walsh urology*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
59. Jang HS, Koo KC, Cho KS, Chung BH. Survival outcomes of concurrent treatment with docetaxel and androgen deprivation therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Yonsei Med J* 2016;57:1070-8.
60. Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer. I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *CA Cancer J Clin* 1972;22:232-40.
61. Taplin ME. Drug insight: role of the androgen receptor in the development and progression of prostate cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2007;4:236-44.
62. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-92.
63. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152-60.
64. Shore ND, Chowdhury S, Villers A, Klotz L, Siemens DR, Phung, et al. Efficacy and safety of enzalutamide versus bicalutamide for patients with metastatic prostate cancer (TER-RAIN): a randomised, double-blind, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17:153-63.
65. Zhang W, Wu TY, Chen Q, Shi XL, Xiao GA, Zhao L, et al. Indirect comparison between abiraterone acetate and enzalutamide for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Asian J Androl* 2017;19:196-202.
66. Kim CS, Theeuwes A, Kwon DD, Choi YD, Chung BH, Lee HM, et al. The PREVAIL trial of enzalutamide in men with chemotherapy-naïve, metastatic castration-resistant prostate cancer: Post hoc analysis of Korean patients. *Investig Clin Urol* 2016;57:174-83.
67. Zhao Y, Huang H, Chen C, Liu H, Liu H, Su F, et al. Efficacy and safety of different interventions in castration resistant prostate cancer progressing after docetaxel-based chemotherapy: Bayesian network analysis of randomized controlled trials. *J Cancer* 2018;9:690-701.
68. Fang M, Nakazawa M, Antonarakis ES, Li C. Efficacy of abiraterone and enzalutamide in pre- and postdocetaxel castration-resistant prostate cancer: a trial-level meta-analysis. *Prostate Cancer* 2017;2017:8560827.
69. Poorthuis MHF, Vernooij RWM, van Moorselaar RJA, de Reijke TM. Second-line therapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with progression after or under docetaxel: a systematic review of nine randomized controlled trials. *Semin Oncol* 2017;44:358-71.
70. Okegawa T, Ninomiya N, Masuda K, Nakamura Y, Tambo M, Nutahara K. AR-V7 in circulating tumor cells cluster as a predictive biomarker of abiraterone acetate and enzalutamide treatment in castration-resistant prostate cancer patients. *Prostate* 2018;78:576-82.
71. Lee JS, Lee HS, Ha JS, Han KS, Rha KH, Hong SJ, et al. Subcutaneous fat distribution is a prognostic biomarker for men with castration resistant prostate cancer. *J Urol* 2018;200:114-20.