전이성 거세-반응성 전립선암 치료의 현재 상황

¹경상대학교병원 비뇨의학과, ²경상대학교 의과대학 비뇨의학교실, ³경상대학교 건강과학연구원

최세민¹ · 최재휘¹ · 화정석^{1,2,3}

The Current Status of Metastatic Castration-Naïve Prostate Cancer Management

See Min Choi¹, Jae Hwi Choi¹, Jeong Seok Hwa^{1,2,3}

¹Department of Urology, Gyeongsang National University Hospital, Jinju, Korea

²Department of Urology, College of Medicine, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

³Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University, Jinju, Korea

During last many decades, androgen deprivation therapy (ADT) was the main treatment of choice for metastatic castration-naïve prostate cancer (mCNPC). However, there are now more possible treatment options for mCNPC. In CHARTED, GETUG-AFU 15, and STAMPEDE trial, docetaxel added to ADT improved overall survival compared to ADT alone in mCNPC. Also, STAMPEDE and LATITUDE trial revealed that abiraterone added to ADT improved overall survival compared to ADT alone for mCNPC patient. Furthermore, ARCHES and ENZAMET trial showed that enzalutamide added to ADT also can be a treatment option for mCNPC. Apalutamide added to ADT also improved survival compared to ADT alone in castration resistant prostate cancer patient. The usefulness of radiation therapy to primary tumor in mCNPC has also been studied in HORRAD and STAMPEDE trial. There are many ongoing trials for mCNPC setting. The aim of this paper is to review the current status of mCNPC management options. (Korean J Urol Oncol 2020;18:11-17)

Key Words: Metastatic castration-naïve prostate cancer · Docetaxel · Abiraterone · Enzalutamide · Apalutamide · Radiation therapy

서 론

국소 전립선암으로 진단된 후 근치적 전립선적출술이나 방사선치료를 받은 환자는 이후에 전이성전립선암으로 발달하는 경우가 있고, 새로이 전이성전립선암으로 진단받는 환자도 있다. 이러한 환자들은 호르몬치료에 반응을 할 것

으로 기대되어 metastatic hormone-sensitive prostate cancer 혹은 metastatic castration-naïve prostate cancer (mCNPC)로 명명하며, 지난 수십년간 이러한 환자에게 androgen deprivation therapy (ADT)를 시행하여 왔다.^{1,2}

mCNPC에서 ADT에 추가하여 1세대 antiandrogen을 사용하는 complete androgen blockade (CAB)도 약간의 생존 개선효과가 있었지만, 다수의 부작용도 발생하였고,³ CAB의 사용에는 논란의 여지가 있다.⁴ ADT의 부작용인 삶의 질을 개선하고자 Intermittent androgen deprivation (IAD)가 연구되었고 continuous ADT와 비교 시 IAD는 생존에 이득은 없었지만 삶의 질은 향상시켰다.⁵

이후 2015년도에 mCNPC에서 docetaxel과 ADT의 병합 치료가 ADT 단독치료에 비해 생존에 이득이 있음이 보고

Received November 21, 2019, Revised December 12, 2019,
Accepted December 16, 2019

Corresponding Author: Jeong Seok Hwa

Department of Urology, Gyeongsang National University Hospital,
79 Gangnam-ro, Jinju 52727, Korea

E-mail: seogee@gnu.ac.kr

Tel: +82-55-750-8924, Fax: +82-55-757-4503

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-3821-5237

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.

2020 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

되었고⁶ 최근에는 mCNPC에서 androgen receptor targeted agent와 ADT의 병합치료가 ADT 단독치료에 비해 생존 이득이 있음을 여러 대규모 연구들에서 보고되었다.⁷⁻¹²

이 문헌고찰에서는 여러 연구들을 통해 mCNPC에서의 현재의 치료 상황을 알아보고자 한다.

mCNPC에서 전신적 치료법

지난 수십년간 전이성전립선암의 전신적 표준적 치료는 ADT였다. 최근 mCNPC에서 ADT와 다른 약제들의 병합치료 혹은 ADT와 원발암의 국소치료가 3상 임상시험에서 연구되었고 새로운 치료방법으로 대두되었다.

1. Docetaxel

Docetaxel은 TAX 327¹³ 연구를 통해 metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) 환자에서 overall survival (OS)을 향상을 입증한 항암치료제이다. 이후 mCNPC 환자에서 ADT와 Docetaxel의 병합치료의 이점은 3상 임상시험인 CHAARTED,^{6,14} GETUG-AFU 15,¹⁵ STAMPEDE¹⁶ 연구들로 확인되었다.

CHAARTED 연구에서는 790명의 mCNPC 환자에게 무작위로 ADT와 Docetaxel (3주마다 75 mg/m² IV, 6주기) 병합투여 혹은 ADT 단독 투여하였다. 중앙 추적 관찰 기간 28.9개월 후 docetaxel 병합투여군에서 ADT 단독투여군에 비해 OS의 개선을 확인하였다(57.6개월 vs. 44.0개월; hazard ratio [HR], 0.61; 95% confidence interval [CI], 0.47-0.80). 생화학적 진행, 증상의 진행, 영상학적 진행까지의 중앙기간 또한 docetaxel 병합투여군에서 개선됨을 확인하였다. Docetaxel 병합투여군에서 3, 4등급의 부작용에서 발열성 호중구감소증(6.2%), 호중구감소 감염(2.3%)이 나타났고, 3 등급의 부작용에서 감각신경병증과 운동신경병증은 0.5% 정도로 나타났는데 이는 docetaxel의 일반적인 부작용과 유사하였다.⁶ 53.7개월의 오랜 중앙 추적 관찰 기간에서도 docetaxel 병합투여군에서 ADT 단독투여군에 비해 OS은 개선되었다(57.6개월 vs. 47.2개월; HR, 0.72; 95% CI, 0.59-0.89). 특히, 전이의 정도(high volume의 정의는 visceral metastases 또는 ≥ 4 bone lesions 과 함께 ≥ 1 beyond the vertebral bodies and pelvis일 때)에 따른 하위그룹분석에서 docetaxel 병합투여군에서 단독투여군에 비해 OS의 개선은 high-volume disease (HVD) 환자에서 뚜렷하였고(51.2개월 vs. 34.4개월; HR, 0.63; 95% CI, 0.50-0.79), low-volume disease (LVD) 환자에서는 OS의 개선이 없었다.¹⁴

GETUG-AFU 15 연구에서는 mCNPC 환자에게 무작위로 385명의 환자에게 ADT와 docetaxel (3주마다 75 mg/m²

IV, 9주기) 병합투여(192명) 혹은 ADT 단독투여(193명)하였다. 중앙 추적 관찰 기간은 50개월이었다. ADT와 docetaxel을 병합투여군은 ADT 단독투여군에 비해 prostate-specific antigen progression-free survival (PSA PFS)과 radiologic progression-free survival (r-PFS)을 개선시켰지만, OS을 개선시키지는 못했다(HR, 1.01; 95% CI, 0.74-1.38).¹⁵ 이후 중앙 추적 관찰 83.9개월 후 CHAARTED⁶ 정의에 따라 HVD와 LVD로 나누어 사후 분석하였고 그 결과 HVD 환자에서 docetaxel 병합투여가 ADT 단독투여에 비해 OS 개선효과가 어느 정도 있을 것으로 보였다(HR, 0.78; 95% CI, 0.56-1.09).¹⁷

STAMPEDE 연구는 고위험 국소진행성전립선암 혹은 mCNPC 환자에서 ADT 투여시 여러가지 다양한 추가 치료의 효과를 확인하기 위한 12개의 multiarm 연구다. 이 연구의 arm C에서는 무작위로 593명의 환자에게 ADT+docetaxel (3주마다 75 mg/m² IV)+prednisone (매일, 10 mg) 병합투여하였고 arm A에서는 1,184명의 환자에게는 ADT 단독투여하였다. Docetaxel 병합투여군에서 ADT 단독투여군에 비해 중앙 OS 개선(81개월 vs. 71개월; HR, 0.78; 95% CI, 0.66-0.93)과 failure-free survival (FFS)의 개선(37개월 vs. 20개월; HR, 0.61; 95% CI, 0.53-0.70)을 확인하였다.¹⁶ 전이가 있는 환자만 대상으로 하위분석을 했을 때에도 docetaxel 병합투여군(362명)에서 ADT 단독투여군(724명)에 비해 OS 개선은 뚜렷하였다(HR, 0.76; 95% CI, 0.62-0.92).

CHAARTED, GETUG-AFU 15, STAMPEDE 연구 데이터를 통한 메타분석에서도 mCNPC 환자에서 ADT와 docetaxel의 병용투여가 ADT 단독투여에 비해 OS 이득이 있음을 확인하였다(HR, 0.77; 95% CI, 0.68-0.87).¹⁸

Docetaxel은 현재 우리나라에서 mCNPC 환자에게 비급여(100% 본인부담)로 사용이 가능한 상황이다.

2. Abiraterone

Abiraterone는 남성호르몬 생합성에서 중요한 효소인 CYP17을 억제하는 선택적 남성호르몬 생합성 억제제로 COU-AA-301 연구를 통해 mCRPC 환자에서 OS 개선효과가 입증되어 사용을 허가 받았다.^{19,20} mCNPC에서 ADT와 abiraterone의 병합치료의 효과는 3상 임상시험인 STAMPEDE,⁹ LATITUDE^{7,8} 연구들에서 보고되었다.

STAMPEDE 연구에서는 고위험 국소진행성전립선암 혹은 mCNPC 환자 1,917명에게 무작위로 ADT와 abiraterone (매일 1,000 mg)+prednisolone (매일 5 mg)를 병용투약(960명) 혹은 ADT 단독투여(957명)하였다. mCNPC 환자(1,002명)를 대상으로 하위분석 시 abiraterone을 병용투약한 군(500명)에서 ADT 단독투여군(502명)에 비해 OS가 호전됨

을 보였고(HR, 0.61; 95% CI, 0.49-0.75) FFS도 호전됨을 보였다(HR, 0.31; 95% CI, 0.26-0.37). 3-5등급의 부작용은 abiraterone 병용투약군에서 47%, ADT 단독투여군에서 33% 정도로 나타났고, abiraterone 병용투여군은 고혈압, 간효소의 경미한 상승, 저칼륨혈증 등의 부작용이 있었다.⁹

LATITUDE 연구에서는 새로이 진단된 고위험(Gleason 8 이상, 골전이 3군데 이상, 내장전이 중 2개 이상인 경우로 정의함) mCNPC 환자 1,199명을 무작위로 ADT와 abiraterone (매일 1,000 mg)+prednisolone (매일 5 mg)를 병용투약(597명) 혹은 ADT 단독투여(602명)하였다. 중앙 추적 관찰 기간 30.4개월의 중간분석에서 abiraterone 병용투여군에서 ADT 단독투여군에 비해 OS가 향상된 것을 확인하였고(중앙값 미도달 vs. 34.7개월; HR, 0.62; 95% CI, 0.51-0.76) r-PFS도 호전됨을 보였다(33.0개월 vs. 14.8개월; HR, 0.47; 95% CI, 0.39-0.55).⁷ 추적관찰 51.8개월의 최종분석에서도 abiraterone 병용투여군에서 ADT 단독투여군에 비해 OS가 향상됨을 확인하였으며(53.3개월 vs. 36.5개월; HR, 0.66; 95% CI, 0.56-0.78), 통증진행까지의 기간, 골격계 관련징후 발생까지 기간, 항암치료 개시까지의 기간, 다음 약제 투약까지의 기간에서도 abiraterone 병용투여군에서 의미 있는 호전을 보였다.⁸ Abiraterone 병용투약군에서 3등급 부작용으로 고혈압, 저칼륨혈증 등이 보고되었다.⁷

Abiraterone은 현재 우리나라에서 mCNPC 환자에게 비급여(100% 본인부담)로 사용이 가능한 상황이다.

3. Enzalutamide

Enzalutamide는 AFFIRM²¹ 연구 및 PREVAIL²² 연구를 통해 mCRPC에서의 사용을 허가를 받았고 PROSPER²³ 연구를 통해 nonmetastatic CRPC에서의 사용을 최근 허가 받은 2세대 항남성호르몬제이다. mCNPC에서 ADT와 Enzalutamide의 병합치료의 효과는 3상 임상시험인 ARCHES¹⁰, ENZAMET¹¹ 연구들에서 보고되었다.

ARCHES 연구에서는 mCNPC 환자 1,150명에게 무작위로 ADT와 enzalutamide (매일 160 mg)를 투약 혹은 ADT와 위약을 투약하였고 연구의 일차 종결점은 r-PFS로 두었다. 2018년 10월까지의 중간분석에서 enzalutamide 투약군에서 위약군에 비해 r-PFS이 호전되었다(중앙값 미도달 vs. 19.0개월; HR, 0.39; 95% CI, 0.30-0.50). 아직 OS는 두 군에서 중앙값에 도달하지 않아 최종분석에서 보고될 예정이다. 중앙의 부피 및 이전 docetaxel을 투여 여부에 따른 하위분석에서도 enzalutamide 투약군에서 위약군에 비해 r-PFS의 호전을 보였다. Grade 3 이상의 부작용은 enzalutamide 투약군에서 24.3% 위약군에서 25.6% 정도였으며 예기치 않은 부작용은 관찰되지 않았다.¹⁰

ENZAMET 연구에서는 mCNPC 환자 1,125명에게 무작위로 ADT와 enzalutamide (매일 160 mg)를 투약 혹은 ADT와 비스테로이드 항남성호르몬제(표준치료군)를 투약하였고 연구의 일차 종결점은 OS로 두었다. 중앙 추적 관찰 기간은 34개월이었고 enzalutamide 투약군에서 102명이 사망하였고 표준치료군에서 143명이 사망하였다(HR, 0.67; 95% CI, 0.52-0.86). 3년째 OS는 enzalutamide 투약군에서 80%, 표준치료군에서 72%였다. 그리고 PSA-PFS, r-PFS도 enzalutamide 투약군에서 표준치료군에 비해 향상됨을 확인하였다. Enzalutamide 투약군에서는 피로가 흔한 부작용으로 나타났다, 1%에서 발작이 발생하였다.¹¹

Enzalutamide는 현재 우리나라에서 mCNPC 환자에게 사용에 대한 허가를 받지 않은 상황이다.

4. Apalutamide

Apalutamide는 남성호르몬 수용체의 경쟁적 길항제로 SPARTAN²⁴ 연구에서 nonmetastatic CRPC에서 OS 개선이 입증되어 허가를 받은 약제이다. mCNPC에서 ADT와 apalutamide의 병합치료의 효과는 3상 임상시험인 TITAN¹² 연구에서 보고되었다.

TITAN 연구에서는 mCNPC 환자 1,052명을 무작위로 배정하여 525명에게는 ADT와 apalutamide (매일 240 mg)를 투약하였고 527명에게는 ADT와 위약을 투약하였고 연구의 일차 종결점은 r-PFS와 OS로 두었다. 이 연구에서는 이전에 국소암에 대한 수술 혹은 방사선치료를 받은 환자(16.4%) 및 docetaxel 치료하였던 환자(10.7%)도 연구에 포함되었고 CHARTED⁶ 정의에 따라 전이된 양을 분류 시 62.7%는 HVD였고 37.3%는 LVD였다. 22.7개월의 중앙 추적 관찰 기간의 중간 분석에서 24개월에 apalutamide군의 r-PFS는 68.2% 위약군에서 47.5%였고(HR, 0.48; 95% CI, 0.39-0.60). 24개월에 OS는 apalutamide군에서 82.4%, 위약군에서 73.5% (HR, 0.67; 95% CI, 0.51-0.89)로 ADT와 apalutamide의 병합투여가 r-PFS와 OS의 개선에 이점이 있음을 확인하였다. 3등급 이상의 부작용은 두 군에서 큰 차이를 보이지 않았으나(42.2% vs. 40.8%) 3등급 이상의 발진은 apalutamide 투약군에서 위약군보다 빈번함을 보고하였다(6.3% vs. 0.6%).¹²

Apalutamide는 현재 우리나라에서는 아직 전립선암에서의 사용을 허가 받지 않은 상황이다.

Table 1에 mCNPC에서 전신적 치료법에 대한 3상 임상시험을 요약하였다.

Table 1. Phase III randomized controlled trials about systemic treatment in metastatic castration naïve prostate cancer

Systemic agent	Docetaxel			Abiraterone		Enzalutamide		Apalutamide
	CHAARTED mCNP	GETUG-AFU 15 mCNP	STAMPEDE High risk locally advanced or mCNP	STAMPEDE High risk locally advanced or mCNP	LATITUDE Newly diagnosed high risk mCNP	ARCHES mCNP	ENZAMET mCNP	
Study design	DOC+ADT vs. ADT	DOC+ADT vs. ADT	DOC+ADT vs. ADT	ABI+ADT vs. ADT	ABI+ADT vs. ADT	ENZ+ADT vs. ADT	ENZ+ADT vs. ADT	APA+ADT vs. ADT
Primary endpoint	OS	OS	OS	OS	OS	r-PFS	OS	OS, r-PFS
Numbers (exp/con)	397/393	192/193	593/1,184	960/957	597/602	574/576	563/562	525/527
Median F/U (mo)	53.7	83.9	43	40	51.8	14	34	22.7
OS (exp/con)	57.6/47.2 mo	62.1/48.6 mo	81/71 mo	3-YSR 83%/76%	53.3/36.5 mo	NE/NE	NE/NE	NE/NE
	HR: 0.72 (0.59-0.89)	HR: 0.88 (0.68-1.14)	HR: 0.78 (0.66-0.93)	HR: 0.63 (0.52-0.76)	HR: 0.66 (0.56-0.78)	HR: 0.81 (0.53-1.25)	HR: 0.67 (0.52-0.86)	HR: 0.67 (0.51-0.89)
			M1: HR: 0.76 (0.62-0.92)	M1: HR: 0.61 (0.49-0.75)				

mCNP: metastatic castration naïve prostate cancer, DOC: docetaxel, ADT: androgen-deprivation therapy, ABI: abiraterone, ENZ: enzalutamide, NSAA: nonsteroidal anti-androgen, OS: overall survival, r-PFS: radiologic progression-free survival, F/U: follow-up, Exp: experimental group, Con: control group, HR: hazard ratio, M1: metastatic disease, 3-YSR: 3-year survival rate, APA: apalutamide, NE: not estimable.

mCNP에서 원발암에 대한 방사선요법

mCNP에서 ADT와 원발암에 대한 방사선요법의 결과는 다기관 전향적 임상시험인 HORRAD²⁵ 연구와 3상 임상시험인 STAMPEDE²⁶ 연구에서 보고되었다.

HORRAD 연구에서는 PSA 20 ng/mL 이상의 골전이 mCNP 환자 432명에게 무작위로 ADT와 방사선요법 혹은 ADT 단독요법을 시행하였다. 67%의 환자는 5개 이상의 골 전이가 있었다. 중앙 추적 관찰 기간은 47개월이었고 중앙 OS는 방사선요법군에서 45개월 ADT군에서는 43개월로 OS의 향상은 보이지 않았다(HR, 0.90; 95% CI, 0.70-1.14).²⁵

STAMPEDE 연구에서는 새롭게 진단된 mCNP 환자 2,061명에게 무작위로 ADT와 방사선요법(1,032명 Arm H) 혹은 ADT 단독치료(1,029명)를 하였다. 방사선요법은 매일 (4주 동안 55 Gy를 20회 분할조사) 또는 매주(6주 동안 36 Gy를 6회 분할조사)하는 일정으로 진행하였다. 이 연구에서는 CHARTED⁶ 정의에 따라 전이된 양을 분류하였고, 환자의 40%에서는 LVD, 54%에서는 HVD, 6%에서는 전이된 양을 알 수 없었다. 방사선요법은 OS를 향상시키지는 못했고(HR, 0.92; 95% CI, 0.80-1.06), FFS는 향상시켰다(HR, 0.76; 95% CI, 0.68-0.84). 그러나 하위군 분석을 하였을 때 LVD 환자에서는 방사선요법군이 ADT단독군에 비해 OS가 향상되었으며(HR, 0.68; 95% CI, 0.52-0.90) FFS, PFS도 향상되었다.²⁶

mCNP에서 CYTOREDUCTIVE PROSTATECTOMY

mCNP에서 cytoreductive prostatectomy (CRP)의 효과에 대해서는 몇 가지 연구가 있다. SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results)-Medicare linked database를 이용한 후향적 연구에서는 4,069명의 새롭게 진단된 mCNP 환자 중 CRP를 시행한 47명은 CRP를 하지 않은 3,827명에 비해 cancer specific mortality가 낮았음을 확인하였다(HR, 0.48; 95% CI, 0.27-0.85).²⁷ 그러나 Steuber 등²⁸의 전향적 연구에서는 Oligometastatic mCNP 환자 중 CRP를 시행한 43명과 CRP를 시행하지 않은 40명을 비교하였을 때 OS에서 차이를 보이지 않았다고 보고하였다.

mCNP에서 CRP에 대한 연구는 bias가 많은 후향적 연구가 많으며, 아직 일치된 견해가 없으므로 대규모의 전향적인 연구가 필요하다.

OLIGOMETASTATIC mCNPC에서 METASTASIS DIRECTED THERAPY

mCNPC에서 Oligometastatic mCNPC에서 metastasis directed therapy (MDT)의 효과에 대한 전향적인 연구로 STOMP²⁹ 와 ORIOLE³⁰ 연구 등이 있다. STOMP 연구는 전향적 무작위 다기관 2상 연구로 62명의 oligometastatic (N1 혹은 M1a/b 병소가 3개 이하일 때로 정의) mCNPC 환자에서 1:1로 무작위로 surveillance 혹은 MDT (수술 혹은 stereotactic body radiotherapy)를 시행하였다. 경과관찰 3년 후, median ADT-free survival은 MDT군에서 21개월 surveillance군에서 13개월(HR, 0.60; 80% CI, 0.40-0.90; p=0.11)로 나타났다. 소규모의 연구이고, 일차 종결점이 ADT-free survival이라는 점, 대조군이 ADT가 아니고 surveillance라는 점에 연구의 제한이 있다.^{29,31} ORIOLE 연구는 전향적 무작위 2상 연구로 Oligometastatic mCNPC 환자에서 2:1로 무작위로 stereotactic ablative radiotherapy 혹은 surveillance를 시행하였다. 6개월 후 중간분석에서 surveillance군에서 환자의 67%가 진행하였고 SBAR군에서는 33%만 진행하였음을 보고하였다.³²

Oligometastatic mCNPC에서 MDT에 대한 연구는 장기 간의 종양학적인 결과가 아직은 불분명한 상황이다.

mCNPC에서 진행중인 연구들

앞서 기술한 연구들 이외에도 mCNPC에서 여러가지 연구가 진행 중에 있다. ARASENS³³ 연구는 ADT와 docetaxel+darolutamide 병합투여와 ADT와 docetaxel 병합투여를 비교하는 임상시험으로 2016년 6월에 연구를 개시하였고 일차종결점은 OS다. SWOG-S1216³⁴ 연구는 ADT와 orteronel 병합투여와 ADT와 bicalutamide 병합투여를 비교하는 임상시험으로 2013년 3월에 연구를 개시하였고 일차종결점은 OS다. STAMPEDE³⁵ 연구 arm J에서는 ADT와 abiraterone+enzalutamide 병합투여를 ADT 단독투여와 비교하는 임상시험을 진행 중이고 STAMPEDE³⁵ 연구 arm L에서는 transdermal estradiol 과 ADT를 비교하는 임상시험을 진행 중이다. PEACE I³⁶ 연구는 4개의 arm 연구로 ADT±docetaxel, ADT±docetaxel+abiraterone, ADT±docetaxel+방사선요법, ADT±docetaxel+abiraterone+방사선요법을 비교하는 임상시험이다. 2013년 11월에 연구를 개시하였고 일차종결점은 PFS, OS이다.

결론

최근 여러 연구를 통해서 mCNPC 환자에게 ADT와 함께 docetaxel, abiraterone, enzalutamide, apalutamide 등의 약제를 병합투여하는 것이 OS를 향상시킨다는 연구 결과가 있었고, LVD에서 ADT와 함께 방사선요법의 시행이 OS를 향상시키는 결과도 나오면서 mCNPC 치료방법에 많은 변화가 있었다. 그럼에도 불구하고 mCNPC 환자에게 ADT는 여전히 권장되는 치료법이다. 우리나라에서는 새로운 약제들의 사용 시 보함과 관련된 문제가 있어서 보다 많은 환자들에게 약제들을 적용하기 위해서는 빠른 급여화 진행이 필요할 것으로 생각한다. 가까운 미래에 완료될 현재 진행중인 여러 임상시험들의 결과가 기다려진다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

- Huggins C, Hodges CV. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. 1941. J Urol 2002;168:9-12.
- Cattrini C, Castro E, Lozano R, Zanardi E, Rubagotti A, Boccardo F, et al. Current treatment options for metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Cancers (Basel) 2019; 11(9). pii: E1355. <https://doi.org/10.3390/cancers11091355>.
- Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 2000;355:1491-8.
- Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. BJU Int 2004;93:1177-82.
- Hussain M, Tangen C, Higano C, Vogelzang N, Thompson I. Evaluating intermittent androgen-deprivation therapy phase III clinical trials: the devil is in the details. J Clin Oncol 2016;34:280-5.
- Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2015;373:737-46.
- Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. N Engl J Med 2017;377:352-60.

8. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodriguez-Antolin A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:686-700.
9. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51.
10. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2974-86.
11. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, Begbie S, Chi KN, Chowdhury S, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:121-31.
12. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24.
13. 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.
14. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: long-term survival analysis of the randomized phase III E3805 CHAARTED trial. *J Clin Oncol* 2018;36:1080-7.
15. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-58.
16. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163-77.
17. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulié M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus adt alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70:256-62.
18. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17:243-56.
19. 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.
20. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. biraterone 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.
21. 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.
22. 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.
23. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:2465-74.
24. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:1408-18.
25. Boevé LMS, Hulshof MCCM, Vis AN, Zwinderman AH, Twisk JWR, Witjes WPJ, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. *Eur Urol* 2019;75: 410-8.
26. Parker CC, James ND, Brawley CD, Clarke NW, Hoyle AP, Ali A, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 2018;392: 2353-66.
27. Satkunasivam R, Kim AE, Desai M, Nguyen MM, Quinn DI, Ballas L, et al. Radical prostatectomy or external beam radiation therapy vs no local therapy for survival benefit in metastatic prostate cancer: a SEER-medicare analysis. *J Urol* 2015;194:378-85.
28. Steuber T, Berg KD, Røder MA, Brasso K, Iversen P, Huland H, et al. Does Cytoreductive prostatectomy really have an impact on prognosis in prostate cancer patients with low-volume bone metastasis? Results from a prospective case-control study. *Eur Urol Focus* 2017;3:646-9.
29. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N,

- De Bruycker A, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446-53.
30. Radwan N, Phillips R, Ross A, Rowe SP, Gorin MA, Antonarakis ES, et al. A phase II randomized trial of observation versus stereotactic ablative RadiatIon for OLigometastatic prostate CancEr (ORIOLE). *BMC Cancer* 2017;17:453.
 31. Cattrini C, Zanardi E, Boccardo F. Androgen-deprivation therapy is more than palliation in oligometastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2350.
 32. Tran P, Radwan N, Phillips R, Ross A, Rowe S, Gorin M, et al. OC-0505: Interim results of a randomized trial of observation versus SABR for oligometastatic prostate cancer. *Radiother Oncol* 2018;127(Suppl 1):S261.
 33. ODM-201 in addition to standard ADT and docetaxel in metastatic castration sensitive prostate cancer (ARASENS) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2020 [cited 2019 Nov 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799602>.
 34. S1216, phase III ADT+TAK-700 vs. ADT+bicalutamide for metastatic prostate cancer (S1216) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2020 [cited 2019 Nov 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01809691>.
 35. Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy (STAMPEDE) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2020 [cited 2019 Nov 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00268476>.
 36. A Phase III Study for Patients With Metastatic Hormone-naïve Prostate Cancer (PEACE1) [Internet]. Bethesda (MD): ClinicalTrials.gov; 2020 [cited 2019 Nov 1]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01957436>.