실제 임상 경험에서 거세저항성 전이 전립선암 환자의 2차 호르몬 약물치료가 생존 예후에 미치는 영향에 관한 단일기관 후향적 연구

¹국립암센터, 비뇨암센터, 비뇨의학과, ²국립암센터, 암연구코어센터, 의학통계분석팀

김성한¹ · 이동은² · 서호경¹ · 정진수¹ · 정재영¹

The Real-World Experience of Single-Center, Retrospective Study of the Prognostic Effect of Secondary Hormone Agent on Survival in Patients With Hormone-Refractory Metastatic Prostate Cancer

Sung Han Kim¹, Done-Eun Lee², Ho Kyung Seo¹, Jinsoo Chung¹, Jae Young Joung¹

¹Department of Urology, Urologic Cancer Center, National Cancer Center, Goyang, Korea

²Biostatistics Collaboration Team, Research Core Center, Research Institute and National Cancer Center, Goyang, Korea

Purpose: This study aimed to analyze the overall survival (OS) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) treated with either combination or only secondary hormone therapy (2ndHTx) or docetaxel chemotherapy.

Materials and Methods: Between 2005 and 2018, 307 mCRPC patients' medical records were retrospectively reviewed treated with either 2ndHTx (HTx [N=73, 23.8%] either abiraterone acetate or enzalutamide), docetaxel+2ndHTx (CTx-HTx [N=90, 29.3%]) or only docetaxel therapy (CTx-only [N=144, 46.9%]). The Cox proportional hazard model for risk factors of OS and Kaplan-Meier analysis with log-rank test for OS comparison among three therapeutic groups with a statistical significance of $p < 0.05$.

Results: During a median 49.6-month follow-up and a median 22 months of OS, the worst OS was observed in CTx-only (17.7 months) followed by the CTx-HTx (22.9 months), and only-HTx (42.6 months) groups ($p < 0.001$). The baseline comparison showed that age, body mass index, TN stagings, and prostate specific antigen level were significantly different between groups ($p < 0.05$). In the multivariable analysis for the risk factors of OS, age (hazard ratio [HR], 0.978), cT3-4 stage (HR, 1.606), and HTx (HR, 0.482) were significant factors. With the HTx agents, enzalutamide was the only left risk factor for OS regardless of underlying diseases (HR, 0.511; $p < 0.001$). The group analyses for the OS showed that only-CTx group (HR, 2.696) and CTx-HTx group (HR, 1.434) were unfavorable factors for OS with a reference of HTx group ($p < 0.001$).

Conclusions: 2ndHTx was a significant prognostic factor for OS regardless of underlying diseases in patients with mCRPC and improved OS in comparison with docetaxel. (Korean J Urol Oncol 2021;19:48-59)

Key Words: Metastatic prostate cancer · Prognosis · Survival · Hormonal agents · Castration-resistant prostatic neoplasms

Received October 5, 2020, Revised November 18, 2020, Accepted December 5, 2020

Corresponding Author: Jae Young Joung

Department of Urology, Urologic Cancer Center, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea

Email: urojy@ncc.re.kr, Tel: +82-31-920-1706, Fax: +82-31-920-2799, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2954-1663>

· This study was supported by the funding grant from the National Cancer Center (No. NCC 1810021-3 & 1540830-1).

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.

2021 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

서론

남성암의 1위로 알려진 전립선암은 미국의 경우 매년 23만명이 전립선암을 새로 진단받으며 이중에 약 10% 정도인 3만명이 전립선암으로 사망한다고 알려졌다.¹ 한국과 일본도 고령화 사회와 서양 식습관의 변화는 전립선암은 빠르게 늘고 있는 남성암이다. 많은 전립선암 환자가 수술이나 방사선치료와 보조적인 남성호르몬 억제 요법을 통해 완치가 되지만 상당수의 환자들은 병의 진행을 통해 전이가 일어나고 이를 통해 사망한다.² 암의 진행시는 기본적으로 남성호르몬 억제 요법(androgen ablation therapy, AAT)을 시행하여 거세 수준(castration level)의 남성호르몬을 억제치료에 효과를 보지만 약 85%의 환자들이 거세수준의 남성 억제 치료 효과에도 불구하고 3년 내 30%-50%의 암이 진행하여 전이 거세저항성 전립선암(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC)이 된다.^{2,3}

mCRPC가 되면 대부분의 치료제가 과거에는 생존을 향상시키는 일차 치료는 없이 완화치료의 목적으로 이뤄졌다. 하지만 TAX327 연구를 통해 docetaxel과 prednisolone치료가 mCRPC의 사망률을 24% 낮추고, 약 2개월 정도의 전체 생존률(overall survival, OS) 향상 효과를 보여주면서 mCRPC의 일차 치료는 docetaxel 항암치료가 자리를 잡았다.⁴ 하지만 정맥주사용 docetaxel의 치료는 여러 부작용과 짧은 생존 향상 효과라는 치료의 한계가 존재하여, 여러 연구를 통해 많은 남성호르몬 수용체(androgen receptor, AR)를 표적으로 하는 2차 호르몬제제(secondary hormone therapy, 2ndHTx)인 enzalutamide (second generation anti-androgen)와 abiraterone acetate (androgen biosynthesis inhibitor)가 등장하였다.⁵⁻⁷ 이 두 약제 모두 mCRPC의 androgen receptor signaling pathway의 표적은 다르나 COU-AA-302, AFFIRM, PREVAIL 연구를 통해 mCRPC의 효과적인 생존 치료 효과와 상대적으로 적은 부작용으로 mCRPC의 일차 치료제로 임상에서 사용되었다.⁸⁻¹⁰ 최근 8개의 mCRPC 무작위배정 임상 연구에 대한 abiraterone acetate와 enzalutamide의 네트워크 메타분석 연구에서 OS에 관해 각각 HR 0.71과 HR 0.78의 결과를 보여주었다.¹¹

이 연구에서는 한국에서 실제 임상에서 이뤄지고 있는 단일기관 mCRPC의 약제인 docetaxel 항암제와 abiraterone acetate와 enzalutamide의 생존 효과를 후향적으로 차트 리뷰를 통해 비교해 보고, 다음으로 docetaxel 항암제와 병용 조합시의 OS 기대 효과를 비교해 보고자 한다. 나아가 OS의 예측 예후 인자로서의 abiraterone과 enzalutamide, docetaxel의 가능성을 분석해 보고자 하였다.

대상 및 방법

이 연구는 국립암센터 의생명연구회의 검토를 거쳐(Institutional Review Board 번호: 2018-0038과 2018-0123) 모든 환자들의 동의 절차는 생략하였고 Helsinki 선언을 따라 진행되었다.

1. 대상 선정

2005년 이후로 2018년말까지 국립암센터에서 진단된 전립선암 환자들 중 일차 AAT (luteinizing hormone-releasing hormone [LHRH] agonist/LHRH antagonist/antiandrogen only or combinations) 실패 후 진행한 307명의 mCRPC 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이들 중 2ndHTx (enzalutamide 또는 abiraterone acetate 또는 두 제제 모두)를 처방받은 163명(53.1%)과 항암치료(docetaxel)만을 받은 144명(46.9%)을 등록하여, 그들의 임상병리학적 정보와 생존 기록을 후향적으로 검토하였다. 모든 환자들은 최소 3개월 이상의 추적 관찰 기간이 확보된 환자들이었고, 다음과 같은 적응증 환자들이었다. (1) 조직학적으로 선암(adenocarcinoma)의 병리 소견, (2) 남성호르몬 억제 치료를 사용하다 실패하여 병의 진행이 진단된 환자, (3) Eastern Co-operative Oncology Group (ECOG) performance status가 2 이상인 환자였다. 제외 조건은 3개월 미만의 추적 관찰 기간과 본 기관에서 추적 관찰하지 않아 생존 예후(사망 날짜와 생존 날짜)가 확보되지 않은 환자, 합병증으로 치료를 중단한 경우였다.

2. 약물 용량

모든 mCRPC의 치료제인 docetaxel 항암치료와 2ndHTx (enzalutamide 또는 abiraterone acetate)는 한국 보험기준에 맞게 적용되었으며, 2ndHTx (enzalutamide 또는 abiraterone acetate)군에 일부 환자들은 해당 기간에 임상 연구에 참여한 환자들도 포함시켰다. 각 약제의 용량과 투여 주기는 환자의 전신 상태 및 피검사에 따라 각 임상 의들이 판단하였다. Docetaxel 약제 용량과 치료 주기는 3-4주 간격으로 매 주기당 환자의 나이, performance status, 기저질환력 등을 고려하여 60-65 mg/m² (일부 60세 미만의 젊고 performance status가 좋은 소수의 환자들은 70 mg/m²을 사용함)의 docetaxel과 함께 corticosteroid (dexamethasone 또는 prednisolone)를 입원하여 투여하였다. 환자들은 초기 부하용량 (loading dose) dexamethasone IV 투여(10-20 mg/day)와 유지 용량(maintenance dose)인 경구 prednisolone (10-15 mg/day)를 복용하였다. Docetaxel은 환자가 grade 3 이상의

Table 1. Baseline characteristic (N=307)

Variable	Value
Age at mCRPC (yr), mean±SD	67.6±8.9
Body mass index (kg/m ²), mean±SD	23.5±3.5
Stage at cancer diagnosis	
Organ confined	3 (1.0)
Locally advanced	40 (13.0)
Metastatic	261 (85.0)
Unknown	3 (1.0)
Gleason score	
6, 7	76 (24.8)
8-10	210 (68.4)
Unknown	21 (6.8)
Primary cancer treatment	
Radical prostatectomy	31 (10.1)
Radiation therapy	28 (9.1)
ADT	247 (80.5)
Unknown	1 (0.3)
T stage	
T1, T2	84 (27.4)
T3, T4	223 (72.6)
N stage	
N0	103 (33.6)
N1	204 (66.5)
M stage, M1	249 (81.1)
PSA at cancer diagnosis (unknown=34), median (range)	92.5 (0.1-12,873.0)
PSA at HTx, (unknown=61), median (range)	87.05 (0.1-7,995.0)
Metastatic organ at mCRPC	
Lymph node, yes	156 (50.8)
Bone, yes	262 (85.3)
Lung, yes	27 (8.8)
Liver, yes	10 (3.3)
Kidney, unknown	6 (2.0)
Neoadjuvant HTx, yes	17 (5.5)
Docetaxel chemotherapy, yes	230 (74.9)
Hormone therapy agents	144 (46.9)
Enzalutamide	94 (30.6)
Abiraterone acetate	19 (6.2)
Enzalutamide & abiraterone	50 (16.3)
Diabetes, yes	59 (19.2)
Hypertension, yes	112 (36.5)
Tuberculosis, yes	17 (5.5)
Heart disease, yes	23 (7.5)
Liver disease, yes	4 (1.3)
Other cancer history, yes	15 (4.9)
Survival, alive:death	85:222 (27.7:72.3)

Table 1. Continued

Variable	Value
Overall survival (mo), median (95% CI)	22.0 (19.1-24.5)
Follow-up duration (mo), median (95% CI)	49.6 (40.4-60.1)

Values are presented as number (%) unless otherwise indicated. CRPC: castration-resistant prostate cancer, SD: standard deviation, ADT: androgen deprivation therapy, PSA: prostate specific antigen, HTx: hormone therapy, CI: confidence interval.

부작용을 호소하거나 3주기당 시행하는 영상검사 소견에서 암 진행 시 중단하였다. 만약 환자가 3주기까지 기다리지 못하는 새로운 증상 발생 시 추가적인 영상검사를 3주기 전에 시행하여 평가하였다. Enzalutamide (Xtandi, Astellas, Japan)는 160 mg/day을 경구 투여 받고, 부작용이나 환자 복용이 힘들 때는 80 mg/day까지 경감하였다. Abiraterone acetate (Zytiga, Janssen, Belgium)는 1,000 mg/day을 경구로 투여했으며 이 또한 부작용이나 환자 복용이 힘들 때 50%까지 경감하였다. Abiraterone acetates 투여 시는 경구용 prednisone 10 mg/day을 같이 복용하였다. 이들 2ndHTx 환자들은 매달 방문하였고, 보험공단 기준에 따라 영상검사 (computed tomography [CT] 또는 magnetic resonance imaging과 bone scan 또는 positron emission tomography-CT)와 피검사를 시행하였다. 매 주기 약제 투여 전 피검사를 통해 complete blood count, liver function tests (aspartate transaminase, alanine transaminase, alkaline phosphatase, bilirubin), renal function tests (blood urea nitrogen, creatinine), prostate specific antigen (PSA) level를 측정하여 투여 약제의 부작용 및 투여 주기를 결정하였다.

3. 통계 부분

mCRPC 진단 이후 2차 호르몬 치료를 처방받은 환자들의 특징은 범주형 변수의 경우 빈도와 백분율로, 연속형 변수의 경우 평균과 표준편차로 요약하였다. 치료에 따른 그룹은 Docetaxel만을 이용한 CTx 그룹(CTx-only), HTx만 받은 그룹(HTx) 그리고 Docetaxel과 HTx를 받은 그룹(CTx-HTx)으로 총 3개의 그룹으로 나누었다. 3개의 그룹의 특징을 비교하고자, 연속형 변수는 분산분석(analysis of variance) 또는 비모수 검정 방법인 Kruskal-Wallis 검정을 이용하여 비교하였고, 범주형 변수들은 카이제곱 검정이나 Fisher의 정확검정을 이용하여 비교하였다. 추적 관찰 기간은 전이 암 진단 시부터 마지막 병원 방문 날짜 기준으로 산정하였으며, 전체생존(OS)의 기간은 사망한 경우, 치료

시작 기점에서 사망 날짜까지의 기간으로 하였고, 생존 시 마지막 추적 관찰 시점을 기준으로 하였다. mCRPC 진단 이후 전체생존(OS)을 확인하고자 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 생존함수를 추정하였다. 그룹 간의 전체 생존에 대한 생존곡선의 차이를 로그순위 검정을 이용하여 확인하였다. 전체생존에 영향을 주는 임상변수를 찾기 위해 임상변수를 포함하는 다변량 Cox 비례위험모형을 이용하였고, 후진제거 방법을 이용하여 p 값 0.05 미만인 변수만이 남도록 하였다. 유의하게 남은 임상변수를 보정한 후 항암 치료, 2차 호르몬 치료, 2차 호르몬 치료제가 예후에 영향을 주는 지 확인하였다. p 값 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

이 연구 대상자 307명의 평균 연령은 67.6±8.9세였으며, 병기로는 국한암, 진행성암, 전이암, 병기 미정인 암이 각각 1.0%, 13.0%, 85.0%, 1.0%였고, TNM 병기로는 T1-2 27.4%, T3-4 72.6%, N1 66.5%, M1 81.1%를 차지하였다(Table 1). Gleason 점수는 8-10점이 68.4%를 차지하였다. 전립선암 초기 치료로는 수술이 10.1%, 방사선치료가 9.1%, 호르몬 치료가 80.5%였다. 1명은 외부 병원에서 정확한 기록을 가지고 오지 않아 초기 치료를 알 수가 없었다. 기저질환으로는 고혈압(N=112, 36.5%), 당뇨(N=59, 19.2%), 결핵(N=17, 5.5%), 심장질환(N=23, 7.5%), 간질환(N=4, 1.3%), 기타암(N=15, 4.9%) 순으로 많았다.

중간 49.6 개월의 추적 관찰 기간 동안, 307명의 중간 OS는 22개월이었으며, prechemo 2ndHTx는 17명(10.4%), postchemo 2ndHTx로는 enzalutamide가 94명(57.7%), abiraterone이 19 명(11.7%), 2ndHTx 두 개 약제를 치료받은 환자가 50명(30.6%)으로 총 163명이었고, 항암치료는 230명(74.9%)이 받았다. 전이부위로는 뼈(85.3%), 임파선(50.8%), 폐(8.8%), 간(3.3%), 신장(2.0%) 순으로 많았다. 나머지 환자에 대한 정보들은 Table 1에 기술하였다.

3개의 치료군의 기초 성격을 비교는 Table 2에 기술되어 있다. Docetaxel만 치료한 군(CTx-only, N=144, 46.9%), 2ndHTx와 docetaxel 항암 치료를 모두 시행한 군(CTx-HTx, N=90, 29.3%), 그리고 2ndHTx만 시행한 군(HTx, N=73, 23.8%)의 기초 성격을 비교해 보면, mCRPC 진단 나이, 체질량지수(body mass index), mCRPC 진단 당시의 PSA 수치, 임상 TN 병기가 유의하게 차이 나는 인자였다($p<0.05$). mCRPC 진단 당시 평균 나이와 mCRPC 진단 당시 중간 PSA는 113.9 ng/dL, 그리고 임상(N+) 병기 환자의 비율이 76.7%로 HTx 군이 가장 많았다. 높은 T병기로는 CTx-HTx 군이 가

장 많았다.

OS의 유의한 예측 인자를 찾기 위한 Cox 비례위험 모형의 다변량 분석에서는 나이와 T병기가 유의한 OS 예후 인자로 모형에 포함되었다($p<0.05$) (Table 3). 항암치료와 2차 호르몬 약제를 따로 분리하여 OS의 예측 인자를 분석하였을 때는 나이(hazard ratio [HR], 0.978; 95% confidence interval [CI], 0.963-0.993), cT3-4 stage (HR, 1.606; 95% CI, 1.180-2.186)와 함께 2차호르몬 치료(HR, 0.482; 95% CI, 0.363-0.639)는 유의한 OS 인자였지만($p<0.05$), 항암치료는 유의하지 않았다($p>0.05$) (Table 2; multivariable-2). 하지만 2ndHTx와 항암치료의 조합을 인자로 넣어 분석해 보면, 항암치료와 2ndHTx 약제의 병합(CTx-HTx)이 HR 0.532 (95% CI, 0.390-0.725)로 유의한 인자였고($p<0.001$) (Table 2; multivariable-1), 2ndHTx를 enzalutamide와 abiraterone로 구분하여 OS 예측 인자를 분석했을 때는 enzalutamide만이 유의한 예측 인자로 남았다(HR, 0.511; 95% CI, 0.384-0.680; $p<0.001$) (Table 2; multivariable-3). 당뇨를 포함한 어떠한 기저질환도 mCRPC 환자에서 OS에 대한 유의한 예후 인자로 남지 못했으며, 2차 호르몬 약제의 종류에 무관하게 기저질환은 OS의 인자로 유의하지 않았다($p>0.05$).

Kaplan-Meier 방법을 이용한 OS 생존 곡선에서는 2ndHTx 약제 유무에 따라 유의한 차이를 보였으며(17.7 개월 vs. 31.9 개월, $p<0.001$) (Fig. 1A), 2ndHTx 치료에 대한 비교를 CTx-only군(OS, 17.7개월)과 비교했을 때, CTx-HTx 군이 중간 OS 22.9개월, 그리고 HTx군이 42.6개월로 4 그룹 사이에 OS 차이를 확인하였다($p<0.001$) (Fig. 1B). 다중 검정을 이용하여 CTx-only군, CTx-HTx, 그리고 HTx군 사이에 유의한 OS 차이를 확인하였다($p<0.001$) (Fig. 1B*). 2ndHTx 약제에 따라 생존 곡선을 확인하였을 때, CTx-only군(OS, 17.7개월) 대비 enzalutamide군(31.7 개월), abiraterone군(50%에 도달하지 않음), enzalutamide와 abiraterone 병용 투여한 그룹(40.6 개월)을 각각 비교하였을 때 생존 곡선의 유의한 차이가 있음을 확인하였다($p<0.001$) (Fig. 1C*).

Prednisolone의 영향과 관련 있는 당뇨와 2ndHTx의 OS에 미치는 영향을 생존 곡선으로 분석해보면(부록: Supplementary Fig. 1A), 당뇨 유무에 따라 2차 호르몬 치료를 받은 환자들은 OS에 유의한 차이가 없었다(non-DM: 20.5개월 vs. DM, 29.8개월, $p=0.210$). 하지만 2ndHTx 치료 유무와 당뇨에 따른 환자군에서는 당뇨가 없는 2차 호르몬 치료군이 가장 OS가 좋았다(31.8개월, $p<0.001$) (부록: Supplementary Fig. 1B). 당뇨 환자들 중에 enzalutamide, abiraterone acetate의 치료 유무의 OS를 보면, enzalutamide 치료는 당뇨

Table 2. Comparison of baseline characteristics among treatment groups

Variable	Docetaxel only (CTx-only group) (N=144)	HTx only (HTx group) (N=73)	Docetaxel+HTx (CTx-HTx group) (N=90)	p-value
Age at mCRPC (yr), mean±SD	66.2±7.9	73.0±8.1	65.3±9.2	<0.001 [†]
Body mass index (kg/m ²), mean±SD	22.9±3.2	24.7±3.5	23.6±3.7	0.003 [†]
Stage at PC diagnosis (missing=3)				
Organ confined	1 (0.7)	1 (1.4)	1 (1.1)	0.857 [†]
Locally advanced	18 (12.5)	8 (11.3)	14 (15.7)	
Metastatic	125 (86.8)	62 (87.3)	74 (83.2)	
Gleason score (missing=21)				
6, 7	33 (25.6)	24 (34.3)	19 (21.8)	0.202 [§]
8-10	96 (74.4)	46 (65.7)	68 (78.2)	
Primary therapy				
Radical prostatectomy	12 (8.3)	10 (13.7)	9 (10.1)	0.329 [§]
Radiation therapy	14 (9.7)	3 (4.1)	11 (12.4)	
ADT	118 (81.9)	60 (82.2)	69 (77.5)	
T stage				
T1, T2	52 (36.1)	17 (23.3)	15 (16.7)	0.004 [§]
T3, T4	92 (63.9)	56 (76.7)	75 (83.3)	
N stage				
N0	62 (43.1)	18 (24.7)	23 (25.6)	0.004 [§]
N1	82 (56.9)	55 (75.3)	67 (74.4)	
M stage				
M0	27 (18.8)	11 (15.1)	20 (22.2)	0.509 [§]
M1	117 (81.3)	62 (84.9)	70 (77.8)	
PSA at mCRPC Dx.				
Missing	23	2	9	
Median (range)	97.6 (1.6-12873)	113.9 (2.1-7741)	52.1 (0.1-4723)	0.043
Overall survival, median (95% CI)	17.7 (15.8-22.0)	42.6 (22.3-ND)	22.9 (18.0-33.4)	<0.001 [†]

CTx: docetaxel therapy, HTx: secondary hormone therapy (either abiraterone acetate or enzalutamide), CRPC: castration-resistant prostate cancer, SD: standard deviation, PC: prostate cancer, Dx.: diagnosis, ADT: androgen deprivation therapy, ND: none or not achieved yet, PSA: prostate specific antigen, mCRPC: metastatic CRPC.

[†]Analysis of variance. [‡]Fisher exact test. [§]Chi-square test. ^{||}Kruskal-Wallis test.

유무에 상관없이 유의한 차이를 보이지 못하지만(21.1 개월 vs. 31.9 개월, p=0.249) (부록: Supplementary Fig. 1C), abiraterone acetate는 당뇨 환자에서 치료 유무에 따라 유의한 차이를 보였다(21.1 개월 vs. 42.6 개월, p=0.043) (부록: Supplementary Fig. 1D).

고 찰

최근 두 개의 AR 표적 치료제인 abiraterone acetate (P-450c17을 비가역적으로 억제)와 enzalutamide (AR blocker와 signaling inhibitor의 동시 역할)가 나오기 전까지는 docetaxel-prednisolone 기반의 항암제가 mCRPC의 OS를 향상시키는 주요 치료제였다. Docetaxel만 사용한 mCRPC의 OS 결과는 TAX327 연구에서는 중간값 OS가 19.2 (95%

CI, 17.5-21.3)개월이었지만,² 실제 임상에서 보고되는 후향적 연구 결과들의 OS는 TAX327 연구에는 못 미치는 12.2-14개월이었다.^{5,12} 이는 임상 연구에서 좀 더 양호한 환자군을 선정했기 때문이다. 즉, TAX327 연구에서는 실제 임상에서 환자들에게 docetaxel을 처방하는 것에 비해 general performance가 좋고(Templeton 연구 13%, TAX327 29%), Gleason score 8-10 높은 군이 적고(이 연구는 68.4% vs. TAX327, 13% vs. Templeton 연구 29%), PSA 수치도 낮은 환자(Templeton 164 ng/dL vs. TAX327 114 ng/dL)들이 많이 참여를 하여 더 좋은 예후를 보이는 것이었다고 하였다.^{6,13,14} 이처럼 실제 임상과 약제의 무작위 배정 이상 연구에서의 예후 차이는 항상 존재한다.

이 연구는 한국의 mCRPC의 경우, docetaxel CTx-only군의 중간 OS은 17.7개월로 측정되었다. 기존 docetaxel 연구

Table 3. Continued

Variable	No. (event)	Univariable		Multivariable-1		Multivariable-2		Multivariable-3	
		HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value	HR (95% CI)	p-value
Lymph node (unknown=6) (vs. non-LN), yes	156 (112)	1.165 (0.890-1.526)	0.267						
Bone (unknown=6) (vs. non-Bone), yes	262 (190)	0.990 (0.661-1.484)	0.962						
Lung (unknown=6) (vs. non-Lung), yes	27 (22)	1.129 (0.726-1.757)	0.590						
Liver (unknown=6) (vs. non-Liver), yes	10 (7)	1.152 (0.541-2.453)	0.714						
Prechemotherapy hormone therapy, yes	17 (13)	1.312 (0.748-2.301)	0.344						
Chemotherapy, yes	237 (222)	2.169 (1.392-3.378)	<0.001						
Postchemotherapy and only hormone therapy, yes	163 (88)	0.528 (0.403-0.693)	<0.001			0.482 (0.363-0.639)	<0.001		
Docetaxel chemotherapy									
CTx-only	144 (134)	1	<0.001	1	<0.001				
HTx	70 (19)	0.362 (0.226-0.581)	<0.001	0.371 (0.229-0.602)	<0.001				
CTx-HTx	93 (69)	0.613 (0.456-0.825)	<0.001	0.532 (0.390-0.725)	<0.001				
Diabetes, yes	59 (36)	0.796 (0.557-1.138)	0.211						
Hypertension, yes	112 (73)	0.906 (0.684-1.200)	0.491						
Tuberculosis, yes	17 (11)	1.003 (0.546-1.842)	0.991						
Heart disease, yes	23 (13)	0.578 (0.329-1.014)	0.056						
Liver disease, yes	4 (2)	0.923 (0.229-3.723)	0.911						
Other cancer history, yes	15 (9)	0.774 (0.396-1.515)	0.455						
Enzalutamide, yes	144 (81)	0.565 (0.429-0.745)	<0.001					0.511 (0.384-0.68)	<0.001
Abiraterone acetate, yes	69 (37)	0.542 (0.380-0.773)	<0.001						

CRPC: castration-resistant prostate cancer, HR: hazard ratio, CI: confidence interval, PC: prostate cancer, RP: radical prostatectomy, RT: radiation therapy, ADT: androgen deprivation therapy, CTx: docetaxel therapy, HTx: hormone therapy.

Fig. 1. Comparison of overall survival with Kaplan-Meier curves according to the secondary hormone therapy (HTx) (A), 4 treatment groups (B), and secondary therapy and docetaxel-only groups (C) in mCRPC. ND: none or not achieved yet. *Statistical significance with $p < 0.05$ within groups.

들의 결과에 비하면 좋은 OS 예후를 보이지만 4개의 치료군을 비교한 이 연구에서는 가장 나쁜 OS를 보였다. 이는 CTx-only군의 상당수가 2016년 이전의 2ndHTx 약제가 도입되기 이전의 환자들이 많이 분포하고 있기 때문이며, 그 다음 이유로는 암 진단 당시의 86.8%가 metastatic prostate cancer로 진단된 high tumor burden의 환자가 많기 때문이다. 이는 기존 연구에서 visceral metastasis, 최초 진단 당시의 높은 PSA 수치, 환자의 전신상태 등이 docetaxel 치료의 중요한 OS 예후 인자로 잘 알려져 있기 때문이다.^{4,6,15} 이 연구에서 CTx-only군과 HTx군을 비교하면 2ndHTx 치료의 OS 예후 향상 효과를 볼 수 있었다. 두 치료군의 기저 특징을 보면 HTx군이 임상적 TN stage가 더 높고, 암 진단 당시의 metastatic tumor burden 비중이 더 높은 데도 OS의 예후는 HTx군이 더 좋았다. 이는 초기에 2ndHTx 치료를 mCRPC에 사용하면 할수록 OS 예후가 더 좋다는 기존 연구들의 결과와 비슷한 결과였다.¹⁶

이 연구는 mCRPC에 최근 도입된 두 개의 2ndHTx 약제가 기존 docetaxel 약제와 더불어 사용되고 있는 한국의 보험 상황에서 이들의 조합과 각 약제의 단독요법의 mCRPC의 OS 결과를 최초로 알아보고자 하였다. 또한 이 두 약제가 docetaxel에 비해 어느 정도의 유의한 OS 이득을 주는지도 다변량 분석을 통해 알아보았다. 치료 약제의 조합별 OS 결과를 보면, 단일 2ndHTx만을 사용한 HTx군이 42.6개월로 OS가 가장 좋았고, CTx-HTx군이 22.9개월로 OS가 가장 나쁜 것을 알 수 있었다. 이처럼 HTx군의 가장 좋은 예후를 보인 이유는 chemo-naïve 환자들로 전신상태가 좋고, Gleason score 8-10이 적은 덜 공격적인 성격의 전립선암이 많아 초기에 항암치료 전에 2ndHTx 투여가 좋은 예후를 보인다는 기존 연구 결과들과 일치하였다(Table 2).¹⁵ 하지만 그에 반해 CTx-HTx이 docetaxel only군 다음으로 나쁜 OS를 보인 것은(반대로 PSA 수치는 CTx-HTx군의 경우 중간값 52.1 ng/dL로 높지는 않지만) Gleason score 8-10에 locally advanced cancer로 T병기가 높은 aggressive tumor의 환자들이 많아 prechemo 2ndHTx를 치료하고도 병의 빠른 진행으로 docetaxel 항암치료와 HTx 치료를 통해 암 치료 예후가 나빴기 때문으로 추정할 수 있다. 또한 항암치료 후 저하된 환자의 몸 컨디션은 나쁜 OS와 연관 지을 수 있기 때문이다.

지난 10여년간 docetaxel의 mCRPC 1차 치료는 임상 연구들에서 구강 복용법이 가능하고, grade 3 이상의 부작용 발생률이 낮고, PSA 치료 반응률과 생존 기간이 더욱 향상된 예후를 보여준 abiraterone acetate와 enzalutamide에게 1차 약제 자리를 양보해 주었다.^{9,10,13,14} 한국의 보험 기준도 abiraterone acetate와 enzalutamide를 사용할 수 있도록 허

가해주었다. Prechemo 환경인 chemo-naïve 환자에게 그리고 postchemo 환자에게 enzalutamide와 abiraterone acetate 중의 단일 약제 선택은 indirect comparison을 통한 Chopra의 3개의 무작위 배정 임상 연구 비교 결과를 보면 enzalutamide가 abiraterone acetate보다 방사선학적 disease progression-free survival, PSA 반응률에 우수하였다.¹⁷ 하지만 치료 후 12개월간 인지기능을 포함해 환자가 느끼는 주관적 삶의 질을 전향적으로 평가한 AQUARiUS 유럽 연구에서는 abiraterone acetate가 enzalutamide보다 피로(5% vs. 15%)와 인지기능면에서 유의하게 삶의 질을 덜 저하한다고 보고하였다.¹⁸ 이런 결과는 일본 연구에서도 유사하게 찾아볼 수 있었다.¹⁹ Grade 3 이상의 부작용은 enzalutamide가 높지만, PSA 반응률과 PSA progression-free survival 예후면에서는 enzalutamide가 더 좋았다. 이 연구에서는 abiraterone acetate와 enzalutamide의 단일 약제 비교는 prechemo와 postchemo 환경에서 enzalutamide가 좀 더 우수한 경향을 보여주었다(Table에는 제시하지 않음).

실제 임상에서 mCRPC 치료에 있어 단일 2ndHTx 치료 제만으로는 환자를 치료에 한계가 존재하여 여러 약제의 조합(sequencing)으로 사용하여 환자를 치료한다. 한국의 보험 현실은 docetaxel 항암치료를 기준으로 prechemo와 postchemo로 나눠 2ndHTx를 사용하도록 되어있다. 즉, 임상에서는 어떤 순서대로 약제를 병합하느냐가 중요한 문제이며, 이때 대두되는 문제가 약제들 간의 cross resistance이다. Abiraterone acetate를 사용하고 docetaxel을 사용한 postchemo 연구에서 PSA 50% 이상의 감소가 13%-48% 환자에서만 일어났으며, OS는 12.4-14.4개월만으로 측정되어, abiraterone acetate의 저항성으로 질병 진행 시 docetaxel의 치료 효과가 떨어진다고 여러 연구들이 보고하였다.²⁰⁻²⁴ 하지만 이를 반박하는 캐나다 연구 결과나 Schweizer 연구는 여전히 abiraterone이 실패하여도 docetaxel의 치료 효과가 있다고 보고하였다.^{25,26} 비록 cross resistance를 알아보기 위한 무작위 맹검 임상 연구는 아니지만 COU-AA-302 연구의 *post hoc* 분석 결과를 보면, abiraterone acetate와 docetaxel의 cross resistance 여부 및 치료 효과의 간접적인 결과로, abiraterone acetate 실패 후 docetaxel 치료 효과는 평균 OS 12.7개월, PSA 50% 이상의 감소 27%로 보고하였다.²⁴

어떤 약제 조합이 환자의 OS를 더 향상시킬지에 대한 연구 결과들은 2019년 Khalaf 등²⁷의 NCT02125357 임상2상 비교 연구 결과를 보면 알 수 있었다. Abi-enza 조합과 enza-abi 조합을 chemo-naïve mCRPC 환자에서 PSA 반응률로 비교했을 때, abi-enza 조합이 더 우수함을 보였다. 즉, mCRPC의 OS 향상면에서 abiraterone을 1차약제로 사용하고 다음에 enzalutamide가 2차 2ndHTx 약제로 좋았다. 이

연구에서는 29명의 enza-abi 조합과 21명의 abi-enza 환자들이 있었고, 이 두 군에서의 OS 비교에서는 42.6개월(17.2-58.3)과 22.4개월(18.4-53.9개월)로 유의한 차이는 없어 ($p>0.05$, Table에 제시 안함), Abiraterone과 enzalutamide의 병합요법에서 누가 1차약제로 사용할지와 2차약제로 사용할 지를 알아볼 수가 없었다. 그 이유는 한국의 보험 상황에서 prechemo setting의 2ndHTx 제재를 허용한 지가 1년여 밖에 안되어 충분한 환자 수가 없었으며, 상당수의 환자가 임상 약제 연구에 등재된 환자들이기 때문이다. 하지만 NCT02125357 연구와 같이 또 두 약제의 조합에 대한 치료 반응 결과는 enza-abi 대 abi-enza의 조합 방법을 5개의 후향적 임상연구에 참여한 553명의 OS의 메타분석을 이용해 보고한 연구 결과에서는 docetaxel 항암치료를 한 군(post-chemo: HR, 0.64; 95% CI, 0.35-0.92)이나 안 한 군(chemo-naïve: HR, 0.86; 95% CI, 0.61-1.21)에서 abi-enza의 병합 조합이 좀 더 나은 PFS, OS를 보였다.²⁷ 하지만 이 메타분석에 인용된 논문들 5개가 모두 후향적 연구라는 점과 abi-enza 대 enza-abi의 OS 비교가 유의하게 차이 나지 않은 점들이 단점이었다. 또한 기존 두 2ndHTx 제재의 조합의 cross resistance 여부에 대한 평가도 약 10% 정도의 PSA 반응률과 OS 향상 효과 저하에 대한 결론을 내릴 수 없었다.^{6,7,28,29} 하지만 몇몇 연구에서는 특정 환자군에서는 40% 정도의 PSA 치료 반응률이 보고하고 있어 두 약제 조합의 긍정적인 치료 효과도 기대해 볼 수 있다고 하였다.²⁸ 이처럼 앞선 두 2ndHTx 약제를 단일 비교했을 때는 enzalutamide가 좀 더 장점을 가지는 것으로 보이지만, 조합에 있어서는 abi-enza 조합이 더 좋은 결과를 보임을 볼 때, 추후 NCT02125357 연구처럼 전향적 무작위 맹검 임상연구들이 진행되어야 두 약제 조합의 cross resistance에 대한 결론을 낼 수 있을 것으로 본다.

한국의 보험 기준이 mCRPC 환자의 ECOG가 0-1이고 마약성 진통제를 투여하지 않는 경우, prechemo setting에서 abiraterone acetate와 enzalutamide는 1차약제로 사용할 수 있으나, enzalutamide는 기저질환이 있거나 abiraterone acetate의 투여가 힘든 경우에 prechemo-setting에서 한정하여 허용하여, abiraterone acetate를 좀 더 많이 사용하고 있다. 대표적인 기저질환인 당뇨(이 연구에서는 고혈압 다음으로 가장 많은 기저질환이었음)는 abiraterone acetate의 경우 prednisolone을 같이 복용하여 혈당 조절 문제를 가져올 수 있다는 점에서 enzalutamide를 사용할 수 있다. 이 연구에서는 OS의 유의한 결정 인자로 당뇨 등의 기저질환은 유의한 인자가 아니었지만, 하위 분석에서 abiraterone acetate는 당뇨 mCRPC 환자군에서 이 약제의 OS 향상 경향이 유의한 차이를 보이지 않는 반면, enzalutamide는 유의한 차이를 보

인다는 점에서 기저질환으로 인한 enzalutamide는 보험 가이드라인에 부합한다고 할 수 있었다(부록: Supplementary Fig. 1).

이 후향적 단일 연구는 그 연구 형식에 있어 몇 가지 한계를 가지고 있다. 단일 기관의 경험을 기준으로 한 적은 수의 환자와 2ndHTx 임상시험에 들어간 소수의 mCRPC 환자들이 포함되었고, 2ndHTx의 PSA 반응률이 아닌 OS 생존 시간에 초점을 맞춘 분석, 그리고 다변량에 있어 예후에 가장 중요한 병기, PSA 등의 다른 점을 보정하지 못한 점이다. 나아가 임파선과 장기 전이 등의 종양부담(tumor burden)이 OS에 미치는 영향도 고려하지 못 했고 docetaxel과 2차 호르몬 약제 이후의 기타 항암치료 및 완화 치료에 대해서도 고려하지 않았다. 하지만 이 연구가 한국에서 abiraterone acetate와 enzalutamide가 2018년에 한국식약처에서 허가가 난 이후의 실제 임상의 예후 결과를 기존 docetaxel 항암치료와 전후의 2ndHTx 치료의 조합의 예후 결과를 보여준 최초의 실제 임상 연구라는 임상적 의의를 가지고 있다. 추후 전향적 연구뿐만 아니라, 각 치료군의 각기 다른 기저 특징들을 보정한 매칭 연구나, 대규모 무작위 맹검을 통한 어떤 연속 치료 조합이 mCRPC 환자에게 2ndHTx와 docetaxel 치료의 가장 좋은 OS 예후를 보이는지를 예측하는 인자들을 찾는 연구를 수행해야 할 것으로 본다.

결론

이 연구에서는 2ndHTx 약제를 사용하지 않은 기존의 docetaxel 항암치료와 2ndHTx 약제인 enzalutamide와 abiraterone acetate의 mCRPC 치료 효과를 알아보았다. 또한 mCRPC의 2ndHTx 치료에서 당뇨의 OS 예후에 미치는 영향을 알아봤다. 향후 전향적 연구를 통한 실제 임상에서의 항암치료와 2ndHTx 약제들의 조합 간의 생존 예후 평가를 알아봐야 할 것이다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

부록

Supplementary Fig. 1은 온라인(<https://doi.org/10.22465/kjuo.2021.19.1.48>)을 접속하여 볼 수 있습니다.

REFERENCES

1. American Cancer Society. What are the key statistics about prostate cancer? [Internet]. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2019 [cited 2019 Oct 19]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/prostatecancer/about/key-statistics.html>.
2. Toren PJ, Gleave ME. Evolving landscape and novel treatments in metastatic castrate-resistant prostate cancer. *Asian J Androl* 2013;15:342-9.
3. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:1180-92.
4. 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.
5. Templeton AJ, Vera-Badillo FE, Wang L, Attalla M, De Gouveia P, Leibowitz-Amit R, et al. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistant prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol* 2013;24:2972-7.
6. Bianchini D, Lorente D, Rodriguez-Vida A, Omlin A, Pezaro C, Ferraldeschi R, et al. Antitumour activity of enzalutamide (MDV3100) in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC) pre-treated with docetaxel and abiraterone. *Eur J Cancer* 2014;50:78-84.
7. Lortot Y, Bianchini D, Ileana E, Sandhu S, Patrikidou A, Pezaro C, et al. Antitumour activity of abiraterone acetate against metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and enzalutamide (MDV3100). *Ann Oncol* 2013;24:1807-12.
8. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. COU-AA-301 Investigators. 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.
9. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. AFFIRM Investigators. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
10. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Lortot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
11. Kang M, Jeong CW, Kwak C, Ku JH, Kim HH. Comparing the clinical efficacy of abiraterone acetate, enzalutamide, and orteronel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer by performing a network meta-analysis of eight randomized controlled trials. *Oncotarget* 2017;8:59690-7.
12. 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;26:242-5.
13. 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.
14. 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.
15. Shigeta K, Kosaka T, Hongo H, Yanai Y, Matsumoto K, Morita S, et al. Castration-resistant prostate cancer patients who had poor response on first androgen deprivation therapy would obtain certain clinical benefit from early docetaxel administration. *Int J Clin Oncol* 2019;24:546-53.
16. Mori K, Kimura T, Ito K, Onuma H, Tanaka M, Matsuura T, et al. Earlier use of androgen receptor-axis-targeted drugs may improve overall survival in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2018;78:766-72.
17. Chopra A, Georgieva M, Lopes G, Yeo CM, Haaland B. Abiraterone or enzalutamide in advanced castration-resistant prostate cancer: an indirect comparison. *Prostate* 2017;77:639-46.
18. Thiery-Vuillemin A, Poulsen MH, Lagneau E, Ploussard G, Birtle A, Dourthe LM, et al. Impact of abiraterone acetate plus prednisone or enzalutamide on patient-reported outcomes in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: final 12-mo analysis from the observational AQUARiUS study. *Eur Urol* 2020;77:380-7.
19. Miyake H, Hara T, Terakawa T, Ozono S, Fujisawa M. Comparative assessment of clinical outcomes between abiraterone acetate and enzalutamide in patients with docetaxel-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer: experience in real-world clinical practice in Japan. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15:313-9.
20. Francini E, Sweeney CJ. Docetaxel activity in the era of life-prolonging hormonal therapies for metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2016;70:410-2.
21. van Soest RJ, van Royen ME, de Morree ES, Moll JM, Teubel W, Wiemer EA, et al. Cross-resistance between taxanes and new hormonal agents abiraterone and enzalutamide may affect drug sequence choices in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:3821-30.
22. Schweizer MT, Zhou XC, Wang H, Bassi S, Carducci MA, Eisenberger MA, et al. The influence of prior abiraterone treatment on the clinical activity of docetaxel in men with

- metastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;66:646-52.
23. Azad AA, Leibowitz-Amit R, Eigl BJ, Lester R, Wells JC, Murray RN, et al. A retrospective, Canadian multi-center study examining the impact of prior response to abiraterone acetate on efficacy of docetaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Prostate* 2014;74:1544-50.
24. Aggarwal R, Harris A, Formaker C, Small EJ, Molina A, Griffin TW, et al. Response to subsequent docetaxel in a patient cohort with metastatic-castration prostate cancer after abiraterone acetate treatment. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:e167-72.
25. de Bono JS, Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Mulders PFA, Small EJ, et al. Subsequent chemotherapy and treatment patterns after abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: post hoc analysis of COU-AA-302. *Eur Urol* 2017;71:656-64.
26. Chung DY, Kang DH, Kim JW, Kim DK, Lee JY, Hong CH, et al. Comparison of oncologic outcomes between two alternative sequences with abiraterone acetate and enzalutamide in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* 2019;12:8.
27. Khalaf DJ, Annala M, Taavitsainen S, Finch DL, Oja C, Vergidis J, et al. Optimal sequencing of enzalutamide and abiraterone acetate plus prednisone in metastatic castration-resistant prostate cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 2, crossover trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1730-9.
28. Noonan KL, North S, Bitting RL, Armstrong AJ, Ellard SL, Chi KN. Clinical activity of abiraterone acetate in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after enzalutamide. *Ann Oncol* 2013;24:1802-7.
29. Schmid SC, Geith A, Böker A, Tauber R, Seitz AK, Kuczyk M, et al. Enzalutamide after docetaxel and abiraterone therapy in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Adv Ther* 2014;31:234-41.