
2020

전이성 전립선암 치료지침

대한종양내과학회-대한항암요법연구회

Korean Treatment Guideline for Metastatic Prostate Cancer
by Korean Society of Medical Oncology & Korean Cancer Study Group -2nd edition



대한종양내과학회



대한항암요법연구회
KOREAN CANCER STUDY GROUP



대한비뇨기종양학회
The Korean Urological Oncology Society



대한방사선종양학회

2020년 개정안 실무위원

전이성 전립선암 치료지침 개정안 위원회

- 위원장 _이효진(충남대학교병원/혈액종양내과)
- 간사 _김인호(가톨릭대학교 서울성모병원/종양내과)

1. 개발위원회

- 위원장 _이효진(충남대학교병원/혈액종양내과)
- 위원(가나다 순) _김인호(가톨릭대학교 서울성모병원/종양내과), 박세훈(성균관대학교 삼성서울병원/혈액종양내과), 박인근(가천대학교 길병원/종양내과), 신상준(연세대학교 연세암병원/종양내과), 이재련(울산대학교 서울아산병원/종양내과)

2. 집필위원회

- 위원장 _신상준(연세대학교 연세암병원/종양내과)
- 위원(가나다 순) _강병욱(경북대학교병원/혈액종양내과), 강지훈(성균관대학교 강북삼성병원/혈액종양내과), 김달용(동국대학교 일산병원/혈액종양내과), 김미소(서울대학교병원/혈액종양내과), 김진영(계명대학교 동산병원/혈액종양내과), 김찬규(순천향대학교 부천병원/종양혈액내과), 김희준(중앙대학교병원/혈액종양내과), 맹치훈(경희대학교병원/종양혈액내과), 박권오(양산부산대학교병원/혈액종양내과), 배우균(화순전남대학교병원/종양내과), 손병석(인제대학교 상계백병원/혈액종양내과), 이민영(순천향대학교 서울병원/종양혈액내과), 이정림(대구파티마병원/혈액종양내과), 임승택(연세대학교 원주세브란스기독병원/혈액종양내과), 임주한(인하대학교병원/혈액종양내과), 장현(가톨릭관동대학교 국제성모병원/종양내과), 정주영(한림대학교 동탄성심병원/혈액종양내과), 최윤지(고려대학교 안암병원/종양혈액내과)

3. 검토위원회

- 위원장 _박세훈(성균관대학교 삼성서울병원/혈액종양내과)
- 위원
대한종양내과학회(가나다 순) _강병욱(경북대학교병원/혈액종양내과), 강지훈(성균관대학교 강북삼성병원/혈액종양내과), 김달용(동국대학교 일산병원/혈액종양내과), 김미소(서울대학교병원/혈액종양내과), 김인호(가톨릭대학교 서울성모병원/종양내과), 김진영(계명대학교 동산병원/혈액종양내과), 김찬규(순천향대학교 부천병원/종양혈액내과), 김희준(중앙대학교병원/혈액종양내과), 맹치훈(경희대학교병원/종양혈액내과), 박권오(양산부산대학교병원/혈액종양내과), 박인근(가천대학교 길병원/종양내과), 배우균(화순전남대학교병원/종양내과), 손병석(인제대학교 상계백병원/혈액종양내과), 신상준(연세대학교 연세암병원/종양내과), 이민영(순천향대학교 서울병원/종양혈액내과), 이재련(울산대학교 서울아산병원/종양내과), 이정림(대구파티마병원/혈액종양내과), 이효진(충남대학교병원/혈액종양내과), 임승택(연세대학교 원주세브란스기독병원/혈액종양내과), 임주한(인하대학교병원/혈액종양내과), 장현(가톨릭관동대학교 국제성모병원/종양내과), 정주영(한림대학교 동탄성심병원/혈액종양내과), 최윤지(고려대학교 안암병원/종양혈액내과)
대한비뇨기종양학회 _정재영(국립암센터/비뇨의학과)
대한방사선종양학회(가나다 순) _김영석(울산대학교 서울아산병원/방사선종양학과), 조재호(연세대학교 연세암병원/방사선종양학과)

발간사

“전이성 전립선암 치료지침” 개정을 축하하며

대한종양내과학회는 2017년 다학제적인 접근을 통한 전이성 전립선암 치료지침 1판을 발간한 바 있습니다. 이번 “전이성 전립선암 치료지침” 개정안 발간을 위해서 대한항암요법연구회의 비뇨기암-부인암 분과위원회에서 2019년 6월부터 작업을 시작하였습니다. 최근 3년간 관련 학회의 발표 논문 및 출판 논문을 충분히 검토한 후 주제를 선정하고, 소위원회에서 작성한 초안을 대한비뇨기종양학회와 대한방사선종양학회 등 유관 학회들과 합의 도출 회의를 거쳐 전이성 전립선암 치료지침 개정안을 발간하게 되었습니다.

우리나라의 경우 전립선암은 그 환자 수가 계속해서 증가하고 있으며, 호르몬 치료에 불응하는 전이성 전립선암의 경우는 상대적으로 생존기간이 짧고 항암화학요법에 대한 임상 결과가 기대에 미치지 못해 최근 새로운 약제의 개발과 치료법이 소개되고 있습니다.

본 개정은 국내 현실이 가장 잘 반영된 진료지침으로 판단됩니다. 이 개정판은 전이성 전립선암 치료 관련 전문 지식 및 지혜와 경험을 공유하고, 환자에게 수준 높은 의료 서비스를 공급하며, 전이성 전립선암 환자를 대상으로 하는 임상 시험의 활성화 및 다학제 협력 진료, 건강보험심사평가원 및 국민건강보험공단의 약제급여 결정을 위한 참고 자료로 활용될 것으로 생각합니다.

마지막으로 개정안이 발간되기까지 많은 수고를 아끼지 않은 여러 교수님들과 적극적으로 참여해주신 유관 학회에 다시 한번 깊은 감사의 말씀을 전합니다.

대한종양내과학회 이사장 김태원
대한항암요법연구회 회장 강진형

Contents

| | |
|--|-----------|
| 1. 서론 | 06 |
| 2. 핵심질문, 권고안, 토의 | |
| 1) 전이성 호르몬감수성전립선암의 치료 | |
| 1-1. 남성호르몬박탈요법의 중요성은 무엇인가? | 11 |
| 1-2. 도세탁셀의 임상적인 의의는 무엇인가? | 12 |
| 1-3. 안드로겐 수용체 표적치료제(androgen receptor targeted agent, ARTA)의 임상적인 의의는 무엇인가? | 14 |
| 1-4. 치료 결정 시 고려할 사항은 무엇인가? | 16 |
| 2) 전이성 거세저항성전립선암의 치료 | |
| 2-1. 거세저항성전립선암의 진단 시 고려해야 할 사항은 무엇인가? | 19 |
| 2-2. 안드로겐 수용체 표적치료제(androgen receptor targeted agent, ARTA)의 임상적인 의의는 무엇인가? | 20 |
| 2-3. 세포독성항암제의 임상적인 의의는 무엇인가? | 22 |
| 2-4. 골전이를 동반한 환자에게서 라툼-223 치료의 임상적인 의의는 무엇인가? | 25 |
| 2-5. 전립선암 치료에 있어서 정밀의료(precision medicine)의 역할은 무엇인가? | 26 |
| 2-6. 비전이성 거세저항성전립선암 치료의 적절한 접근은 무엇인가? | 28 |
| 2-7. 치료 결정 시 고려할 사항은 무엇인가? | 30 |
| 3) 전이성 전립선암 치료의 임상적 고려사항 | |
| 3-1. 치료의 반응 평가는 어떻게 할 것인가? | 33 |
| 3-2. 골 건강(bone health)에 대한 적절한 내과적 관리를 어떻게 할 것인가? | 35 |
| 3-3. 골전이에 대한 방사선 치료는 어떻게 시행할 것인가? | 37 |
| 3-4. 남성호르몬박탈요법의 부작용은 무엇이며, 어떻게 관리할 것인가? | 39 |
| 3-5. 전립선 소세포/신경내분비암은 어떤 경우 의심하고 진단해야 하는가? | 42 |
| 3. 결론 / 치료지침의 한계 / 감사의 글 | 43 |
| 4. 참고문헌 | 44 |

전립선암은 전 세계적으로 남성에서 발병하는 암 중 두 번째로 흔한 암종이며, 미국의 경우 남성에서 가장 흔한 암종이다. 국내의 전립선암 발생률은 꾸준히 증가하고 있어, 남성 주요 암종 현황에 의하면 조유병률 3위 및 조발생률 4위를 차지하는 것으로 보고되었다. 또한 생활양식의 서구화 및 인구 고령화가 가속됨에 따라 전립선암 환자 수는 지속적으로 증가할 것으로 예상된다.

최근 전이성 전립선암의 치료에 있어서 많은 발전이 있었다. 기존의 내/외과적 남성호르몬박탈요법 및 도세탁셀은 여전히 중요한 역할을 하고 있고, 아비라테론, 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드와 같은 안드로겐 생성 및 수용체 억제제, 카바지탁셀과 같은 고식적 항암요법, 라툼-223과 같은 방사선헌종치료가 임상적인 이득을 보임으로써 환자의 치료에 중요한 옵션으로 자리잡았다. 또한, 골전이에 대한 치료로 기존의 졸레드로네이트뿐만 아니라 데노수맙과 같은 약제가 등장하여 환자의 증상 및 삶의 질이 향상되었고, 방사선치료 역시 많은 발전이 있었다.

특히 최근 몇 년간 거세저항성 전립선암 치료의 발전뿐만 아니라 호르몬감수성 전립선암의 치료에 많은 변화가 있었으며, 전이성 거세저항성 전립선암의 전단계인 비전이성 거세저항성 전립선암에서도 주목할 만한 치료 흐름의 변화가 있었다. 이러한 치료의 빠른 발전과 의학 지식의 축적으로 전립선암 환자의 다양한 임상적 상황을 근거로 한 치료지침은 의료진뿐만 아니라 환자에게도 길잡이 역할을 할 수 있다. 하지만 현재 이용 가능한 전이성 전립선암 치료지침은 대부분 서구에서 개발되었으며 전이성 전립선암을 가진 한국인의 의학적, 사회적 및 지역적 특수성을 반영하지 못한다. 이러한 점을 개선하기 위해 대한종양내과학회는 2017년 전이성 전립선암 치료지침을 발간하여 전립선암 환자의 치료에 기여하였다.

금번 전이성 전립선암 치료지침은 2017년 발간한 초판을 개정하고, 최근 치료의 발전을 반영한 개정판이다. 임상적 유용성을 보인 국제적인 대규모 연구 결과를 최대한 반영하였고, 환자의 치료에 있어서 임상 의사에 고려해야 할 점을 국내 실정에 맞추어 제안하였다.

금번 개정안의 목적은 1) 치료지침 개발 과정을 통해 전문가 간의 관련 의학 지식 및 경험을 공유하는 기회를 제공하고, 2) 실제 진료를 담당하는 의료진에게는 종양학적 원칙에 입각한 표준 치료 정보를 제공하여 환자에게 최선의 결과를 가져올 수 있는 다학제 진료가 진행성 전립선암에서 잘 정착되도록 도모하며, 3) 환자와 일반인에게는 실제적이고 표준적인 의학 정보를 제공하여 담당 의료진과 충분히 상의 후 최적의 치료 방법을 결정하는 데 도움을 주고자 함이다.

본 지침의 활용 및 보급을 통해 국내 전이성 전립선암의 치료 수준을 향상 시키고 이를 통하여 환자의 생명을 연장하고 삶의 질을 개선하여 국민 보건 향상에 이바지 하고자 한다.

본 치료지침은 실제 환자를 보는 의료진이 쉽게 이해할 수 있도록 하기 위하여 교과서적 기술보다는 분야별 구체적인 핵심질문을 통한 근거 중심의 표준 권고안을 작성하고 근거의 질과 권고의 강도를 제시한 포괄적인 치료지침이다.

1. 방법

금번 전이성 전립선암 치료지침 개정안 위원회는 실제 전이성 전립선암 환자를 진료하는 대한항암요법연구회 비뇨기암-부인암분과에서 활동하는 종양내과 분과전문의 및 대한비뇨기종양학회, 대한방사선종양학회가 추천한 전문의들로 구성되었다.

개발위원회, 집필위원회, 검토위원회로 구성하였고, 개발위원회는 충분한 토의 과정을 통하여 핵심질문을 선정하였다. 그리고 이를 바탕으로 집필위원회는 핵심질문에 대한 권고안 및 논의사항을 기술함으로써 임상 의사에게

도움이 될 수 있는 내용으로 집필하였다. 검토위원회는 집필내용을 바탕으로 핵심질문, 권고안, 논의사항에 대해 상호평가 및 검정하였다.

1.1) 개발위원회: 핵심질문의 선정

전이성 전립선암 치료지침 개발위원회는 전이성 전립선암을 치료하는 데 있어 임상진료 현장에서 최대한 도움이 될 수 있고, 논의가 필요한 주제로 총 16 개의 핵심질문을 도출하였다. 핵심질문에 대한 권고안은 현재 국제적 진료지침 및 연구 결과를 바탕으로 하여 선정하였으며, 국내실정을 반영하여 재평가한 후 결정하였다.

1.2) 집필위원회: 권고안 및 토의 집필

전이성 전립선암 치료지침으로는 미국 국가종합암네트워크(NCCN, National Comprehensive Cancer Network), 미국비뇨기학회(AUA, American Urological Association), 캐나다 ‘온타리오 암 치료(Cancer Care Ontario)’기구, 미국임상종양학회(ASCO, American Society of Clinical Oncology), 유럽비뇨기학회(EAU, European Association of Urology), 유럽종양내과학회(ESMO, European Society for Medical Oncology), 미국전립선암임상연구워킹그룹(PCWG, Prostate Cancer Clinical Trials Working Group), 국제노인종양학회(SIOG, International Society of Geriatric Oncology), RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors)의 진료 지침을 이용하여 그 근거를 수용하였다. 또한 2017년 초판 발행 이후 2020년 2월까지 관련 학회 (ASCO, GU ASCO, ESMO, EMUC, AUA, EAU)에서 발표된 연구 결과 및 출판 논문을 검토하였다. 또한 국내 진료지침으로 2019년판 대한비뇨기종양학회 전립선암 진료지침, 2018년 대한전립선학회 진료지침 및 최근 국내 관련 학회(대한암학회, 대한종양내과학회, 대한비뇨기종양학회, 대한비뇨기학회)의 연구 결과 및 출판 논문을 검토하였다.

문헌 검색은 국외 3대 데이터베이스(PubMed, Embase, Cochrane library)와 국내 KoreaMed (<http://koreamed.org>) 및 한국의학논문데이터베이스(Korean Medical Database, <http://kmbase.medic.or.kr>)를 이용하여 2020년 2월까지의 결과를 확인하였다. 언어는 한글 또는 영문으로 제한하였으며, 검색어 선정은 담당위원의 의견을 적극 반영하여 핵심질문별로 검색전략을 달리하여 실시하였다. 관련 학회 발표 논문은 각 학회 홈페이지 및 초록집을 직접 수작업으로 검토하였다.

1.3) 검토위원회: 검토 작업

집필위원회에서 작성한 집필 자료를 검토위원회에서 검토하였다. 상호검증을 통하여 권고안 및 토의 사항을 수정하였다. 또한 세 차례의 온라인 설문을 통하여 재검증하였다. 검토 작업은 1. 권고안의 적합성 검토, 2. 권고안의 근거수준에 대한 검토, 3. 권고안의 권고등급에 대한 검토, 4. 토의 사항에 대한 검토로 이루어졌다.

1.4) 형식

본 개정안은 다음과 같은 형식으로 이루어져 있다.

| | | |
|-------------------------------|----|----|
| 핵심질문 | | |
| 권고안 | LE | GR |
| | | |
| 논의 | | |
| | | |
| 실용적 팁 (제시하지 않은 경우 생략함) | | |
| | | |

1.5) 근거수준 및 권고등급

근거수준(level of evidence, LE)은 Oxford Center for Evidence Based Medicine에서 제시하는 기준을 준수하여 분류하였다.

권고등급(grade of recommendation, GR)은 grade 방법론에 따라 (1)근거수준, (2)임상적인 유용성과 위험성 간의 균형, (3)가치와 선호의 다양성, (4)개인적 및 사회적 비용을 고려하였으며, 복잡성을 최소화하고 전문가 간의 일치성을 높이기 위해 (1)강한 권고(strong recommendation, SR)와 (2)약한 권고(weak recommendation, WR)로 구분하였다.

| Level of evidence | Definition |
|-------------------|--|
| 1a | Systematic reviews (with homogeneity) of randomized controlled trials |
| 1b | Individual randomized controlled trials (with narrow confidence interval) |
| 1c | All or none randomized controlled trials |
| 2a | Systematic reviews (with homogeneity) of cohort studies |
| 2b | Individual cohort study or low quality randomized controlled trials |
| 2c | “Outcomes” research; ecological studies |
| 3a | Systematic review (with homogeneity) of case-control studies |
| 3b | Individual case-control study |
| 4 | Case-series (and poor quality cohort and case-control studies) |
| 5 | Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or “first principles” |

2. 전이성 전립선암 치료지침의 갱신 절차 및 모니터링

개발된 진료지침은 대한종양내과학회 홈페이지(<http://www.ksmo.or.kr/>)를 이용하여 학회 회원들에게 무상으로 제공하고 진료 권고안에 대한 모니터링 및 의견을 지속적으로 받을 것이다. 향후 추가적인 임상연구의 결과를 토대로 갱신 예정이다.

3. 전이성 전립선암 치료지침 개정안 위원회의 이해 상충(Conflicts of Interest)

치료지침 개정안 위원회의 모든 구성원은 치료지침과 직간접적으로 관련된 이해 상충의 문제는 없었다.

4. 전이성 전립선암 치료지침의 사용상 주의사항 및 면책(Disclaimer)

전이성 전립선암의 치료지침은 의료진의 치료 결정에 도움을 주기 위해 제정되었다. 금번 치료지침 개정안은 최신의 치료정보를 반영하고자 하였으나, 집필과 발간의 사이나 발간 이후의 최신 업데이트 정보는 반영하지 못할 수 있다. 또한 치료지침을 모든 환자에게 획일적으로 적용하는 것은 옳지 않으며, 환자 개개인의 상태에 따른 주치의의 독립적이고 의학적인 판단이 선행되어야 함을 명확히 한다. 그러므로 전이성 전립선암 치료지침 개정안 위원회 및 대한종양내과학회는 치료지침의 사용과 관련된 또는 치료지침 사용으로 유발된 어떠한 인적 또는 물적 손상 및 손해에 대한 직-간접책임을 지지 않는다.

1.

전이성 호르몬감수성전립선암의 치료

핵심질문 1-1: 남성호르몬박탈요법의 중요성은 무엇인가?

| 권고안 | LE | GR |
|--|----|----|
| 전이성 전립선암의 1차 치료는 남성호르몬박탈요법(외과적 거세술[양측고환절제술] 또는 황체형성호르몬분비호르몬 작용제를 기반으로 한 내과적 거세술)이며, 병의 임상적 진행을 막고 증상을 호전시킨다. | 1a | SR |
| 황체형성호르몬분비호르몬 길항제 역시 전이성 호르몬감수성전립선암의 1차 치료로 고려할 수 있다. | 2b | WR |

논의

전이성 호르몬감수성전립선암(metastatic hormone sensitive prostate cancer, mHSPC)은 안드로겐 수용체 및 이를 통한 신호 전달 체계에 의존하는 종양으로 남성호르몬박탈요법(androgen deprivation therapy, ADT)은 상기 질환의 임상적 진행을 막고 증상을 호전시킨다[1-4]. 일반적으로 전이성 전립선암의 ADT는 수술적 거세술(양측고환절제술), 황체형성호르몬분비호르몬 작용제 혹은 길항제(luteinizing hormone-releasing hormone [LHRH] agonist or antagonist)와 1세대 항안드로겐 제제 병용요법이 주로 이용된다. LHRH agonist와 양측고환절제술을 비교한 무작위 배정 비교 임상 연구의 메타분석에서 두 치료 효과는 유사한 것으로 보고되었다[5]. LHRH agonist와 antagonist 역시 거의 동일한 효과를 보인다[6]. 일반적으로 고환절제술로 인한 정신적 충격, 미용학적 측면 및 비가역성으로 인해 내과적 거세술이 선호되는 경향이 있다.

LHRH agonist는 치료 초기 황체형성호르몬 및 테스토스테론 상승을 일으켜 일부 환자에서 임상 증상이 악화될 수 있다. 주사 후 혈중 테스토스테론이 거세 수준까지 도달할 때까지 약 1-4주가 소요되므로 이러한 임상 증상의 악화를 예방하기 위해 치료 전 또는 치료 중 항안드로겐 병용요법이 필요할 수도 있다. LHRH antagonist는 초기 테스토스테론 상승이 없으며, 주사 3일 이내에 거세 수준에 도달하게 된다[7].

실용적 팁

- 국내 처방 가능한 LHRH agonist로는 고세렐린(goserelin), 류프로렐린(leuprorelin), 트립토펠린(triptorelin) 등이 있으며, 1개월, 3개월 및 6개월 간격으로 투여하는 다양한 제형으로 사용되고 있다. LHRH antagonist인 데가렐릭스(degarelix)는 1개월 간격으로 투여하는 제형만 있다. 투여 간격 혹은 약제들 간의 차이를 비교한 임상 시험은 없으며, 환자 개개인의 의학적 상태, 환자의 편의성, 약제의 제형, 의료비 등을 고려하여 결정해야 한다.

핵심질문 1-2: 도세탁셀의 임상적인 의의는 무엇인가?

| 권고안 | LE | GR |
|---|----|----|
| 광범위한 전이(high-volume disease, HVD)를 동반하면서 도세탁셀을 견딜 수 있는(fit for chemotherapy) 환자는 남성호르몬박탈요법과 도세탁셀 병용을 고려해야 한다. | 1a | SR |
| 제한적인 전이(low-volume disease, LVD)를 동반하면서 도세탁셀을 견딜 수 있는 환자는 남성호르몬박탈요법에 도세탁셀 병용을 고려할 수 있다. | 1a | WR |

논의

전이성 호르몬감수성전립선암(mHSPC) 환자에서 도세탁셀(docetaxel)의 병용에 대한 임상적 의의를 평가한 여러 연구(GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE)가 보고되어 있다.

가장 먼저 시행된 연구는 프랑스비뇨기종양연구회가 시행한 GETUG-AFU 15 연구로 mHSPC 환자 192명을 대상으로 ADT와 도세탁셀의 병용을 ADT 단독과 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구로 1차 목표(primary endpoint)는 전체생존기간(overall survival, OS)이었다. 도세탁셀은 75 mg/m², 3주마다, 최대 9주기까지 투여하였다[8]. 이 연구는 ADT와 도세탁셀 병용요법이 ADT 단독 치료에 비해 무진행생존기간(progression free survival, PFS)의 연장은 보였으나, OS의 연장(median OS, 58.9개월 versus [vs.] 54.2개월)을 보이지 못하였다(OS: hazard ratio [HR], 1.01; 95% confidence interval [CI], 0.75-1.36; P=0.955).

CHAARTED 연구는 mHSPC 환자 790명을 대상으로 ADT와 도세탁셀의 병용과 ADT 단독을 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 OS였다[9]. 이 연구는 GETUG-AFU 15와 달리 ADT와 도세탁셀 병용 치료군에서 ADT 단독치료군보다 OS의 연장을 보였다(median OS, 57.6개월 vs. 44.0개월; HR, 0.61; P<0.001). 또한, 임상적 질병 진행까지의 시간, 거세저항성 상태로의 진행 시간 등 대부분의 2차 목표(secondary endpoint)에서도 임상적 이득을 보였다. 이 연구의 하위군 분석에서 도세탁셀 병용요법은 특히 광범위한 전이(high volume disease, HVD, 정의: 내장전이 또는 4군데 이상 골전이를 동반하고 그 중 골반/척추 이외 부위에 1군데 이상 골전이가 있는 경우) 환자에서 OS의 현저한 연장을 보였다(median OS, 49.2개월 vs. 32.2개월; HR, 0.60; P<0.001). 그러나 제한적인 전이(low volume disease, LVD) 환자에서는 OS의 차이가 관찰되지 않았다. 도세탁셀과 관련된 3등급 이상의 부작용은 약 16.7%의 환자에서 관찰되었다. 알러지 반응, 피로, 설사, 위장염, 말초신경병증이 주로 관찰되었으며, 약제 관련 사망은 1건이 발생하였다. 최근 CHAARTED 연구의 장기간 추적관찰 연구 결과가 보고되었는데, 도세탁셀 병용에 관한 임상적 이득은 여전히 유지됨을 보였다[10].

STAMPEDE 연구는 고위험 국소진행성, 전이성, 또는 재발성 전립선암 환자를 대상으로 ADT (또는 국소진행성 환자에서는 1세대 경구 항안드로겐)를 표준 치료군으로 설정하여 다양한 시험군을 추가해서 표준 치료군과 비교하는 다단계 플랫폼 디자인(multiarm multistage platform design) 연구이다. 표준 치료와 비교하여, 표준 치료에 도세탁셀 또는 졸레드로네이트(zoledronic acid)와 도세탁셀 병용에 대한 비교 결과가 발표되었는데[11], 표준 치료군과 비교하여 표준 치료/도세탁셀군(HR, 0.78; P=0.006), 표준 치료/도세탁셀/졸레드로네이트군(HR, 0.82; P=0.022)에서 모두 유의한 OS의 연장을 보여주었다. 또한 최근 STAMPEDE 연구의 장기간 추적관찰에 관한 연구는

전이의 범위(HVD 또는 LVD)에 상관없이 양 군 모두 ADT에 도세탁셀을 병용하는 것이 ADT 단독에 비하여 OS, PFS, failure-free survival과 같은 생존기간의 향상을 가져왔음을 보고하였다[12].

GETUG-AFU 15 연구와 CHAARTED/STAMPEDE 연구 결과의 차이는 여러 가지로 해석할 수 있다. 환자의 기본 특성(baseline characteristics), 전이의 정도(volume of metastasis) 등이 연구 별로 차이가 나는 것을 이유로 들 수 있다. 또한 CHAARTED 연구의 경우 도세탁셀의 독성으로 인한 치료 관련 사망률이 1%였으나 GETUG-AFU 15 연구의 경우 도세탁셀 치료 관련 사망률이 7%에 이르렀다. 또한, GETUG-AFU 15 연구는 가장 먼저 진행되었기 때문에 대상 환자의 상당수는 당시로서는 새로운 치료인 아비라테론(abiraterone), 엔잘루타마이드(enzalutamide), 카바지탁셀(cabazitaxel)과 같은 약제의 사용 빈도에서 CHAARTED/STAMPEDE 연구들과 차이가 있다. 이에 더하여 GETUG-AFU 15 연구의 대조군이었던 ADT 단독군 환자의 대부분(약 80%)이 병이 진행된 후에 도세탁셀 치료를 받았다. 이러한 이유들로 인하여 GETUG-AFU 15의 연구는 이른 도세탁셀과 늦은 도세탁셀(early docetaxel vs. delayed docetaxel)의 의미를 갖는다는 의견도 있다[13].

이에 위의 세 가지 3상 연구(GETUG-AFU 15, CHAARTED, STAMPEDE)에서 전이가 있었던 환자만을 포함하여 분석한 두 개의 메타분석에서도 표준 치료에 도세탁셀을 병용하는 것이 OS의 우위를 보였다[14, 15].

따라서 mHSPC에서, 특히 광범위한 전이를 동반한 경우는 ADT와 도세탁셀 병용 치료를 고려해야만 한다. 이와 함께 도세탁셀과 관련된 치료 관련 독성 발생을 최소화하는 노력을 기울여야 한다.

실용적 팁

- 도세탁셀은 mHSPC의 1차 치료제로 사용하기 위해서는 사전 신청을 해야 한다(2020년 5월 현재, 약값 전액 본인 부담).
- ADT 시작 후 도세탁셀을 언제 시작하는 것이 좋은지에 대해서는 명확한 기준은 없다. 이전의 몇몇 연구는 ADT를 통한 castration이 도세탁셀의 clearance에 영향을 미칠 수 있고, 그로 인해 발생할 수 있는 부작용이 차이가 있을 수 있음을 제시하였다[16]. 최근 한 소규모의 후향적 연구는 ADT 후 도세탁셀을 투여하는 시기가 치료 관련 부작용의 발생 빈도와 큰 연관성이 없음을 제시하였다[17]. 이에 환자의 의학적 상태와 질병 진행 양상을 고려하여 도세탁셀 시작 시점을 고려해야 한다. ADT 시작 후 치료 반응이 양호한 상태에서 3-4개월 이후에 도세탁셀을 시작하는 것은 추천하지 않는다. 과립구집락자극인자(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 사용 및 적절한 항암제의 관리가 가능한 의료진이 투여함으로써 치료 관련 부작용을 최소화할 수 있다.

핵심질문 1-3: 안드로겐 수용체 표적치료제(androgen receptor targeted agent, ARTA)의 임상적인 의의는 무엇인가?

| 권고안 | LE | GR |
|--|----|----|
| 전이성 호르몬감수성전립선암에서 남성호르몬박탈요법과 더불어 아비라테론/프레드니손, 엔잘루타마이드 또는 아팔루타마이드의 병용 치료를 고려해야 한다. | 1b | SR |

논의

전이성 호르몬감수성전립선암(mHSPC)의 1차 치료는 ADT이며, ADT에 도세탁셀을 병용하는 것은 표준 치료의 하나이다[9, 11]. 그러나 다수의 전립선암 환자들이 고령이고, 여러 가지 질환을 가지고 있으며, 항암 치료가 적합하지 않은 경우가 적지 않은 점을 고려한다면 모든 환자에게 ADT와 도세탁셀 치료를 병용하는 것이 제한적이다. 이런 환자들에게 추가적인 치료의 필요성을 기반으로, 최근 거세저항성전립선암(castration resistant prostate cancer, CRPC)에서 임상적인 효능을 보인 여러 약제에 대한 연구가 mHSPC 환자에게서 진행되었고, 이 연구들은 ADT와 아비라테론, 엔잘루타마이드 또는 아팔루타마이드(apalutamide)와 같은 약제의 병용에 대한 근거를 제시하고 있다.

아비라테론은 CYP17을 비가역적으로 차단하여 안드로겐 생성을 차단하는 억제제로 혈중 테스토스테론을 거세 수준 이하로 유지할 뿐만 아니라 종양 자체의 남성호르몬 생산도 억제한다[18]. 엔잘루타마이드[19]와 아팔루타마이드[20]는 남성호르몬 수용체를 통한 신호 전달을 차단하는 새로운 비스테로이드성 항안드로겐으로 안드로겐 수용체의 리간드 결합을 경쟁적으로 차단할 뿐만 아니라 안드로겐 수용체의 세포핵 내로의 이동과 DNA의 androgen-response element와의 결합도 억제한다.

LATITUDE 연구는 진단 당시 전이가 있었던 고위험군(아래 3가지 중 적어도 2가지: i. Gleason score 8, ii. 최소 3개의 골전이 병변, iii. 측정 가능한 내장전이 병변) mHSPC 환자 1,199명을 대상으로 ADT와 아비라테론/프레드니손의 병용과 ADT와 위약의 병용을 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 OS와 radiographic PFS (rPFS)였다[21]. 아비라테론군은 위약군에 비하여 OS (median, not reached vs. 34.7개월)와 rPFS (median, 33.0개월 vs. 14.8개월)의 연장을 보였다(OS: HR, 0.62; 95% CI, 0.51-0.76; P<0.001; rPFS: HR, 0.47; 95% CI, 0.39-0.55; P<0.001). Secondary endpoint인 통증 악화까지의 시간, 2차 치료 사용까지의 시간, 항암 치료 시작 시간, PSA 진행 시간, 골 관련 합병증(skeletal-related events) 발생 모두 아비라테론군이 위약군과 비교하여 통계적으로 더 나은 결과를 보였다. 최근 장기간 추적관찰 결과가 보고되었고, 이러한 임상적인 이득은 여전히 유지되었다[22].

STEMPEDE 연구는 1,917명의 HSPC 환자를 대상으로 ADT와 아비라테론/프레드니손의 병용과 ADT 단독을 비교한 1:1 무작위 배정 연구였으며, 이 중 약 50%가 전이성 전립선암이었다[23]. ADT와 아비라테론/프레드니손 병용요법은 ADT 단독에 비하여 유의한 OS 및 failure-free survival (FFS)의 연장을 보였다(OS: HR, 0.63; 95% CI, 0.52-0.76; P<0.001; FFS: HR, 0.29; 95% CI, 0.25-0.34; P<0.001). 특히 OS에 대한 아비라테론/프레드니손의 이득은 원격전이가 없는 경우(HR, 0.75; 95% CI, 0.48-1.18)에 비하여, 원격전이를 동반한 경우(HR, 0.61; 95% CI, 0.49-0.75) 더 확연하였다. STAMPEDE의 사후분석 연구는 전이성 전립선암 환자만을 대상으로 LATITUDE 연구에서

사용된 위험도에 따라서 하위분석을 시행하였다[24]. ADT와 아비라테론/프레드니손의 병용은 ADT 단독군에 비해 고위험군 환자(OS: HR, 0.54; 95% CI, 0.41-0.70)뿐만 아니라 저위험군 환자(OS: HR, 0.66; 95% CI, 0.44-0.98)에서도 OS의 연장을 보였다.

ENZAMET 연구는 mHSPC 환자 1,125명을 대상으로 ADT와 엔잘루타마이드의 병용과 ADT와 비스테로이드성 항안드로겐(비칼루타미드, 플루타미드[flutamide], nil루타미드[nilutamide])의 병용을 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 OS였다[25]. 34개월의 추적관찰 기간 이후에 시행한 분석에서 엔잘루타마이드군은 대조군에 비하여 OS의 연장(3-year OS rates, 80% vs. 72%)을 보였다(OS: HR, 0.67; 95% CI, 0.52-0.86; P=0.002). Secondary endpoint인 PSA progression까지의 시간(HR, 0.39; P<0.001)과 clinical PFS (HR, 0.40; P<0.001)도 엔잘루타마이드 병용군이 대조군에 비해서 유의하게 연장되었다.

ARCHES 연구는 mHSPC 환자 1,150명을 대상으로 ADT와 엔잘루타마이드의 병용과 ADT와 위약의 병용을 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 rPFS였다[26]. 14개월의 추적관찰 기간 이후에 시행한 분석에서 엔잘루타마이드군은 대조군에 비하여 rPFS의 연장(median, not reached vs. 19.0개월)을 보였다(HR, 0.39; 95% CI, 0.30-0.50; P<0.001). PSA progression까지의 시간, 다음 항암 치료 시작까지의 시간 등 대부분의 secondary endpoint에서도 엔잘루타마이드군이 대조군에 비하여 유의하게 나은 결과를 보여주었다. 두 군의 OS (median, not reached vs. not reached)는 차이가 없었고(HR, 0.81; 95% CI, 0.53-1.25; P=0.336), 좀 더 장기간의 추적관찰 결과의 확인이 필요하다.

TITAN 연구는 mHSPC 환자 1,052명을 대상으로 ADT와 아팔루타마이드의 병용과 ADT와 위약의 병용을 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 rPFS와 OS였다[27]. 22.7개월의 추적관찰 기간 이후에 시행한 분석에서 아팔루타마이드군은 대조군에 비하여 rPFS (median, not reached vs. 22.1개월)와 OS (median, not reached vs. not reached)의 연장을 보였다(rPFS: HR, 0.48; 95% CI, 0.39-0.60; P<0.001; OS: HR, 0.67; 95% CI, 0.51-0.89; P=0.005). PSA progression까지의 시간, 다음 항암 치료 시작까지의 시간 등 대부분의 secondary endpoint에서도 아팔루타마이드군이 대조군에 비하여 유의하게 나은 결과를 보여주었다.

ENZAMET, ARCHES, TITAN 연구는 도세탁셀의 병용(concurrent early docetaxel) 혹은 이전 도세탁셀 치료를 받은 (previous early docetaxel) 환자를 일부 포함시켰다.

우선 ENZAMET 연구는 도세탁셀을 함께 투여(75 mg/m², 3주마다, 최대 6주기)하는 것을 허용하였다. 도세탁셀 사용 여부에 따른 하위군 분석 결과를 살펴보면 도세탁셀을 함께 사용하지 않은 환자들에게서는 엔잘루타마이드군이 대조군에 비하여 OS의 연장(HR, 0.53; 95% CI, 0.37-0.75)을 보였지만, 도세탁셀을 함께 사용한 환자들에게서는 통계적으로 유의한 OS의 연장(HR, 0.90; 95% CI, 0.62-1.31)을 보이지 못하였다.

TITAN 연구와 ARCHES 연구는 모두 이전에 도세탁셀 치료를 받은 환자를 일부 포함시켰다. 두 연구 모두 이전에 도세탁셀 치료 여부와 상관없이 시험군은 대조군에 비해 rPFS의 연장을 보였다. TITAN 연구에서는 시험군은 대조군에 비해 이전에 도세탁셀 치료를 받지 않은 환자에서는 OS의 연장(HR, 0.63; 95% CI, 0.47-0.85)을 보였지만, 도세탁셀 치료를 받은 환자에서는 OS의 차이(HR, 1.27; 95% CI, 0.52-3.09)를 보이지 못하였다. ARCHES 연구는 이와 관련된 분석 결과를 보고하지 않았다.

이에 현재까지는 mHSPC에서 아비라테론/엔잘루타마이드/아팔루타마이드를 도세탁셀과 병용하거나, 이미 도세탁셀 치료를 시행 후 추가로 치료하는 것은 아직 근거가 없으며, 향후 연구 결과를 확인해야 한다.

핵심질문 1-4: 치료 결정 시 고려할 사항은 무엇인가?

| 권고안 | LE | GR |
|--|----|----|
| 질병 진행으로 인한 증상 및 합병증을 예방하기 위하여 즉각적인 남성호르몬박탈요법을 시행해야 한다. | 1b | SR |
| 증상이 없는 경우 치료로 인한 합병증이 더 클 것으로 예상될 때에는 매우 신중하게 추적관찰을 해 볼 수도 있다. | 2b | WR |
| 도세탁셀, 아비라테론, 엔잘루타마이드, 아팔루타마이드에 적합한 환자는 병용치료를 해야 하며, 치료의 선택은 환자 개개인의 상태에 따른 임상 전문가의 판단이 중요하다. | 1b | SR |

논의

전이성 호르몬감수성 환자의 치료 시작 결정

ADT는 증상이 있는 환자에게는 즉시 시행되어야 한다. 무증상 또는 증상이 미미한 진행성 전립선암에서 ADT의 시작 시기에 따른 생존율을 분석한 연구 결과는 일관적이지 못하며, 일부에서는 상반된 결과를 보여주기도 한다[28-30]. 이는 연구에 참여한 대상군과 치료 약제, 지연 치료군에서 ADT 치료 개시 기준이 연구에 따라 다르기 때문이다. 하지만 치료를 시작하지 않을 경우 증상의 발생까지의 기간이 길지 않고, 전이성 전립선암의 일반적인 예후는 나쁜 점을 고려할 때 무증상, 혹은 미미한 증상이라 하더라도 즉각적인 ADT를 고려해야 한다. 다만, 치료 부작용 및 대상 환자의 동반 질환, 기대 여명을 종합적으로 고려하여 결정해 볼 수 있다.

ADT와 병용 치료로 도세탁셀과 ARTA 의 비교

| | 도세탁셀 | 아비라테론 | 엔잘루타마이드 | 아팔루타마이드 |
|----------------|--------------------------------------|------------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 기간 | 6주기(18주) | 질병 진행 혹은 견딜 수 없는 부작용 발생까지 | 질병 진행 혹은 견딜 수 없는 부작용 발생까지 | 질병 진행 혹은 견딜 수 없는 부작용 발생까지 |
| 용법 | 3주마다 정맥주사 | 매일 경구 | 매일 경구 | 매일 경구 |
| 주요 부작용 | 탈모, 골수억제, 신경독성, 미각이상, 손발톱 변화, 과민반응 등 | 고혈압, 저칼륨혈증, 체액저류, 고혈당, 간독성 등 | 간질, 피로, 고혈압 등 | 피부발진, 소양감, 갑상선기능 이상 등 |
| 스테로이드 병용 필요 여부 | X | O | X | X |

약제의 부작용은 절대적인 것이 아니며, 환자의 개개인마다 차이가 날 수 있다.

mHSPC에서 진행된 약제 별 주요 3상 임상 시험 결과

| | ENZAMET (N=1,125)[25] | TITAN (N=1,052)[27] | LATITUDE (N=1,199)[21] | CHAARTED (N=790)[9] |
|-------------------------------|------------------------------------|--|--|---|
| Agent | Enzalutamide | Apalutamide | Abiraterone | Docetaxel |
| Control | Nonsteroidal AA | Placebo | Placebo | Placebo |
| Primary endpoint: HR [CI] | OS: 0.67 (0.52-0.86) | OS: 0.67 (0.51-0.89) rPFS: 0.48 (0.39-0.60) | OS: 0.62 (0.51-0.76) rPFS: 0.47 (0.39-0.55) | OS: 0.72 (0.59-0.89) |
| Duration | Median OS, NR vs. NR mo | Median OS, NR vs. NR mo Median rPFS: NR vs. 22.1 mo | Median OS, NR vs. 34.7 mo Median rPFS: 33.0 vs. 14.8 mo | Median OS, 57.6 vs. 47.2 mo |
| Prior ADT | Up to 3 mo | Up to 6 mo | Up to 3 mo | Up to 4 mo |
| Prior/concurrent docetaxel | Concurrent docetaxel (45%) | Prior docetaxel (10%) | Exclusion | Exclusion |
| De novo M1 | 60% | 80% | 100% | 73% |
| Visceral metastases | 12% | 12% | 5% | 15% |
| Interested AE | CNS (seizure/ cognitive), falls | Rash, seizure, hypothyroidism | Liver enzyme, electrolyte, HBP | Neutropenia, peripheral neuropathy, hair loss |
| Corticosteroid | No | No | Yes | No |
| Population | All comers | All comers | 100% high risk [*] | 65% high volumes [#] |

^{*}High risk: At least 2 of 3 high risk criteria (Gleason score of ≥ 8 , Presence of ≥ 3 lesions on bone scan, Presence of measurable visceral lesion)

[#]High volumes: Visceral metastases (extranodal) AND/OR bone metastases (At least 4 or more bone lesions, one of which must be outside of the vertebral column or pelvis)

AA, anti-androgen; ADT, androgen deprivation therapy; AE, adverse event; CI, confidence interval; CNS, central nervous system; HBP, high blood pressure; HR, hazard ratio; mo, months; NR; not reached; OS, overall survival; PFS, progression free survival.

2.

전이성 거세저항성전립선암의 치료

핵심질문 2-1: 거세저항성전립선암의 진단 시 고려해야 할 사항은 무엇인가?

| 권고안 | LE | GR |
|---|----|----|
| <p>거세저항성전립선암으로 판단하기 위해서는 ADT 유지 중 테스토스테론 혈중 수치가 거세 수준(50 ng/dL 혹은 1.7 nmol/L) 미만이면서 다음 중 한 가지를 만족해야 한다.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 혈중 전립선 특이항원 수치(serum PSA level)가 2 ng/mL 이상이면서 최소 1주 이상 간격으로 3회 측정된 PSA 값이 2회 이상 상승. 2. 영상학적 검사에서 RECIST 정의의 질병 진행에 합당하거나, 골스캔에서 2개 이상의 새로운 병변이 출현. | 5 | SR |

논의

내/외과적 거세 치료로 혈중 테스토스테론 수치가 거세 수준으로 유지됨에도 불구하고 병이 진행되는 경우를 거세저항성전립선암(castration resistant prostate cancer, CRPC)으로 정의한다. PSA가 증가하거나 임상증상 악화 소견을 보이는 경우 거세저항성 출현 가능성을 의심하여 혈청 테스토스테론 검사를 시행하고, 거세 수준임을 확인해야 한다. 최근 분석 방법의 개선에 따라 더 낮은 수준의 테스토스테론 혈중 농도(<20 ng/dL 혹은 <0.7 nmol/L)를 거세저항성 기준으로 제시한 연구도 있으나[31], 테스토스테론의 거세 수준 혈중 농도는 일반적으로 50 ng/dL 혹은 1.7 nmol/L 미만으로 정의한다.

CRPC의 진단 기준은 진료지침마다 약간씩 차이가 있으나, PSA가 2 ng/mL 이상이면서 1주 이상 간격으로 혈중 PSA 수치를 검사하여 지속적으로 상승하는 경향을 확인하는 것이 골자이며[2, 3, 32], 추가적으로 EAU 진료지침에서는 ADT 치료 중 최저농도(nadir)보다 50% 이상 증가하는 것을 기준으로 언급하였다. 만약, 골 병변이 병의 진행을 시사하는 유일한 지표라면 골스캔에서 적어도 2개 부위 이상의 새로운 병변이 출현해야 하며, 모호한 결과는 다른 영상 방법을 적용하여 확인한다[33, 34].

비교적 장기간 항안드로겐 제제를 사용하였고 이에 반응을 보였던 환자에서 거세저항성 상태로 진행이 의심되면 항안드로겐 제제의 중단을 고려해 볼 수 있다. 항안드로겐 치료 중단 후 PSA 감소 혹은 임상적 호전이 약 10-30%에서 나타나며, 이를 antiandrogen withdrawal syndrome이라 일컫는다. 즉각적인 치료 변경이 필요하지 않다고 판단되는 경우에는 체내 축적 및 반감기를 고려하여 항안드로겐 제제 중단 후 최소 6주의 관찰 기간을 갖는 것을 고려해 볼 수 있다[35]. 하지만 병의 진행이 저명하거나 빠른 진행이 의심되는 경우에는 이러한 접근은 적절치 않으며, 후속 치료로 변경해야 한다.

핵심질문 2-2: 안드로겐 수용체 표적치료제(androgen receptor targeted agent, ARTA)의 임상적인 의의는 무엇인가?

| 권고안 | LE | GR |
|--|----|----|
| 아비라테론/프레드니손과 엔잘루타마이드는 도세탁셀 치료 이후 진행된 환자뿐만 아니라 이전에 항암화학요법을 받지 않은 전이성 거세저항성전립선암 환자에서도 중요한 치료 옵션이다. | 1b | SR |

논의

COU-AA-302 연구는 이전에 항암화학요법을 시행받지 않았고, 무증상이거나 경미한 증상을 보이는 전이성 거세저항성전립선암(metastatic castration resistant prostate cancer, mCRPC) 환자 1,088명을 대상으로 아비라테론/프레드니손과 위약/프레드니손을 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 rPFS와 OS였다[36]. 본 연구는 내장전이기가 있는 환자는 포함시키지 않았으며, 무증상 혹은 경미한 증상이란 ECOG PS 0, 1이고 Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF)에 따라 0-3점의 환자로 정의하였다. 22개월의 추적관찰 기간 이후에 시행한 분석에서 아비라테론군은 대조군에 비하여 rPFS (median, 16.5개월 vs. 8.2개월)와 OS (median, not reached vs. 27.2개월)의 연장을 보였다(rPFS: HR, 0.53; 95% CI, 0.45-0.62; P<0.001; OS: HR, 0.75; 95% CI, 0.61-0.93; P=0.01). 대부분의 secondary endpoint에서도 아비라테론군이 대조군에 비하여 유의하게 우월한 결과를 보여주었다. 이 연구의 환자보고결과지표(patient reported outcome)를 분석한 한 연구는[37] 아비라테론군이 대조군에 비하여 통증 악화와 삶의 질 악화까지의 시간이 연장되었음을 보고하였다.

PREVAIL 연구는 이전에 항암화학요법을 시행받지 않았고, 무증상이거나 경미한 증상을 보이는 mCRPC 환자 1,717명을 대상으로 엔잘루타마이드와 위약을 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 rPFS와 OS였다[38]. 본 연구는 내장전이기가 있는 환자를 포함시켰으며, 무증상 혹은 경미한 증상의 정의는 COU-AA-302 연구와 동일하였다(ECOG PS 0, 1, BPI-SF score 0-3). 엔잘루타마이드군은 대조군에 비하여 rPFS (median, not reached vs. 3.9개월)와 OS (median, 32.4개월 vs. 30.2개월)의 연장을 보였다(rPFS: HR, 0.19; 95% CI, 0.15-0.23; P<0.001; OS: HR, 0.71; 95% CI, 0.60-0.84; P<0.001). 대부분의 secondary endpoint에서도 엔잘루타마이드군이 대조군에 비하여 유의하게 우월한 결과를 보여주었다.

이전에 항암화학요법을 시행 받은 mCRPC 환자에서도 아비라테론/프레드니손과 엔잘루타마이드의 임상적 효과를 보기 위한 연구들이 진행되었다.

COU-AA-301 연구는 이전에 도세탁셀 치료를 받은 mCRPC 환자 1,195명을 대상으로 아비라테론/프레드니손과 위약/프레드니손을 비교한 2:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 OS였다[39]. 아비라테론군은 대조군에 비하여 OS (median, 15.8개월 vs. 11.2개월)의 연장을 보였다(HR, 0.74; 95% CI, 0.64-0.86; P<0.001). rPFS를 포함한 대부분의 secondary endpoint도 아비라테론군이 대조군에 비하여 유의하게 우월한 결과를 보여주었다. 이러한 아비라테론의 임상적인 이득은 최근 보고된 최종 분석 결과에서도 여전히 유지되었다[40].

AFFIRM 연구는 이전에 도세탁셀 치료를 받은 mCRPC 환자 1,199명을 대상으로 엔잘루타마이드와 위약을 비교한 2:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 OS였다[41]. 엔잘루타마이드군은 대조군에 비하여 OS (median, 18.4개월 vs. 13.6개월)의 연장을 보였다(HR, 0.63; 95% CI, 0.53-0.75; P<0.001). rPFS를 포함한 대부분의 secondary endpoint도 엔잘루타마이드군이 대조군에 비하여 유의하게 우월한 결과를 보여주었다.

안전성 측면에서 아비라테론의 경우 약의 기전상 미네랄코르티코이드가 증가됨에 따라서 위약군에 비해 높은 부종과 체액 저류를 유발하였다(31% vs. 22%). 이에 아비라테론 투여 시 프레드니손(prednisone)과 같은 글루코코르티코이드(glucocorticoid)를 함께 사용하는 것이 표준 투여 방법이다. 엔잘루타마이드의 경우 위약군에 비해서 높은 빈도의 피로감(34% vs. 29%), 설사(21% vs. 18%), 홍조(20% vs. 10%), 관절통(14% vs. 10%) 및 두통(12% vs. 6%)을 유발하였다. 특히, 엔잘루타마이드의 경우 0.6% (800명 중 5명)에서 경련이 발생하였으므로 경련의 고위험군이나 항전간제를 복용하는 경우 주의가 필요하다. 또한, 고령의 환자에서 낙상의 위험도가 증가함이 보고되었다[42].

이러한 결과를 통하여 mCRPC 환자에서 아비라테론/프레드니손과 엔잘루타마이드는 1차 치료 혹은 도세탁셀 치료 이후 2차 치료로서 고려되어야 한다. 약제의 선택을 어떻게 할 것인지에 대해서는 아직까지 명확한 근거는 없다. 하지만 두 약제는 기전적인 차이로 인해 부작용이 다른 점을 고려하여, 환자의 기저 질환 및 임상적 상황에 따라 전문가가 적절히 선택해야 한다.

핵심질문 2-3: 세포독성항암제의 임상적인 의의는 무엇인가?

| 권고안 | LE | GR |
|---|----|----|
| 도세탁셀/프레드니손요법은 전이성 거세저항성전립선암 환자의 1차 세포독성항암 치료의 표준요법이다. | 1b | SR |
| 카바지탁셀/프레드니손요법은 이전에 도세탁셀을 포함한 항암 치료를 받은 적이 있는 전이성 거세저항성전립선암 환자에서 표준요법의 하나이다. | 1b | SR |

논의

TAX 327 연구는 mCRPC 환자 1,006명을 대상으로 3주 간격 도세탁셀/프레드니손 요법, 1주 간격 도세탁셀/프레드니손, 미토잔트론(mitoxantrone)/프레드니손 요법으로 이루어진 세 군의 1:1:1 무작위 배정 연구로 primary endpoint는 OS였다[43]. 20.8개월의 추적관찰 기간 이후에 시행한 분석에서 3주 간격 도세탁셀/프레드니손 요법이 미토잔트론/프레드니손 요법에 비해 의미있는 OS의 연장을 보였다(median, 18.9개월 vs. 16.5개월; HR, 0.76; 95% CI, 0.62-0.94; P=0.009). 1주 간격 도세탁셀/프레드니손 요법의 경우 미토잔트론/프레드니손 요법에 비해 생존을 증가시키는 경향을 보였지만 통계적 차이는 없었고, 3주 요법에 비해서는 열등하였다. 안전성의 측면에서 3주 간격 도세탁셀/프레드니손 요법군에서 탈모(62%), 피로(53%), 설사(32%), 3등급 이상의 호중구감소증(32%) 등이 보고되었다. 이후 2008년에 발표된 추적관찰 분석 결과도 이전 결과와 유사한 치료 효과를 보였다[44].

TAX 327 연구는 75 mg/m² 3주 간격 도세탁셀의 효용성을 보여주었으나, 상기에서 언급한 대로 비교적 높은 빈도의 독성에 대한 우려가 있다. PROSTY 연구는 mCRPC 환자 361명을 대상으로 2주 요법 도세탁셀(50 mg/m²)과 3주 요법 도세탁셀(75 mg/m²)을 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 치료 실패까지의 기간(time to treatment failure)이었다[45].

연구 결과 2주 간격 요법이 통계적으로 의미 있게 치료 실패까지의 기간을 증가시켰다(median time to treatment failure, 5.6개월 vs. 4.9개월; P=0.014). 전체 생존기간 측면에서도 2주 요법이 3주 요법에 비해 더 증가함을 보였다(median OS, 19.5개월 vs. 17.0개월; P=0.021). 또한, 호중구감소증 등 3등급 이상의 독성 발생률도 2주 요법에서 유의하게 낮았다. 이 연구 결과 도세탁셀/프레드니손 2주 요법은 부작용 등의 측면에서 3주 요법이 적합하지 않은 환자들에게 유효한 대안이 될 수 있음을 보여주었다.

이후 대규모 3상 시험인 COU-AA-302 연구[36] 및 PREVAIL 연구[38]에서 각각 mCRPC에서 1차 치료로서 도세탁셀을 사용하기 전에 먼저 ADT와 함께 아비라테론 또는 엔잘루타마이드를 병용하여 위약 대비 질병 진행 및 생존율 증가를 입증한 바 있다. 그러나 이들 연구는 증상이 없거나 있더라도 경미한 환자를 대상으로 했고, COU-AA-302 연구에서는 간, 폐, 부신, 복막 및 뇌 전이 등 내장 기관 전이(visceral metastasis)가 동반된 환자는 배제하였기 때문에 mCRPC 환자에서 적극적인 질병조절이 필요한 환자이거나 내장 기관 전이가 동반된 경우에는 여전히 1차 치료로서 도세탁셀을 이용한 항암 치료가 큰 의의를 지닌다고 하겠다.

카바지탁셀은 이전에 도세탁셀 항암 치료를 시행한 mCRPC 환자에서 시도할 수 있는 중요한 치료 옵션이다.

TROPIC 연구는 도세탁셀/프레드니손 병용 치료 도중 또는 치료 후 진행한 mCRPC 환자 755명을 대상으로 카바지탁셀/프레드니손 요법과 미토잔트론/프레드니손 요법을 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 OS였다[46]. 12.8개월의 추적관찰 기간 이후에 진행한 분석에서 카바지탁셀군은 OS (median, 15.1개월 vs. 12.7개월; HR, 0.70; P<0.0001) 및 PFS (median, 2.8개월 vs. 1.4개월; HR, 0.74; P<0.0001), PSA 반응률(39.2% vs. 17.8%; P=0.0002) 등에서 미토잔트론군에 비해 우수하였다. 여러 하위군 분석에서도 카바지탁셀의 우월성이 일관되게 유지되었다. 다만, 안전성 측면에서는 3등급 이상의 심각한 부작용이 발현한 비율이 카바지탁셀군에서 57.4%, 미토잔트론군에서 39.4%으로 나타나 카바지탁셀/프레드니손 요법이 질병에 대한 효과가 높은 만큼 부작용 역시 상당하였음을 보고하였다. 가장 흔히 발생한 3등급 이상의 부작용은 주로 혈액학적 독성으로 호중구감소증(82% vs. 58%), 빈혈(11% vs. 5%), 혈소판감소증(4% vs. 2%), 열성 호중구감소증(8% vs. 1%) 등이었고, 그 외 비혈액학적 독성으로는 설사(6% vs. <1%)가 가장 흔했다. 이러한 부작용으로 인해 치료를 중단하는 환자의 비율은 카바지탁셀군에서 18%였다. 이러한 심각한 부작용 발생의 고위험군인 환자(65세 이상, 활동 능력이 불량한 환자, 이전에 열성 호중구감소증을 경험한 자, 이전 방사선 치료를 광범위하게 받은 자, 영양 상태가 좋지 않은 자, 기타 심각한 질환을 동반한 자)에서는 예방적인 G-CSF 사용을 필수적으로 고려해야 하며, 이러한 치료는 충분한 경험을 가진 전문가에 의해 시행되어야 한다.

상당한 수준의 부작용 우려 때문에 카바지탁셀의 표준 용량인 25 mg/m² (C25)를 이보다 낮은 20 mg/m² (C20)와 비교한 비열등성 임상시험인 PROSELICA 연구가 보고되었는데[47], primary endpoint인 OS (C25: 14.5개월 vs. C20: 13.4개월; HR, 1.024)에서 저용량 투여군인 20 mg/m²가 기존 표준 용량 치료군에 비해 열등하지 않음을 보여주었고, 두 용량군에서 삶의 질 역시 유의한 차이가 없었다. 3등급 이상의 치료 관련 부작용도 20 mg/m² 투여군에서 더 낮았다(C25: 54.5% vs. C20: 39.7%). 다만, PSA 반응률(C25: 42.9% vs. C20: 29.5%; P<0.001) 및 PSA 진행 시기까지의 기간(time to PSA progression, C25: 6.8개월 vs. C20: 5.7개월; HR, 1.195; 95% CI, 1.025-1.393)의 경우 25 mg/m² 투여군에서 다소 더 우월한 경향을 보였다. 결론적으로 카바지탁셀 20 mg/m² 투여는 25 mg/m² 투여에 비해 효과는 열등하지 않으면서도 중증 부작용의 빈도는 더 낮추고, 삶의 질 측면에서도 서로 다르지 않아 부작용의 위험이 높은 환자에서는 20 mg/m² 역시 하나의 대안이 될 수 있다고 하겠다.

카바지탁셀과 도세탁셀 중 어떤 세포독성항암제를 우선 쓰는 것이 좋은지에 대한 답을 얻기 위해 시행된 FIRSTANA 연구는 이전에 항암 치료를 받지 않은 mCRPC 환자 1,168명을 대상으로 카바지탁셀 20 mg/m² (C20) 및 25 mg/m² (C25)과 도세탁셀(D75)을 비교한 1:1:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 OS였다.

카바지탁셀군은 도세탁셀군에 비하여 OS (median, 24.5개월[C20] vs. 25.2개월[C25] vs. 24.3개월[D75])의 차이를 보이지 못하였다. 또한 PFS 역시 도세탁셀에 비하여 유의한 연장을 보이지 못하였고, 독성의 측면에서도 종류의 차이는 있으나 의미있는 임상적 이득은 없었다. 이에 도세탁셀 이전에 카바지탁셀을 사용하는 것은 아직 근거가 미약하다[48].

최근 치료 옵션이 다양해지면서 적절한 치료 순서(treatment sequence)에 대한 연구가 많이 진행되고 있다. 그 중 CARD 연구는 이전에 도세탁셀 및 아비라테론/프레드니손 혹은 엔잘루타마이드 치료를 받은 mCRPC 환자 255명을 대상으로 카바지탁셀과 이전에 사용하지 않은 ARTA (아비라테론을 사용한 경우 엔잘루타마이드, 엔잘루타마이드를 사용한 경우 아비라테론)를 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구이며, primary endpoint는 imaging based PFS (iPFS)였다[49]. 이 연구는 아비라테론 혹은 엔잘루타마이드 치료에 12개월 이내에 진행한, 즉 아비라테론 혹은 엔잘루타마이드에 비교적 빠른 질병 진행을 보인 환자를 대상으로 하였다. 카바지탁셀군은 대조군에 비하여 iPFS (median, 8.0개월 vs. 3.7개월) 및 OS (median, 13.6개월 vs. 11.0개월)의 연장을 보였다(iPFS: HR, 0.54; 95% CI, 0.40-0.73; P<0.001; OS: HR, 0.64; 95% CI, 0.46-0.89; P=0.008). 3등급 이상의 부작용이 발현한

비율은 카바지탁셀/프레드니손 요법에서 56.3%, 대조군이 52.4%으로 보고되었다. 이 연구는 카바지탁셀로 인한 호중구감소증에 대한 우려로 카바지탁셀의 주기마다 예방적 G-CSF를 사용하였는데, 열성 호중구감소증(febrile neutropenia)은 3.2% 보고되었다. 이에 ARTA 치료에 비교적 빠른 질병 진행을 보인 환자에게서는 추가적인 다른 (alternative) ARTA 치료보다 카바지탁셀의 사용을 고려해야 한다. 또한 적절한 예방적 G-CSF를 사용이 필수적이다.

핵심질문 2-4: 골전이를 동반한 환자에서 라듐-223 치료의 임상적인 의의는 무엇인가?

| 권고안 | LE | GR |
|---|----|----|
| 라듐-223은 내장 장기 전이를 동반하지 않고 증상이 있는 골전이를 동반한 전이성 거세저항성 전립선암 환자에게 고려해 볼 수 있다. | 1b | WR |

논의

라듐-223은 알파선을 방출하여 골전이 병변에 특이적으로 작용한다.

ALSYMPCA 연구[50]는 내장전이를 동반하지 않고, 증상이 있는 골전이를 동반하고, 도세탁셀에 적합하지 않거나, 이전에 도세탁셀 치료를 받았던 mCRPC 환자 921명을 대상으로 라듐-223과 위약을 비교한 2:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 OS였다. 라듐-223 혹은 위약은 50 kBq/kg, 4주 간격으로 최대 6주기까지 정맥 투여되었다. 본 연구에서 라듐-223은 위약에 대비하여 OS를 유의하게 연장시켰으며(median, 14.9개월 vs. 11.3개월; HR, 0.70; 95% CI, 0.58-0.83; P<0.001), 골 관련 합병증이 처음 나타나는 시간을 유의하게 지연시켜 주었다(median, 15.6개월 vs. 9.8개월; HR, 0.66; 95% CI, 0.52-0.83; P<0.001). 라듐-223은 모든 하위 집단에서 동일하게 생존기간에 우월한 효과를 보여주었으며, 특히 이전의 도세탁셀 치료 여부와 상관없이 일관된 결과를 보여주었다. 독성 측면에서는 혈액학적 독성 및 설사가 위약에 비해 라듐-223군에서 약간 더 많이 보고되었으나, 통계적으로 유의하진 않았고, 삶의 질 역시 유의하게 개선되었다.

최근 보고된 ERA 223 연구[51]는 무증상 혹은 매우 경미한 증상의 골전이를 동반한 mCRPC 환자 806명을 대상으로 아비라테론/프레드니손과 라듐-223 혹은 위약 병용을 비교한 1:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 symptomatic skeletal event-free survival이었다. 21개월의 추적관찰 후 시행한 분석에서 라듐-223군은 위약군에 비해 symptomatic skeletal event-free survival을 연장시키지 못하였고(median, 22.3개월 vs. 26.0개월; HR, 1.122; 95% CI, 0.917-1.374; P=0.263), 오히려 골절의 빈도가 위약에 비해 라듐-223군에서 더 많이 보고되었다(29% vs. 11%). 라듐-223군에서 발생한 골절의 가장 흔한 유형은 골다공증으로 인한 골절(49% in radium-223, 17% in placebo)이었다. 이는 라듐-223이 ARTA와 같은 골다공증 위험도를 높일 수 있는 치료와 병합할 때 골다공증으로 인한 골절의 위험도를 더욱 더 높일 가능성이 있음을 시사한다.

ERA 223 연구는 ALSYMPCA 연구와 비교하여 아비라테론에 시험약을 병용했다는 점뿐만 아니라 무증상이거나 경미한 증상의 환자를 대상으로 하였고, 골전이의 정도가 적었으며, 기타 임상적 징후가 더 양호한 환자를 대상으로 하였고, 도세탁셀과 같은 다른 치료에 더 적합할 수 있는 환자가 많이 포함되었다는 것이 차이점이라 할 수 있겠다.

이러한 점을 고려한다면 라듐-223은 이전에 다른 치료를 많이 받았고, 더 이상 치료의 옵션이 많지 않은 상황에서 증상이 심한 골전이를 동반한 mCRPC에서 단독 치료로 추천될 수 있다. 하지만 아비라테론과의 병용은 ERA 223 연구에서 추가적인 효과 입증에 실패하였고, 엔잘루타마이드와 같은 다른 ARTA 등과의 병용은 현재 연구 진행 중으로 임상 시험이 아닌 진료 현장에서 다른 치료와의 병용요법은 적절하지 않을 것으로 생각되며, 골수 기능 억제의 우려로 인해 도세탁셀과 같은 세포독성항암제 등과의 병용 역시 근거가 미약하다.

핵심질문 2-5: 전립선암 치료에 있어서 정밀의료(precision medicine)의 역할은 무엇인가?

| 권고안 | LE | GR |
|---|----|----|
| 정밀의학이 임상에 적용되기 위해서는 정확한 진단법 및 특정 유전자에 대한 효과적인 치료의 입증 필요하며, 거세저항성전립선암에서 BRCA 등의 DNA damage repair (DDR) 유전자 등의 유전자 표적에 대한 연구가 진행되고 있고, 그 외 많은 다른 연구가 진행 중이다. | 2b | WR |

논의

최근 여러 암종에서 유전체 분석을 기반으로 한 precision medicine의 가능성이 제시되고 있으며, 실제 치료 영역에서도 이용되고 있다. 전립선암은 그 발생에 있어 안드로겐 신호 전달 체계(androgen receptor signaling axis)가 중요한 것으로 알려져 있지만, 최근 여러 연구를 통하여 유전체 분석을 통한 전립선암의 발생과 진행에 대한 이해가 높아지고 있다[52]. 하지만 아직까지 실제적인 치료로는 이어지지는 못하고 있으며, 이에 향후 보고될 연구들의 결과가 중요하다고 할 수 있다.

최근 전립선암에서 DNA damage repair (DDR) 유전자에 관한 연구가 가장 활발하다 할 수 있다. 국소 전립선암 환자에서 DDR 유전자 변이는 약 10% 정도로 보고되고 있고, 이 중 BRCA1 변이는 약 1%, BRCA2 변이는 3% 정도로 보고되었다[53]. BRCA1/2 변이는 좀 더 공격적인 아형(phenotype)과 관련이 있으며, 더 나쁜 예후와 관련이 있음이 제시되었다[54]. 국소 전립선암에 비하여 mCRPC에서는 DDR 유전자의 변이가 약 20-25% 정도로 더 흔히 보고되며 그 중 BRCA2의 변이는 약 10%까지 보고되어 전이성 전립선암에서 치료에 이용할 수 있는 표적으로서 연구가 되고 있다[55].

TOPARP-A 연구는 표준 치료에 반응하지 않는 mCRPC 환자 50명을 대상으로 올라파립(olaparib)의 효과를 보고자 한 2상 연구이다[56]. 이 연구에서 BRCA 유전자를 포함한 DDR 유전자 이상이 있는 환자의 88%에서 올라파립에 반응을 보였다. 환자의 숫자가 많지 않아 해석에 주의를 해야겠으나, DDR 유전자 이상이 없는 환자에 비해 이상이 있는 환자의 PFS와 OS가 의미 있게 연장되었다.

최근 보고된 TOPARP-B 연구는 적어도 1개 이상의 치료를 받은 mCRPC 환자 711명을 대상으로 DDR 유전자 이상에 대한 스크리닝을 시행하여 DDR 유전자 이상이 있는 환자에서 올라파립의 효과를 보고자 한 2상 연구이다[57]. TOPARP-A에서는 올라파립 400 mg (1일 2회 복용, bid) 용량으로 진행되었으나 본 연구는 용량에 따른(300 mg vs. 400 mg, bid) 올라파립의 효과를 함께 보고자 한 연구이다. Primary endpoint는 composite response rate 이었다(다음 중 어느 한 개라도 만족함): 1) radiological objective response by RECIST1.1; 2) a decrease in PSA of 50% or more from baseline; 3) conversion of circulating tumor cell count (from ≥ 5 cells per 7.5 mL blood at baseline to < 5 cells per 7.5 mL blood). 711명의 환자 중 161명에서 DDR 유전자 이상이 확인되었다. Composite response rate는 400 mg군에서 54.3%, 300 mg군에서 39.1%로 보고되었다. DDR 유전자 이상에 따른 composite response rate는 BRCA1/2 83.3%, ATM 36.8%, CDK12 25.0%, PALB2 57.1%로 보고되었다.

PROfound 연구[58]는 homologous recombination repair (HRR) 유전자 이상을 동반하면서 이전에 아비라테론이나 엔잘루타마이드 치료 후 진행한 mCRPC 환자를 대상으로 올라파립과 이전에 사용하지 않은 엔잘루타마이드 또는

아비라테론(physician's choice)을 비교한 2:1 무작위 배정 3상 연구이며, primary endpoint는 BRCA1/2, ATM 이상을 동반한 환자에서의 rPFS이다. BRCA1/2, ATM 이상을 동반한 환자들에서 올라파립군은 대조군에 비하여 rPFS의 연장(median, 7.39개월 vs. 3.55개월)을 보였고(HR, 0.34; 95% CI, 0.25-0.47; P<0.001), 객관적인 반응률은 약 33% 대 2.3%로 대조군에 비하여 나은 반응률을 보였다.

이러한 결과들을 고려할 때 향후 BRCA1/2 등을 비롯한 DDR 유전자 이상이 있는 CRPC에서 새로운 치료의 옵션으로 자리 잡을 가능성이 있을 것으로 생각되며, 향후 후속 연구들의 결과의 확인이 필요하다.

또한 최근 많은 발전을 보인 면역관문억제제에 관한 많은 연구가 진행 중이다.

이필리무맙(ipilimumab)은 아직 chemotherapy를 받지 않은 무증상이거나 경미한 증상의 mCRPC 환자에서 위약에 비교하여 OS의 연장은 보이지 못하였으나, PFS의 연장(median, 5.6개월 vs. 3.8개월; HR, 0.67; 95% CI, 0.55-0.81)을 보여 CRPC에서도 면역관문억제제의 역할이 있을 수 있음을 제시하였다[59].

현미부수체 불안전성(MSI-high) 환자를 대상으로 시행된 펌브롤리주맙(pembrolizumab)의 5가지 임상 연구 중 CRPC 환자는 2명이 포함되어 있으며, 이 중 한 명은 부분반응(partial response), 다른 한 명은 9개월 이상 안정상태(stable disease)를 보이고 있다고 보고되었다[60]. 또한 이전의 한 연구는 mismatch repair deficiency 여부를 확인하지 않은 전립선암 환자에서도 PD-L1이 1% 이상인 경우 약 17.4%에서 부분반응의 효과를 보고하였다[61]. 이전 치료에 불응한 mCRPC 환자 258명 대상의 펌브롤리주맙에 관한 2상 연구인 Keynote-199 연구는 PD-L1 CPS <1의 코호트에서 5%, PD-L1 CPS <1의 코호트에서는 3%의 객관적 반응률을 보고하였다[62].

현재 면역관문억제제와 관련하여 많은 연구가 진행되고 있으나, 아직까지 전립선암에서는 그 역할이 명확하지 않아 향후 추가적인 연구의 결과 확인이 필요하며, 최근 여러 다른 약제와의 병용요법 역시 시도되고 있어 그 결과를 확인해야겠다.

실용적 팁

- 국내에서는 mismatch repair deficiency가 있는 경우 급여가 되지 않으나 펌브롤리주맙의 사용이 사전 신청 요법으로서 허가되어 있다.
- 가족력의 자세한 문진 및 MSI 상태(또는 MMR deficiency), BRCA1/2를 포함한 DDR 유전자 이상 여부의 검사를 고려해 볼 수 있다.

핵심질문 2-6: 비전이성 거세저항성전립선암 치료의 적절한 접근은 무엇인가?

| 권고안 | LE | GR |
|---|----|----|
| 비전이성 거세저항성전립선암으로 진행된 환자에서도 남성호르몬박탈요법은 유지되어야 하며, 전립선특이항원 배가시간(PSADT)이 10개월 이하인 환자에서는 ARTA (엔잘루타마이드, 아팔루타마이드, 다롤루타마이드)를 고려할 수 있고, 전립선특이항원 배가시간이 10개월을 초과하는 환자에서는 주의 깊은 경과 관찰을 고려할 수 있다. | 1b | WR |

논의

영상 검사에서 원격전이의 증거가 없는 거세저항성전립선암을 비전이성 거세저항성전립선암(MOCRPC)이라고 하며[63], MOCRPC는 전립선특이항원 배가시간(PSA doubling time, PSADT)이 짧을수록 질병 진행의 위험도가 증가함이 여러 연구에서 보고되었고[64, 65], 이에 따라 치료의 방침을 결정하여 볼 수 있다.

PSADT가 10개월 이하인 고위험군인 환자의 경우 ARTA 제제의 사용을 고려해 볼 수 있다. 2018년 이후 PSADT ≤10개월인 MOCRPC 환자를 대상으로 아팔루타마이드, 엔잘루타마이드, 다롤루타마이드(darolutamide)에 대한 3상 연구들이 시행되었다.

SPARTAN 연구는 PSADT가 10개월 이하인 MOCRPC 환자 1,207명을 대상으로 아팔루타마이드와 위약을 비교한 2:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 무전이생존기간(metastasis-free survival, MFS)이었다[66]. 아팔루타마이드는 위약과 비교하여 유의한 MFS의 향상(median, 40.5개월 vs. 16.2개월)을 보였다 (HR, 0.28; 95% CI, 0.23-0.35; P<0.001). 흔한 주요 부작용으로는 발진(25% vs. 5.5%), 골절(11% vs. 6.5%), 갑상선기능저하(8% vs. 2%)가 보고되었다.

PROSPER 연구는 PSADT가 10개월 이하인 MOCRPC 환자 1,401명을 대상으로 엔잘루타마이드와 위약을 비교한 2:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 MFS였다[67]. 엔잘루타마이드는 위약과 비교하여 유의한 MFS의 향상(median, 36.6개월 vs. 14.7개월)을 보였다(HR, 0.29; 95% CI, 0.24-0.35; P<0.001). 또한 PSA 진행까지 시간에서 중앙값 37.2개월 대 3.9개월을 보고하여 PSA 진행에 대한 상대위험에서 93%의 감소를 보였다(HR, 0.07; P<0.001). 흔한 주요 부작용은 낙상 및 비 병적골절(17% vs. 8%), 고혈압(12% vs. 5%), 주요 심혈관 사건(5% vs. 3%), 인지장애(5% vs. 2%)였다.

ARAMIS 연구는 PSADT가 10개월 이하인 MOCRPC 환자 1,509명을 대상으로 다롤루타마이드와 위약을 비교한 2:1 무작위 배정 3상 연구로 primary endpoint는 MFS였다[68]. 다롤루타마이드는 위약에 비해 MFS의 유의한 향상(median, 40.4개월 vs. 18.4개월)을 보였고(HR, 0.41; 95% CI, 0.34-0.50; P<0.001), 전체생존기간에서도 29%의 사망 위험 감소를 보였다(HR, 0.71; 95% CI, 0.50-0.99; P=0.045). 흔한 주요 부작용으로는 피로(12.1% vs. 8.7%), 사지 통증(5.8% vs. 3.2%), 발진(2.9% vs. 0.9%)이었으며, 앞의 두 연구와는 달리 다롤루타마이드를 복용하는 환자에서는 위약을 복용하는 환자과 비교하여 골절 발생에 유의한 차이(4.2% vs. 3.6%)는 없었다.

PSADT가 10개월을 초과하는 MOCRPC 환자에서는 상대적으로 천천히 진행되는 질병의 경과를 감안하여

경과 관찰을 우선 고려하여 볼 수 있다[65]. 경과 관찰 이외에 ARTA를 제외한 다른 2차 호르몬 치료도 고려하여 볼 수 있다. 다른 2차 호르몬 치료에는 케토코나졸(ketoconazole), 1세대 항안드로겐(비칼루타미드, 플루타미드, 날루타미드), 코르티코스테로이드(corticosteroid: 하이드로코르티손[hydrocortisone], 프레드니손, 덱사메타손[dexamethasone]), 에스트로젠(estrogen: 디에틸스틸베스트롤[diethylstilbestrol, DES]), 항안드로겐 치료 중단이 포함된다.

실용적 팁

- 2020년 5월 현재 아팔루타미드와 다롤루타미드는 아직 국내에 도입이 되어 있지 않다.
- 엔잘루타미드는 비전이성 거세저항성 환자에 적응증을 가지고는 있으나 보험 급여가 아직 되고 있지는 않다.

핵심질문 2-7: 치료 결정 시 고려할 사항은 무엇인가?

| 권고안 | LE | GR |
|---|----|----|
| 치료의 선택은 이전 치료력, 전신 수행 상태, 내장전이 유무, 증상의 유무등을 고려하여 결정해야 한다. | 1a | SR |

논의

▶ 무증상 혹은 경미한 증상이며 이전 도세탁셀 치료력이 없는 환자

- 아비라테론, 엔잘루타마이드를 고려해야 한다.
- *도세탁셀을 고려할 수 있다.

▶ 증상이 있거나 내장전이가 존재하며 이전 도세탁셀 치료력이 없는 환자

- 도세탁셀을 고려해야 한다.
- #아비라테론, 엔잘루타마이드를 고려할 수 있다.
- \$라뎀-223을 고려할 수 있다.

▶ 도세탁셀 치료력이 있는 환자

- 아비라테론, 엔잘루타마이드, 카바지탁셀을 고려해야 한다.
- \$라뎀-223을 고려할 수 있다.

▶ 골전이가 동반된 환자

- 즐레드로네이트 또는 데노수맙(denosumab) 치료가 병행되어야 한다.

* For patients who show signs of rapid progression or visceral metastases

For patients who cannot receive or refused docetaxel

\$ For patients with symptomatic bone metastases and without visceral metastases, who are not eligible for other treatments

이전에 도세탁셀 치료력이 없는 환자의 치료

도세탁셀 치료를 시행하지 않았던 mCRPC 환자의 1차 치료로는 도세탁셀, 아비라테론, 엔잘루타마이드를 고려할 수 있다.

이전에 도세탁셀 치료를 시행한 적이 없는 mCRPC 환자의 1차 치료로 도세탁셀과 아비라테론 혹은 엔잘루타마이드의 치료 효과를 비교한 대규모 임상 연구는 없으며, 환자의 증상 및 내장전이 유무, 전신 수행 상태 등의 환자 개개인의 상태를 고려하여 약제를 선택해야 한다.

일반적으로 내장전이가 있으면서 증상을 동반한 mCRPC 환자에서 도세탁셀을 1차 치료로 고려할 수 있다. 증상이 없다 하더라도 매우 빠른 진행을 보이는 경우에 고려할 수 있는 옵션이다. 도세탁셀에 반응을 보이는 환자에게서 도세탁셀의 사용 기간에 대한 명확한 기준은 없다. TAX 327 연구는 최대 10주기까지 사용하였고[43], 최근의 한 연구[69]는 6주기 도세탁셀 이후에도 도세탁셀을 유지하는 것이 더 나은 예후와 관련이 있을 수 있음을 제시하였다. 하지만 효능뿐만 아니라 독성, 환자의 삶의 질 등을 고려하여 결정하는 것이 중요하다.

아비라테론과 엔잘루타마이드 역시 1차 치료의 옵션으로 고려할 수 있다. 아비라테론/프레드니손, 엔잘루타마이드는 각각 COU-AA-302 연구와 PREVAIL 연구에서 이전에 도세탁셀 치료를 받지 않았고, 무증상 혹은 경미한 증상을

보인 mCRPC 환자를 대상으로 하여 대조군 대비 PFS 및 OS의 연장을 보여주어 해당 환자에게 고려할 수 있다. 하지만 mCRPC 환자의 대부분이 고령이고, 전신 상태가 좋지 않은 경우가 많은 점을 고려할 때 도세탁셀에 적합하지 않은 환자에게서도 역시 고려해 볼 수 있는 옵션이다. 현재 건강보험심사평가연구원의 급여 기준은 무증상 혹은 최소한의 증상을 보이는 환자에게서만 선별 급여가 인정되고 있는데, 도세탁셀 치료 이후의 환자를 대상으로 진행된 COU-AA-301 연구와 AFFIRM 연구를 살펴보면 이 연구들은 수행능력 및 증상의 유무와 상관없이 환자를 등록하여 연구를 진행하였고, 모든 연구에서 생존기간의 개선을 보였다. 이를 감안할 때 도세탁셀 치료 이전이라 하더라도 수행능력이나 통증과 같은 증상의 정도와 상관없이 고려되어야 하는 옵션이다. 현행 건강심사평가원에서 제시하고 있는 급여 기준은 마약성 진통제를 복용하는 환자를 제외하고 있는데 이는 보다 많은 환자의 예후를 증진시키기 위하여 개선되어야만 한다.

ARTA를 1차 치료로 사용한 후 진행된 경우 이후 치료의 선택에 대한 임상 연구는 많지 않다. COU-AA-301 연구에서 아비라테론 치료에 진행한 환자를 대상으로 시행한 사후분석(post-hoc analysis) 연구[70]는 아비라테론 이후 도세탁셀 치료를 한 100명의 환자 중 약 40%에서 PSA가 50% 이상 감소하였고, median time to PSA progression은 약 7.6개월이었다.

ARTA 치료 이후 진행된 환자에게 있어 다른 ARTA로의 crossover에 관한 2상 연구가 있었고[71], 이 연구는 crossover하였을 때 time to PSA progression은 각각 3.5개월(아비라테론 → 엔잘루타마이드, 75명)과 1.7개월(엔잘루타마이드 → 아비라테론, 73명)이었다. 양군의 OS는 차이가 없었다.

이러한 결과를 고려한다면 ARTA 치료에 진행한 이후 다른 종류의 ARTA 치료로 바로 변경하는 것보다는 환자의 전신 상태가 적합하다면 도세탁셀을 고려하는 것이 더 합당하다.

이전에 도세탁셀 치료력이 있는 환자의 치료

도세탁셀을 치료한 이후의 후속 치료를 선택하는 데에 치료의 위험/혜택 비율 및 삶의 질 유지, 순차적인 치료의 적용 등을 모두 고려하여 임상적인 이득을 얻는 것에 주목해야 한다. 이러한 관점에서 아비라테론과, 엔잘루타마이드 및 카바지탁셀은 임상적 이점을 제공하는 것으로 보인다.

도세탁셀 이후의 치료의 결정에 있어서 환자 개개인의 상태 및 약제 독성을 고려하여 임상 전문가의 결정이 가장 중요하다. 아비라테론 및 엔잘루타마이드는 비교적 양호한 독성을 보여 도세탁셀 이후의 치료에서 고려할 수 있는 옵션이다. 또한, 적절한 골수 기능 저하의 예방 및 치료 부작용 관리가 가능하다면 카바지탁셀 역시 중요한 치료의 옵션이다.

mCRPC에서 도세탁셀을 1차 치료로 시행 받은 환자뿐만 아니라, 최근 mHSPC에서 비교적 이른 시기의 도세탁셀 병용요법을 받는 환자가 증가하고 있다. 이러한 현 상황을 고려한다면, 도세탁셀 재치료를 어떻게 할 것인지에 대해 생각해 봐야 한다. 도세탁셀은 장기간 투여 시 혈액학적 독성 및 누적 신경 독성을 초래할 수 있다. 이러한 점을 고려하여 CRPC 상태에서 질병 조절의 기간을 최대한 연장하기 위해서 교정이 가능한 독성 및 부작용을 개선하고, 전반적인 삶의 질을 최대화하기 위하여 적절한 약물 휴지 기간을 거친 경우 도세탁셀 재치료를 시도하였을 때 약제에 다시 반응할 수 있음을 제시한 연구들도 있었다[72-74]. 또한 mHSPC에서의 도세탁셀의 효용성을 보았던 GETUG-AFU 15 연구 대상자를 대상으로 도세탁셀 재치료를의 결과를 후향적으로 분석한 최근의 한 연구는[75] CRPC의 1차 치료로 도세탁셀 재치료 시 약 20%의 환자에서 PSA response를 보였다. 이에 도세탁셀에 반응이 좋았고, 적절한 약제 휴지 기간이 존재하고, 부작용이 관리 가능하며 전신 상태가 양호한 환자에게서 도세탁셀 재치료를 고려해 볼 수 있다.

3.

전이성 전립선암 치료의 임상적 고려사항

핵심질문 3-1: 치료의 반응 평가는 어떻게 할 것인가?

권고안

mHSPC 환자의 치료 시 모니터링은 환자의 임상 증상, 혈중 PSA 농도, 영상 검사(CT/MRI 등), 골스캔 등을 종합하여 평가해야 하며, 검사의 시행 간격이나 방법 등은 환자 개개인의 상태에 따라서 시행한다.

mCRPC 환자에서 전신치료의 반응판정은 임상 증상, 혈중 PSA 농도, 영상 검사(CT/MRI 등), 골스캔 등을 고려하여 종합적으로 판단한다.

논의

일반적으로 진행성 고형암의 경우 현재 전신 치료 반응 평가의 기준으로 영상학적인 평가 방법(고형암 반응 평가 기준, Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST)이 주로 이용되며, 주로 6-8주 간격으로 반응 평가를 시행하고 있다[33].

하지만 골전이와 주된 전이 병소이며, PSA라는 암종특이종양표지자가 존재하며, 전이성 병기라 하더라도 상대적으로 장기간 생존하며, HSPC와 CRPC라는 전혀 다른 스펙트럼의 병이 공존하기 때문에 RECIST 기준을 전이성 전립선암에 일괄적으로 적용하는 것은 무리가 있다.

1. mHSPC의 치료 모니터링

mHSPC 환자의 표준 치료는 ADT 및 선별된 환자에서 도세탁셀, 아비라테론, 엔잘루타마이드의 병용요법이다. mHSPC 환자가 치료에 불응하고 병이 진행된다는 것은 결국 mCRPC로의 진행을 의미한다. 이에 CRPC의 정의가 mHSPC의 질병 진행을 정의하는 데 굉장히 중요하다.

CRPC는 ADT 유지 중 테스토스테론 혈중 수치가 거세 수준(≤ 50 ng/dL)이어야 하며, 다음 중 하나(i. 혈중 PSA 수치가 2 ng/mL를 초과하면서, 최소한 1주 간격으로 3회 측정된 검사에서 2회 이상 상승할 경우, ii. 영상학적(CT/MRI/골스캔)인 진행이 확인될 경우)로 정의할 수 있다.

하지만 ADT 기반의 치료를 하는 도중 영상 검사나 PSA 등을 어떻게 시행하면서 모니터링할 것인가에 대해서는 아직 명확한 기준이 없다.

최근 mHSPC에서 시행된 대표적 연구인 LATITUDE 연구[21]에서 모니터링 및 반응 평가의 기준을 살펴보면 PSA는 첫 1년은 1개월마다, 이후는 2개월마다 측정하였고, CT/MRI/골스캔의 경우 치료 시작 16주 시점부터 4개월마다 시행하였다. 또 다른 대표적 연구인 ENZAMET 연구는 CT/골스캔의 경우 치료시작(baseline) 시점에 시행 후 임상적으로 병진행이 의심될 때 시행하였으며, PSA는 12주마다 측정하였다[25]. CHARTED 연구에서는 PSA는 매 방문 시 CT/골스캔의 경우 치료시작(baseline) 시점에 시행 후 임상적으로 병진행이 의심될 때 시행하였다.

하지만 이는 임상 시험의 기준이며, 이를 실제 진료 현장에서 동일하게 적용하는 것은 적절치 않다. 예를 들면, 무증상이면서 1-2개의 골전이를 동반하고, ADT만으로도 비교적 오래 병이 조절될 수 있는 환자와 내장전이가 많고,

증상이 있으며, 임상적으로 빠른 진행을 할 것으로 생각되는 환자를 동일한 방법으로 치료의 반응을 모니터링하는 것은 적합하지 않다.

NCCN 가이드라인[2]에서는 “bone scan and soft tissue imaging (CT or MRI) in men with metastatic prostate cancer or non-metastatic progressive prostate cancer may be obtained regularly during systemic therapy to assess clinical benefit”이란 권고를 하고 있으나, 어떠한 환자에게, 얼마나 자주 검사해야 하는지 등에 대해서는 명확하게 언급하지 않고 있으며, 환자의 위험도, 나이, 전신 건강 상태, PSA velocity, Gleason score 등을 고려하여 영상 검사의 빈도를 결정하는 것을 권고하고 있다. 또한, 골스캔의 경우 6-12개월마다 평가하는 것을 권고하고 있다.

이에 mHSPC 환자의 치료 반응 평가 및 모니터링, CRPC로의 질병 진행은 PSA, 영상 검사, 환자의 임상 증상을 종합하여 환자 개개인의 특성에 따라서 평가해야 한다. 특히, 광범위한 전이를 보이는 환자나 빠른 진행이 예상되는 환자는 좀 더 세밀한 주의를 기울여서 모니터링하는 노력이 필요하다.

2. mCRPC의 치료 모니터링

mCRPC 환자의 치료 시 반응 평가에 있어서 치료에 반응을 보이는 경우(complete response, partial response, stable disease)는 임상 현장에서 큰 이점이 없으나, 질병 진행(disease progression)을 판정하는 기준에 있어서 논의가 필요하다.

RECIST 기준은 전립선암에서 RECIST 기준만으로는 CRPC의 반응 평가를 하는 데 불완전성을 인정하고 있고, 이에 CRPC의 경우에는 CRPC에 대한 가이드라인이자 임상 시험의 기준인 PCWG2[32]의 반응 평가 방법을 이용할 것을 권고하고 있다[34].

또한 현행 EAU 가이드라인[3] 역시 영상학적인 평가 방법만으로 반응 평가를 하는 것은 권고하고 있지 않으며, 질병 진행을 “At least two of the three criteria (PSA progression, radiographic progression and clinical deterioration) should be fulfilled to stop treatment”라는 종합적인 평가를 할 것을 권고하고 있다.

PSA progression은 PCWG2에서 제시한 기준이 가장 일반적으로 받아들여지고 있으며, 약제 사용을 시작한 시점의(baseline) PSA에 비해서 감소가 있었던 환자에서는 “PSA 최저값(nadir)으로부터 25% 이상 증가하고, 그 증가 폭의 절대값이 최소 2 ng/mL 이상이며, 3주 이상의 간격을 두고 재측정했을 때 상승하는 추세가 확인될 때”로 정의하고 있다. 만일 baseline PSA보다 감소되지 않았던 환자에서는 “치료 12주 이후에 PSA가 25% 이상 증가하고, 그 증가 폭의 절대값이 최소 2 ng/mL 이상인 경우”로 정의할 수 있다.

적절한 반응 평가의 간격은 환자의 증상/PSA/alkaline phosphatase (ALP) 등은 3-4주마다, CT/MRI/골스캔과 같은 영상 검사 등은 12주 간격으로 시행할 것을 권고하고 있다. 상기에서 언급한 대로 mCRPC 역시 환자 개개인의 상태가 차이가 있지만 HSPC에 비해 진행한 상태이고, 병이 빠르게 진행될 수 있는 가능성이 있는 만큼 전신 치료의 반응 평가는 좀 더 세밀하게 이루어져야 할 것이다.

핵심질문 3-2: 골 건강(bone health)에 대한 적절한 내과적 관리를 어떻게 할 것인가?

권고안

다발성 골전이를 동반한 거세저항성전립선암 환자에게 골 관련 합병증을 예방하기 위해 데노수맙 또는 졸레드로네이트 치료를 해야 한다.

ADT로 인하여 발생할 수 있는 골다공증의 예방 및 적절한 치료가 필요하다.

논의

전이성 전립선암에서 골 건강(bone health)과 관련된 내과적인 관리는 질병의 상태에 따라서 다른 목적으로 이용된다. 골전이가 없다 하더라도 비교적 장기간 ADT를 받아야 하는 경우에는 골다공증에 의한 합병증 예방이 주된 목적이 되고, 거세저항성 환자에서 골전이에 의한 골절과 같은 합병증을 예방하여 예후를 향상시키는 것이 주된 목적이 되는 것이다.

1. CRPC 환자에서 골전이에 의한 골 관련 합병증을 예방하기 위한 목적

CRPC 환자의 90% 이상에서 골전이가 발생한다. 골전이는 환자들에게 사망, 장애, 삶의 질 저하 및 치료 비용 증가를 초래하는 주요한 원인 중 하나이다. 증상이 없거나 경미한 증상을 동반한 골전이가 있는 거세저항성전립선암 환자를 대상으로 졸레드로네이트 혹은 위약을 3주 간격으로 투여한 3상 임상 연구의 24개월 추적관찰 결과 졸레드로네이트 4 mg을 투여한 군에서 골 관련 합병증의 빈도가 위약군에 비해서 의미 있게 감소하였으며(38% vs. 49%; $P=0.028$), 골 관련 합병증 발생까지의 시간 역시 유의하게 연장되었다(median, 16.2개월 vs. 10.7개월; $P=0.009$)[76, 77]. 하지만 양 군 간에 OS의 차이는 관찰되지 않았다. 클로드로네이트(clodronate)나 파미드로네이트(pamidronate) 등 다른 비스포스포네이트(bisphosphonate) 계열 약제들은 동일한 효과를 보여주지 못하여 추천되지 않는다[78, 79].

데노수맙은 RANK ligand에 결합하는 완전 인간화 단클론 항체이다. 이중 맹검, 무작위 배정 3상 임상 시험에서 최소 1개 이상의 골전이를 동반한 1,901명의 거세저항성 전립선암 환자를 대상으로 데노수맙 120 mg과 졸레드로네이트 4 mg을 4주 간격으로 투여하여 비교하였다. 데노수맙은 졸레드로네이트에 비해서 골 관련 합병증이 처음 발생하는 시간을 유의하게 연장하였다(median, 20.7개월 vs. 17.1개월; HR, 0.82; 95% CI, 0.71-0.95; $P=0.0002$)[80]. 하지만 OS와 PFS는 양 군에서 차이를 보이지 않았다.

골전이가 있는 전립선암에서 상기의 약제들이 “골 관련 합병증”을 감소시키는 효과는 CRPC에서만 입증되어 있다. 골전이를 동반한 HSPC에서 골 관련 합병증을 낮추는지에 대한 연구는 졸레드로네이트의 경우 그 효과를 입증하지 못하였고[81, 82], 데노수맙의 경우에는 연구가 이루어지지 않았다. 그렇기 때문에 골전이로 인한 골 관련 합병증의 예방을 위해 상기 약제의 치료는 CRPC 환자에게서 고려되어야 한다. 특히나 상기의 약제들은 파골 세포 억제제로 인해 턱뼈 괴사와 저칼슘혈증 등을 초래할 수 있기 때문에 HSPC에서 상기 치료를 시작해서 장기간 사용할 경우 골 관련 합병증 예방이라는 임상적인 이득 없이 치명적인 부작용을 초래할 수 있다. 이에 덧붙여서 턱뼈 괴사가 일단 발생하면 치료하기가 어렵기 때문에 이를 예방하기 위해서 치료를 시작하기 전에 철저한 치과 검진을 시행해야 한다[83, 84].

저칼슘혈증은 졸레드로네이트와 데노수맙 치료 중 자주 발생할 수 있는 부작용이기 때문에 경구 칼슘 및 비타민 D 제제를 보충하는 것과 주기적으로 혈청 칼슘 농도를 관찰하는 것을 추천한다[85].

2. ADT로 인한 골다공증에 관한 예방 및 치료의 목적

ADT는 대규모의 연구 결과를 통해 골절의 위험을 21%에서 54%로 증가시키는 것으로 알려져 있으며, 오랜 기간 ADT를 시행할수록 골절의 위험 또한 높아졌음이 보고되어 있다[86, 87]. 특히 3,295명의 전립선암 환자를 대상으로 했던 연구에서 수술적 거세는 내과적 거세에 비하여 통계학적으로 유의하게 골절의 위험을 낮추었음을 보여주었다(HR, 0.77; 95% CI, 0.62-0.94; P=0.01)[88]. 현재 미국의 국가골다공증연합회의 일반 인구를 위한 가이드라인에 따라 NCCN에서는 ADT를 시행 받는 환자들에게 칼슘과 비타민 D3의 투여가 권고되고 있으며, 50세 이상의 남성이 에너지 엑스선 흡수계측법(DEXA) 검사에서(femur neck, total hip, 또는 lumbar spine) T 점수가 -1.0과 -2.5 사이인 경우 혹은 FRAX (Fracture Risk Assessment tool) 알고리즘을 통해 계산된 10년 고관절부 골절의 위험이 3% 이상 혹은 주요 골다공증 관련 골절의 10년 위험도가 20% 이상인 경우 추가적인 치료를 권유하고 있다. 골절의 위험을 낮추는 치료로 초기에 비스포스포네이트를 이용한 연구들이 있었는데, ADT 중 비스포스포네이트가 골절 위험의 대리 지표인 골밀도를 증가시켰음이 보고되었다[89, 90]. 이후 1,468명의 ADT 치료를 받는 비전이성 전립선암 환자들을 대상으로 무작위 3상 연구는 데노수맙 6개월 투여가 위약군에 비하여 2년째 골밀도를 6.7% 증가시키고, 골절을 감소(1.5% vs. 3.9%; P=0.006)시켰음을 보여주어[91] ADT 중 골소실과 골절을 예방하는 치료로 2011년 FDA의 승인을 받은 바 있다. 이에 ADT를 시행 받는 환자 중 골절의 고위험군으로 판단되는 환자들의 경우 골밀도를 증가시키기 위해 현재 데노수맙(60 mg, 6개월마다)이나 졸레드로네이트(5 mg 정주, 매년) 혹은 알렌드로네이트(70 mg 경구, 매주) 투여가 권장된다. 또한 치료 시작 전 골다공증에 대한 스크리닝과 필요 시 치료가 권고되며, 개개인의 정확한 골밀도 평가를 위해 FRAX 스크리닝을 시행하여 골절의 위험도가 증가되어 있는 환자들은 이중 DEXA 검사를 치료 시작 전 시행해야 하고, 치료 후 1년 뒤에 추적관찰하는 것을 권장한다.

실용적 팁

- 졸레드로네이트는 매 투여 전 혈중 creatinine 측정 및 그에 따르는 용량 조절이 필요하다. Creatinine 청소율 <30 mL/min인 경우 졸레드로네이트 투여는 추천되지 않는다.

핵심질문 3-3: 골전이에 대한 방사선 치료는 어떻게 시행할 것인가?

| 권고안 |
|--|
| 통증을 동반한 골전이에 방사선 치료는 통증 완화에 도움이 된다. |
| 통증이 없는 경우에도 소수 전이암(low metastatic burden or oligometastases)의 경우 골전이 병변에 대한 방사선 치료가 국소 제어율에 도움을 줄 수 있다. |
| 최신 방사선 기술(체부정위방사선수술, 세기변조방사선 치료)이 도입되면서 단 기간(1-5회 이내)에 고정밀 국소고선량 방사선을 조사하는 경우 해당 병변의 높은 국소 제어율을 얻을 수 있다. |

논의

골전이는 대체로 파골세포(osteoclast)와 골아세포(osteoblast)를 과도하게 자극하는 것과 관련이 있다. 이로 인한 골통증은 크게 3가지 기전에 의하여 발생하게 된다. 첫째로, 암세포가 파골세포와 골아세포의 생리적 평형을 변화시킴으로 인하여 골 파괴를 유도한다. 둘째로 암세포가 직접적으로 신경근에 침범하거나 신경을 자극할 수 있는 화학적 매개체를 분비하여 자극하기 때문이다. 마지막으로 골 주위의 근육의 경련으로 인한 자극이다. 방사선 치료는 파골세포를 억제하는 등의 골화 작용에 영향을 주고 암 자체의 부피를 줄여주는 효과와 함께 염증세포와 화학적 통증 매개체를 빠른 시간 안에 줄여줌으로써 통증 완화에 도움이 된다고 알려져 있다[92-94].

이후 시행된 임상 시험들에서 골전이가 있는 암 환자에게서 방사선 치료가 큰 부작용 없이 성공적으로 통증 완화에 이르게 하여 치료로 자리 잡게 되었다[95, 96]. 미국방사선종양학회(American Society for Radiation Oncology, ASTRO)에서는 2011년과 2017년 두 차례에 걸쳐 골전이에 대한 방사선 치료에 대한 가이드라인을 제정, 발표하였다[97, 98].

방사선 치료 후 반응이 있었던 환자도 질병 진행에 따라 다시 통증이 발생할 수 있다. 이러한 경우에 방사선 재치료도 도움이 될 수 있는지 여러 연구들이 있었다. 2012년 발표한 메타분석에서는 총 850명의 데이터를 분석하여 발표하였는데, 방사선 재치료도 통증 반응률이 45-51%에 달했다[99]. 또 다른 메타분석에서는 골전이에 대한 방사선 치료를 받은 2,694명의 환자 중 방사선 재치료를 받은 527명의 데이터를 분석하였고, 방사선 재치료가 약 58%에서 통증 완화에 효과가 있었다고 보고하였다[100]. 이에 방사선 치료 후 재발한 통증이나, 지속되는 통증에는 정상조직의 방사선 조사 한계를 준수하여 방사선 재치료를 고려할 수 있겠다.

골전이에 대한 수술적 치료의 발전이나 내과적 치료제의 개발에 따라 방사선 치료를 생략할 수 있을지에 대한 많은 의학적 질문이 제기되고 있으나, 아직 이에 대한 연구 결과가 부족한 상황이라 결론내기 어렵다. 최근 쏟아지고 있는 전립선암 골전이에 대한 방사선동위원소치료 결과 중 방사선동위원소치료(사마륨[samarium]-153)와 함께 방사선 치료를 같이 시행한 것과 그렇지 않은 것에 대해 비교한 연구에서 전반적인 통증반응률은 85%와 89%로 큰 차이 없었지만, 통증완전반응률은 방사선동위원소치료 단독 시 43%인 것에 비해 방사선 치료를 동시에 시행한 경우 63%로 크게 상승하였고, 부작용 차이는 없어 방사선동위원소치료 시에도 방사선 치료를 같이 시행하는 것이 통증 완화에 더 도움이 될 수 있겠다.

비스포스포네이트와 데노수맙 치료가 골격계 합병증을 감소시킨다고 증명되어 널리 쓰이고 있으나, 이들의

사용으로 방사선 치료를 생략해도 좋다는 결과는 아직 부족하여 여전히 함께 쓰이는 경우가 많다. 다만, 최근 연구 결과에서 6 mg 이반드로네이트(ibandronate)와 8Gy 1회 방사선 치료를 비교하였을 때 4주와 12주 후 통증 감소와 삶의 질 개선이 두 군간에 비슷하다고 보고하였다. 다만, 방사선 치료를 시행 받은 환자에서 통증 감소가 더 빠르게 나타났다[101]. 이 연구 결과에 따르면 심한 통증을 동반하지 않은 골전이에 대해서는 내과적 치료를 먼저 시도해 볼 수 있겠지만 심한 통증을 빠르게 완화하기 위해서는 여전히 방사선 치료의 필요성을 염두에 두어야겠다.

최근 소수 전이성 전립선암에서 원발암 및 골전이병변에 대해서 방사선 치료를 시행하여 국소 제어 및 생존율 향상을 꾀하는 많은 연구가 진행되고 있다. STAMPED 3상 임상 연구에서 소수 전이성 전립선암에서 원발암에 대한 방사선 치료는 국소 제어율뿐만 아니라 생존율도 향상시킴을 보고하였고[102], 아직 3상 결과는 나오지 않았지만, 전이 병변에 대한 방사선 치료(metastasis-directed therapy, MDT) 시 최신 방사선 치료 기법(SBRT, IMRT 등) 적용을 통하여 높은 국소제어율을 보고하는 많은 후향적 연구 및 임상 2상 연구가 보고되어 귀추가 주목된다[103-105].

실용적 팁

- 방사선 치료 후 1개월 이상 지난 시점에 지속되거나 반복되는 통증이 있다면 방사선 재치료가 통증 완화에 도움이 된다.
- 통증을 동반한 골전이의 경우 횡수나 재치료 여부, 다른 치료의 적용 등과 관계없이 방사선 치료가 통증 완화에 도움을 주기에 적극적으로 고려할 필요가 있다. 다만, 통증이 수술이 필요한 정도의 구조적 불안정성이나 척수 압박을 동반하고 있는지 확인이 필요하다. 이에 대한 최적의 접근이 확립되어 있지 않기 때문에 종양내과, 방사선종양학과, 신경외과, 정형외과 등의 다학제 접근이 필수적이다.

핵심질문 3-4: 남성호르몬박탈요법의 부작용은 무엇이며, 어떻게 관리할 것인가?

권고안

남성호르몬박탈요법 시행 후 안면 홍조, 골다공증, 피로감 및 우울감, 발기부전, 여성형 유방, 체중 증가와 인슐린 저항성에 따른 당뇨병 등의 대사성 질환이 비교적 흔히 발생하며, 그 밖에도 심혈관질환, 비전이성 골절 등의 부작용 발생이 보고되어 있다. 따라서 치료 시작 전 환자에게 부작용에 대한 충분한 설명이 필요하며, 주요 부작용 발생에 대한 적절한 예방과 관리가 필요하다.

논의

안면홍조는 ADT를 시행 받는 전립선암 환자의 가장 흔한 부작용 중 하나로 많게는 80%까지 보고되고 있으며, 오심과 야간 발한과 동반되어 나타나기도 하며 안면부, 경부, 흉부 등의 갑작스런 열감으로 알려져 있다[106]. 주로는 ADT 시작 후 약 3개월 후부터 발생하고 오랫동안 지속되는 경우 삶의 질에 심각한 영향을 준다는 보고가 있어 이전부터 여러 연구들이 진행되어왔다[107]. 이에 대한 치료로 에스트로젠 수용체 조절제 혹은 저용량의 에스트로젠 치료제(예, DES 0.5 mg/day)를 투여 시 안면홍조의 정도와 빈도를 감소시킴이 보고되어 있으나 두 치료 모두 심혈관 합병증의 위험을 높일 수 있음이 알려져 있다[108].

성기능 장애는 ADT를 받는 환자의 약 93%에서 확인될 정도로 매우 흔하게 발생할 수 있음이 과거부터 보고되어왔으며, 발기부전의 경우 성기능과 관련된 생리와 감정 사이의 복잡한 상호 관계로 phosphodiesterase 5 inhibitor (PDE5i) 등의 약물 치료와 vacuum-assisted device 등을 시도해 볼 수 있으나 약물 치료의 경우 ADT를 시행 받는 환자들에게서 감소된 남성호르몬으로 인하여 성욕이 저하되어 있기에 큰 도움이 되지 못하는 것으로 알려져 있으며[107], 일반적으로 대증 치료를 하게 된다. 특히 PDE5i 약제의 경우 체내 남성호르몬이 낮은 상태에서는 효과가 좋지 않다고 알려져 있다[109, 110].

여성형 유방의 경우 ADT 시행 중인 환자의 약 25%에서 발생하는 것으로 알려져 있으나 병합호르몬차단요법 투여 시 50%에서 발생하는 것으로 더 많이 보고되어 있으며, 미용상 환자에게 심리적인 악영향을 주거나 유방의 통증을 유발하여 삶의 질을 저하시킬 수 있는 부작용이다. 치료로는 심할 경우 타목시펜(tamoxifen)과 여성형 유방의 방사선 조사 등을 고려해 볼 수 있으며, 전자의 경우 1차 예방으로서 좀 더 유익하며, 후자의 경우 이미 발생한 여성형 유방에 도움이 될 수 있다고 알려져 있다[111, 112].

골다공증 및 골절과 같은 골관절 합병증은 “핵심질문 3-2: 골 건강(bone health)에 대한 적절한 내과적 관리를 어떻게 할 것인가?”에서 기술하였다.

심혈관계 사망은 현재 전립선암 환자들의 가장 흔한 사망 원인이며, 심지어는 전립선암 환자에서 전립선암에 의한 사망을 넘어서고 있는 것으로 알려져 있다[113-115]. 2006년 이후 ADT가 심혈관질환의 위험을 증가시킬 수 있다는 우려가 커지면서 많은 연구들이 시행되었으며, 이 중 한 인구 기반의 연구(a population-based cohort)에서 LHRH agonist 투여를 받은 환자들은 ADT 시작 6개월만에, 당뇨병과 심혈관질환의 위험성이 높아지는 것으로 확인되었다[116]. 특히 이 연구는 다른 변수들을 통제 후 ADT는 당뇨병의 발생(HR, 1.44; P<0.01), 관상동맥 질환(HR, 1.16; P<0.001), 심근경색(HR, 1.11; P=0.03)의 위험을 증가시킴을 보고하였다. 하지만 ADT와 심혈관질환으로 인한 사망 사이의 잠재적 연관성에 대한 여러 다른 후속 연구들에서는 일관된 결과를 보여주지

못하였다[28, 115-122]. 특히, ADT와 심혈관질환 발생과의 연관성을 보여주었다 하더라도 연구 대상자 전체가 아닌 이전의 심혈관질환의 병력이 있거나 심혈관질환의 위험인자를 가진 개인들에서만 위험성 증가가 확인되었다[118, 123, 124]. 결국 각 연구마다의 각기 다른 디자인, ADT를 시행 받은 환자들의 selection bias, 일부 연구들에서 심혈관질환 발생 이벤트 수가 제한되었던 점, 실제 ADT와 심혈관질환에 기인한 사망이 관련이 없으나 관련성을 보인 연구들의 통제되지 않은 교란 요인에 의한 영향의 가능성 등으로 발생했을 것으로 사료된다. 하지만 ADT가 과인슐린혈증, 과콜레스테롤혈증, 체내 지방 증가 및 체질량지수 감소에 영향을 미치는 것은 분명하였기에[125] 2010년에 미국심장학회(AHA), 미국암학회(ACS), 미국비뇨기연합회(AUA)가 ADT가 심혈관질환의 위험도를 잠재적으로 높일 수 있다는 점을 고려하여 지질강하제, 고혈압 치료제, 혈당강하제, 항혈소판제 치료를 통한 위험 요인 조절에 대한 권고 사항을 공동으로 발표하였다[126]. 2010년 이후부터 ADT가 심혈관계에 미치는 영향을 명확히 확인하고자 하는 추가적인 연구들이 시행되었고, 이 중 대규모의 메타분석 결과가 2015년도에 보고되었는데, ADT시행 후 심근경색(HR, 1.57; 95% CI, 1.26-1.4), 치명적이지 않은 심혈관질환(HR, 1.38; 95% CI, 1.29-1.48), 뇌졸중(HR, 1.51; 95% CI, 1.24-1.84)의 위험이 증가하였음을 보여주었다[127]. 그 밖에도 비슷한 결과가 더 작은 규모의 관찰 연구에서 확인되었다[114]. 하지만 다른 연구들 중 일부는 ADT와 심혈관질환에 의한 사망 증가와의 연관성을 과거의 심혈관 위험인자를 가지고 있거나 이전에 심혈관질환을 앓았던 환자들에게서만 보여주었다[117, 128, 129]. 아직까지 과거 데이터들을 종합하였을 때 ADT와 심혈관질환 간의 연관성에 대한 명확한 결론을 내리기는 어려우나 ADT가 심혈관질환의 위험을 증가시키고, 이는 과거 심혈관질환의 병력이 있거나 심혈관질환의 위험 요인을 지닌 환자들의 경우 특히 두드러지는 것으로 보인다. 더불어 ADT가 심혈관질환의 위험 요인들인 혈압, 혈당, 혈중 지질을 올리고 체내 구성비를 변화시키는 점을 고려할 때 개인별 위험요인에 대한 평가와 조절이 필요하다. 이와 관련하여 2015년 미국임상암학회(ASCO)의 전립선암 생존 케어 가이드라인은 미국 질병예방서비스 태스크포스(USPSTF)의 심혈관 위험 요인에 대한 스크리닝을 따를 것을 권고하고 있으며, 2016년 AHA에서는 전립선암 생존자들을 위해 ABCDE (Awareness & Aspirin, Blood pressure, Cholesterol & Cigarette, Diet & Diabetes, Exercise) 접근 방법을 제안하고 있다[130]. ABCDE 접근법은 환자의 첫 내원 시 심혈관질환의 1차 혹은 2차 예방을 위해 저용량의 아스피린을 투여, 혈압을 140/90 mmHg 이내로 조절, 콜레스테롤 지수를 측정하여 이상지질혈증이 있는 경우 약물 치료를 적극적으로 시행, 흡연자의 경우 금연을 적극 권유, 포화지방산을 낮추고 비타민 D와 적절한 칼슘을 공급하고, 과일, 채소, 곡물의 함량을 높게 섭취하는 등의 식이습관 조절, 혈당을 자주 측정하여 당뇨병 여부를 확인하여 당뇨병이 있을 시 적극적인 약물 치료를 시작, 마지막으로 매주 최소 150분 이상의 중등도의 운동 혹은 매주 75분 이상의 격렬한 운동을 권유하고 있다.

과거 여러 연구들은 ADT를 시행 받는 전립선암 환자들이 기억력 장애 등의 신경인지학적 합병증의 위험성이 있음을 보여주었다[131]. 또한 대규모의 코호트 연구에서 ADT와 치매 발생 위험성 사이에 통계학적으로 유의미한 연관성이 보고되었다[132]. 하지만 ADT가 인지기능에 영향을 미치는지에 대한 여러 연구들의 결과는 서로 상반된 결과를 보여주었다[133-137]. 연구들 간의 서로 다른 연구디자인으로 인해, ADT가 장기적인 인지기능 저하에 영향을 주는지는 명확한 결론을 내리기는 어려우나 치료 시작 전 이러한 부작용 발생 가능성을 염두하고 기저 질환으로 신경학적 인지 장애를 갖고 있는 환자들의 경우는 주의깊은 관찰이 필요하다.

실용적 팁

- 안면홍조에는 SNRI 계열의 약제인 벤라팍신(venlafaxine) 75 mg 매일 용법이나 메드록시프로게스테론아세테이트(medroxyprogesterone acetate) 20 mg 매일 용법을 국내에서 본인 부담으로 투여 가능하다.

- ADT 치료 중 발기부전이 발생하는 경우 phosphodiesterase 5 inhibitor인 타다라필(tadalafil)과 실데나필(sildenafil)이 국내에서 본인 부담으로 처방 가능하며, 특히 타다라필의 경우 양성전립선비대증이 동반되어 있으면 5 mg daily 요법이 급여 적용이 된다. Vacuum-assisted device는 약물요법이 도입되고 나서 실제로 거의 사용되고 있지 않다.
- 2016년 AHA에서 제시한 ABCDE접근법의 각 항목별 세부사항은 <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.012521>에서 참조 가능하다.

핵심질문 3-5: 전립선 소세포/신경내분비암은 어떤 경우 의심하고 진단해야 하는가?

권고안

전이성 전립선암 환자가 혈중 PSA 레벨은 낮으나 남성호르몬박탈요법에 반응하지 않고, 질병 진행을 보이면서 전이의 범위가 크거나 내장전이가 심하고, 골용해성 골전이 패턴을 보이며, 질병 진행이 매우 빠른 경우 치료 연관성 전립선 신경내분비암을 의심해야 하며, 조직 검사를 고려해야 한다.

논의

원발 소세포/신경내분비 전립선암은 매우 드물지만 매우 공격적인 병태생리를 가진다. 하지만 원발 소세포/신경내분비 전립선암보다는 CRPC에서 치료 연관성 전립선 신경내분비암(treatment-related neuroendocrine prostate cancer, t-NEPC)이 더 흔한 것으로 알려져 있다. 특히 전립선암 환자에서 장기간 ADT 치료를 받은 경우에 신경내분비 유형으로의 분화(differentiation)가 증가하는 것으로 알려져 있다[138, 139]. 일반적으로 소세포/신경내분비암은 ADT에 좋은 반응을 보이지 않은 경우가 흔하며, 매우 큰 전립선암 혹은 골반내 연부종괴/임파선 전이의 존재, 간, 뇌 등과 같은 비전형적인 장기로의 전이, 골용해성 전이(osteolytic bone metastasis), tumor burden에 비하여 비교적 낮은 PSA, 혈중 신경내분비 표지자(chromogranin A, synaptophysin, neuron specific enolase) 상승 등이 특징이며, 매우 빠른 진행을 보이는 경우 의심하여야 한다[140, 141]. t-NEPC가 의심될 경우 접근 가능한 전이 병변에 대한 조직 검사를 반드시 고려해야 한다[142]. 202명의 mCRPC 환자를 대상으로 전향적으로 전이 병변에서 조직 검사를 시행했던 한 연구에서 약 17%의 환자에서 소세포/신경내분비 조직형이 관찰되었다[143]. 특히, 이 중 이전에 아비라테론/엔잘루타마이드 치료를 받았던 환자들의 OS를 살펴보면 소세포/신경내분비 조직형을 보인 환자는 그렇지 않은 환자에 비해서 짧은 OS를 보였다(HR, 2.02; 95% CI, 1.07-3.82). 이 연구에서 DNA repair pathway의 genomic alteration과 소세포/신경내분비 조직형은 거의 상호 배타적(mutually exclusive)인 양상을 보였다.

신경내분비암의 경우 대규모 임상 시험에 근거한 표준 치료는 없으나 일반적으로 소세포폐암(small cell lung cancer, SCLC)에 주로 권고되는 백금계 항암제 기반 세포독성 항암화학요법(예, 시스플라틴/에토포사이드[cisplatin/etoposide], 카보플라틴/에토포사이드[carboplatin/etoposide], 도세탁셀/카보플라틴[docetaxel/carboplatin] 등)의 치료를 고려할 수 있다[144]. mCRPC에서 카바지탁셀과 카보플라틴에 대한 최근의 1-2상연구[145]는 소세포/신경내분비암과 임상적인 유사성을 보이는 환자의 암 조직에 대해 molecular profiling을 시행하여 aggressive variant prostate cancer molecular significance (AVPC-MS, combined defects in at least two of the three tumor suppressors TP53, RB1, and PTEN)로 정의하고, 그에 따른 하위군 분석을 하였다. AVPC-MS의 경우 그렇지 않은 경우에 비하여 카바지탁셀과 카보플라틴 병용요법(T+C)의 임상적 이득이 카바지탁셀(T) 단독에 비하여 현저히 크게 보고되었다(median PFS, [T+C] 7.5개월 vs. [T] 1.7개월; median OS, [T+C] 20.2개월 vs. [T] 8.5개월). 이러한 결과 등을 고려할 때 백금 기반의 항암 치료가 도움이 될 수 있겠다.

결론

전이성 전립선암은 국내에서 꾸준히 증가하고 있다. 많은 임상전문가와 환우분들의 노력으로 전립선암의 치료 성적이 개선되고 있으나 여전히 치료에 어려움이 있다. 우리는 본 치료지침을 통하여 임상전문가와 환우들에게 실질적인 도움이 되고자 노력하였다. 앞으로 국내 전이성 전립선암의 치료 성적을 향상시키기 위하여 유관학회와 관계기관 등의 협조가 절실하며, 학문적/제도적/사회적인 발전을 기대한다.

전이성 전립선암 치료지침의 한계

본 치료지침의 주된 한계로 가장 먼저 국내의 근거가 매우 제한적이라는 점을 들 수 있다. 하지만 많은 전문가들 사이에서 한국인에게도 충분히 임상적인 이득을 제공할 수 있을 것이라는 것에는 의견 일치가 되고 있고, 이러한 한계를 극복하기 위해 국내 실정에 맞추어 권고를 하고자 노력하였다. 향후 전이성 전립선암의 치료에 다학제적인 접근을 통한 한국인을 대상으로 한 활발한 연구가 필요하겠다. 또한, 관계 기관 및 학회의 지원, 의료 정보학자 및 문헌 검색 전문가의 지원이 아직 충분치 않아 방법론에 있어 완성도가 높지 않다는 점을 들 수 있다. 전이성 전립선암 환자가 꾸준히 증가하고, 치료의 발전이 빠른 만큼 향후 개정안에서 극복되기를 기대한다.

감사의 글(Acknowledgement)

본 치료지침 개정안은 대한종양내과학회의 전이성 전립선암을 진료하는 종양내과 전문의를 중심으로 대한비뇨기종양학회와 대한방사선종양학회의 추천위원이 함께 작성하였고, 동 학회들의 인준을 받았다. 본 개정안은 보건복지부 암정복추진연구개발사업 지원으로 이루어졌다(No.1720150). 우선 과도한 업무에도 불구하고, 자발적으로 참여해 주신 모든 개발위원, 집필위원, 검토위원님들께 진심으로 깊은 감사를 표한다. 마지막으로 본 치료지침의 초판 발간부터 금번 개정안까지 물심양면으로 도움을 주신 대한항암요법연구회 비뇨기암·부인암분과의 위원장이신 이재련 교수님께 깊은 감사를 표한다.

1. Morris, M.J., *et al.*, Optimizing Anticancer Therapy in Metastatic Non-Castrate Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 2018. 36(15): p. 1521-39.
2. Network, N.C.C. *Prostate Cancer (Version 2.2019)*. 2019; Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf.
3. Cornford, P., *et al.*, EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2017. 71(4): p. 630-42.
4. Parker, C., *et al.*, Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[†]. *Annals of Oncology*, 2015. 26(suppl_5): p. v69-v77.
5. Samson, D.J., *et al.*, Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer*, 2002. 95(2): p. 361-76.
6. Trachtenberg, J., *et al.*, A phase 3, multicenter, open label, randomized study of abarelix versus leuprolide plus daily antiandrogen in men with prostate cancer. *J Urol*, 2002. 167(4): p. 1670-4.
7. Klotz, L., *et al.*, The efficacy and safety of degarelix: a 12-month, comparative, randomized, open-label, parallel-group phase III study in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008. 102(11): p. 1531-8.
8. Gravis, G., *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(2): p. 149-58.
9. Sweeney, C.J., *et al.*, Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2015. 373(8): p. 737-46.
10. Kyriakopoulos, C.E., *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(11): p. 1080-7.
11. James, N.D., *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(10024): p. 1163-77.
12. Clarke, N.W., *et al.*, Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial. *Ann Oncol*, 2019.
13. Gravis, G., *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(2): p. 256-62.
14. Tucci, M., *et al.*, Addition of Docetaxel to Androgen Deprivation Therapy for Patients with Hormone-sensitive Metastatic Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Eur Urol*, 2016. 69(4): p. 563-73.
15. Vale, C.L., *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(2): p. 243-56.
16. Franke, R.M., *et al.*, Castration-dependent pharmacokinetics of docetaxel in patients with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(30): p. 4562-7.
17. Kushnir, I., *et al.*, The timing of docetaxel initiation in metastatic castrate-sensitive prostate cancer and the rate of chemotherapy-induced toxicity. *Med Oncol*, 2019. 36(2): p. 18.
18. Attard, G., A.S. Belldegrun, and J.S. de Bono, Selective blockade of androgenic steroid synthesis by novel lyase inhibitors as a therapeutic strategy for treating metastatic prostate cancer. *BJU Int*, 2005. 96(9): p. 1241-6.
19. Tran, C., *et al.*, Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science*, 2009. 324(5928): p. 787-90.
20. Clegg, N.J., *et al.*, ARN-509: a novel antiandrogen for prostate cancer treatment. *Cancer Res*, 2012. 72(6): p. 1494-503.
21. Fizazi, K., *et al.*, Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2017. 377(4): p. 352-60.
22. Fizazi, K., *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(5): p. 686-700.
23. James, N.D., *et al.*, Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med*, 2017. 377(4): p. 338-351.

24. Hoyle, A.P., *et al.*, Abiraterone in "High-" and "Low-risk" Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer. *Eur Urol*, 2019.
25. Davis, I.D., *et al.*, Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019. 381(2): p. 121-31.
26. Armstrong, A.J., *et al.*, ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 0(0): p. JCO.19.00799.
27. Chi, K.N., *et al.*, Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2019. 381(1): p. 13-24.
28. Studer, U.E., *et al.*, Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol*, 2006. 24(12): p. 1868-76.
29. Kirk, D., Timing and choice of androgen ablation. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 2004. 7(3): p. 217-22.
30. Studer, U.E., *et al.*, Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J Clin Oncol*, 2004. 22(20): p. 4109-18.
31. Oefelein, M.G., *et al.*, Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology*, 2000. 56(6): p. 1021-4.
32. Scher, H.I., *et al.*, Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2008. 26(7): p. 1148-59.
33. Eisenhauer, E.A., *et al.*, New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 2009. 45(2): p. 228-47.
34. Schwartz, L.H., *et al.*, RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 2016. 62: p. 138-45.
35. Leone, G., *et al.*, Antiandrogen withdrawal syndrome (AAWS) in the treatment of patients with prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2018. 25(1): p. R1-r9.
36. Ryan, C.J., *et al.*, Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*, 2013. 368(2): p. 138-48.
37. Basch, E., *et al.*, Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(12): p. 1193-9.
38. Beer, T.M., *et al.*, Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*, 2014. 371(5): p. 424-33.
39. de Bono, J.S., *et al.*, Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2011. 364(21): p. 1995-2005.
40. Fizazi, K., *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(10): p. 983-92.
41. Scher, H.I., *et al.*, Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med*, 2012. 367(13): p. 1187-97.
42. Graff, J.N., *et al.*, Efficacy and safety of enzalutamide in patients 75 years or older with chemotherapy-naive metastatic castration-resistant prostate cancer: results from PREVAIL. *Ann Oncol*, 2016. 27(2): p. 286-94.
43. Tannock, I.F., *et al.*, Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*, 2004. 351(15): p. 1502-12.
44. Berthold, D.R., *et al.*, Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol*, 2008. 26(2): p. 242-5.
45. Kellokumpu-Lehtinen, P.L., *et al.*, 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2013. 14(2): p. 117-24.
46. de Bono, J.S., *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(9747): p. 1147-54.
47. Eisenberger, M., *et al.*, Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m²) and the Currently Approved Dose (25 mg/m²) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. *J Clin Oncol*, 2017. 35(28): p. 3198-3206.
48. Oudard, S., *et al.*, Cabazitaxel Versus Docetaxel As First-Line Therapy for Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Randomized Phase III Trial-FIRSTANA. *J Clin Oncol*, 2017. 35(28): p. 3189-97.
49. de Wit, R., *et al.*, Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019.

50. Parker, C., *et al.*, Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369(3): p. 213-23.
51. Smith, M., *et al.*, Addition of radium-223 to abiraterone acetate and prednisone or prednisolone in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases (ERA 223): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(3): p. 408-19.
52. Mullane, S.A. and E.M. Van Allen, Precision medicine for advanced prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2016. 26(3): p. 231-9.
53. The Molecular Taxonomy of Primary Prostate Cancer. *Cell*, 2015. 163(4): p. 1011-25.
54. Castro, E., *et al.*, Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2013. 31(14): p. 1748-57.
55. Mateo, J., *et al.*, DNA Repair in Prostate Cancer: Biology and Clinical Implications. *Eur Urol*, 2017. 71(3): p. 417-25.
56. Mateo, J., *et al.*, DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*, 2015. 373(18): p. 1697-708.
57. Mateo, J., *et al.*, Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2020. 21(1): p. 162-74.
58. Hussain, M., *et al.*, LBA12_PRRProfound: Phase III study of olaparib versus enzalutamide or abiraterone for metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) with homologous recombination repair (HRR) gene alterations. *Annals of Oncology*, 2019. 30(Supplement_5).
59. Beer, T.M., *et al.*, Randomized, Double-Blind, Phase III Trial of Ipilimumab Versus Placebo in Asymptomatic or Minimally Symptomatic Patients With Metastatic Chemotherapy-Naive Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol*, 2017. 35(1): p. 40-7.
60. Package Insert. KEYTRUDA (pembrolizumab). *Whitehouse Station, NJ: Merck & Co, Inc.*;2017.
61. Hansen, A.R., *et al.*, Pembrolizumab for advanced prostate adenocarcinoma: findings of the KEYNOTE-028 study. *Ann Oncol*, 2018. 29(8): p. 1807-13.
62. Antonarakis, E.S., *et al.*, Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol*, 2020. 38(5): p. 395-405.
63. El-Amm, J. and J.B. Aragon-Ching, The Current Landscape of Treatment in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Clin Med Insights Oncol*, 2019. 13: p. 1179554919833927.
64. Smith, M.R., *et al.*, Denosumab and bone metastasis-free survival in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol*, 2013. 31(30): p. 3800-6.
65. Smith, M.R., *et al.*, Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2005. 23(13): p. 2918-25.
66. Smith, M.R., *et al.*, Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378(15): p. 1408-18.
67. Hussain, M., *et al.*, Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2018. 378(26): p. 2465-74.
68. Fizazi, K., *et al.*, Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med*, 2019. 380(13): p. 1235-46.
69. de Morree, E.S., *et al.*, Association of Survival Benefit With Docetaxel in Prostate Cancer and Total Number of Cycles Administered: A Post Hoc Analysis of the Mainsail Study. *JAMA Oncol*, 2017. 3(1): p. 68-75.
70. de Bono, J.S., *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(4): p. 656-64.
71. Khalaf, D.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(12): p. 1730-9.
72. Mountzios, I., *et al.*, Intermittent docetaxel chemotherapy in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Urology*, 2011. 77(3): p. 682-7.
73. Caffo, O., *et al.*, Multiple rechallenges for castration-resistant prostate cancer patients responding to first-line docetaxel: assessment of clinical outcomes and predictive factors. *Urology*, 2012. 79(3): p. 644-9.
74. Di Lorenzo, G., *et al.*, Phase II study of docetaxel re-treatment in docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *BJU Int*, 2011. 107(2): p. 234-9.
75. Lavaud, P., *et al.*, Anticancer Activity and Tolerance of Treatments Received Beyond Progression in Men Treated Upfront with Androgen Deprivation Therapy With or Without Docetaxel for Metastatic Castration-naive Prostate Cancer in the GETUG-AFU 15 Phase 3 Trial. *Eur Urol*, 2018. 73(5): p. 696-703.
76. Saad, F., *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(11): p. 879-82.
77. Saad, F., *et al.*, A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst*, 2002. 94(19): p. 1458-68.
 78. Small, E.J., *et al.*, Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2003. 21(23): p. 4277-84.
 79. Ernst, D.S., *et al.*, Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol*, 2003. 21(17): p. 3335-42.
 80. Fizazi, K., *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(9768): p. 813-22.
 81. Smith, M.R., *et al.*, Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol*, 2014. 32(11): p. 1143-50.
 82. Kamba, T., *et al.*, A phase III multicenter, randomized, controlled study of combined androgen blockade with versus without zoledronic acid in prostate cancer patients with metastatic bone disease: results of the ZAPCA trial. *Int J Clin Oncol*, 2017. 22(1): p. 166-173.
 83. Droz, J.P., *et al.*, Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol*, 2014. 15(9): p. e404-14.
 84. Horwich, A., *et al.*, Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2013. 24 Suppl 6: p. vi106-14.
 85. Body, J.J., *et al.*, Hypocalcaemia in patients with metastatic bone disease treated with denosumab. *Eur J Cancer*, 2015. 51(13): p. 1812-21.
 86. Smith, M.R., *et al.*, Risk of clinical fractures after gonadotropin-releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *J Urol*, 2006. 175(1): p. 136-9; discussion 139.
 87. Shahinian, V.B., *et al.*, Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med*, 2005. 352(2): p. 154-64.
 88. Sun, M., *et al.*, Comparison of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists and Orchiectomy: Effects of Androgen-Deprivation Therapy. *JAMA Oncol*, 2016. 2(4): p. 500-7.
 89. Michaelson, M.D., *et al.*, Randomized controlled trial of annual zoledronic acid to prevent gonadotropin-releasing hormone agonist-induced bone loss in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2007. 25(9): p. 1038-42.
 90. Greenspan, S.L., *et al.*, Effect of once-weekly oral alendronate on bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a randomized trial. *Ann Intern Med*, 2007. 146(6): p. 416-24.
 91. Smith, M.R., *et al.*, Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med*, 2009. 361(8): p. 745-55.
 92. Lutz, S., The role of radiation therapy in controlling painful bone metastases. *Curr Pain Headache Rep*, 2012. 16(4): p. 300-6.
 93. Goblirsch, M.J., P.P. Zwolak, and D.R. Clohisy, Biology of bone cancer pain. *Clin Cancer Res*, 2006. 12(20 Pt 2): p. 6231s-235s.
 94. Vakaet, L.A. and T. Boterberg, Pain control by ionizing radiation of bone metastasis. *Int J Dev Biol*, 2004. 48(5-6): p. 599-606.
 95. Howell, D.D., *et al.*, Single-fraction radiotherapy versus multifraction radiotherapy for palliation of painful vertebral bone metastases-equivalent efficacy, less toxicity, more convenient: a subset analysis of Radiation Therapy Oncology Group trial 97-14. *Cancer*, 2013. 119(4): p. 888-96.
 96. Hartsell, W.F., *et al.*, Randomized trial of short- versus long-course radiotherapy for palliation of painful bone metastases. *J Natl Cancer Inst*, 2005. 97(11): p. 798-804.
 97. Lutz, S., *et al.*, Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2011. 79(4): p. 965-76.
 98. Lutz, S., *et al.*, Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol*, 2017. 7(1): p. 4-12.
 99. Chow, E., *et al.*, Update on the systematic review of palliative radiotherapy trials for bone metastases. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2012. 24(2): p. 112-24.
 100. Huisman, M., *et al.*, Effectiveness of reirradiation for painful bone metastases: a systematic review and meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 84(1): p. 8-14.
 101. Hoskin, P., *et al.*, A Multicenter Randomized Trial of Ibandronate Compared With Single-Dose Radiotherapy for Localized Metastatic Bone Pain in Prostate Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2015. 107(10).

102. Parker, C.C., *et al.*, Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*, 2018. 392(10162): p. 2353-66.
103. Ost, P., *et al.*, Surveillance or Metastasis-Directed Therapy for Oligometastatic Prostate Cancer Recurrence: A Prospective, Randomized, Multicenter Phase II Trial. *J Clin Oncol*, 2018. 36(5): p. 446-53.
104. Tran, P., *et al.*, OC-0505: Interim results of a randomized trial of observation versus SABR for oligometastatic prostate cancer. *Radiotherapy and Oncology*, 2018. 127: p. S261.
105. Connor, M.J., *et al.*, Cytoreductive treatment strategies for de novo metastatic prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019.
106. Holzbeierlein, J.M., M.D. McLaughlin, and J.B. Thrasher, Complications of androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Curr Opin Urol*, 2004. 14(3): p. 177-83.
107. Elliott, S., *et al.*, Androgen deprivation therapy for prostate cancer: recommendations to improve patient and partner quality of life. *J Sex Med*, 2010. 7(9): p. 2996-3010.
108. de Voogt, H.J., *et al.*, Cardiovascular side effects of diethylstilbestrol, cyproterone acetate, medroxyprogesterone acetate and estramustine phosphate used for the treatment of advanced prostatic cancer: results from European Organization for Research on Treatment of Cancer trials 30761 and 30762. *J Urol*, 1986. 135(2): p. 303-7.
109. Aversa, A., *et al.*, Testosterone and phosphodiesterase type-5 inhibitors: new strategy for preventing endothelial damage in internal and sexual medicine? *Ther Adv Urol*, 2009. 1(4): p. 179-97.
110. DiBlasio, C.J., *et al.*, Patterns of sexual and erectile dysfunction and response to treatment in patients receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *BJU Int*, 2008. 102(1): p. 39-43.
111. Tunio, M.A., *et al.*, Optimal prophylactic and definitive therapy for bicalutamide-induced gynecomastia: results of a meta-analysis. *Curr Oncol*, 2012. 19(4): p. e280-8.
112. Viani, G.A., L.G. Bernardes da Silva, and E.J. Stefano, Prevention of gynecomastia and breast pain caused by androgen deprivation therapy in prostate cancer: tamoxifen or radiotherapy? *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012. 83(4): p. e519-24.
113. Lu-Yao, G., T.A. Stukel, and S.L. Yao, Changing patterns in competing causes of death in men with prostate cancer: a population based study. *J Urol*, 2004. 171(6 Pt 1): p. 2285-90.
114. O'Farrell, S., *et al.*, Risk and timing of cardiovascular disease after androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(11): p. 1243-51.
115. Saigal, C.S., *et al.*, Androgen deprivation therapy increases cardiovascular morbidity in men with prostate cancer. *Cancer*, 2007. 110(7): p. 1493-500.
116. Keating, N.L., A.J. O'Malley, and M.R. Smith, Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2006. 24(27): p. 4448-56.
117. D'Amico, A.V., *et al.*, Influence of androgen suppression therapy for prostate cancer on the frequency and timing of fatal myocardial infarctions. *J Clin Oncol*, 2007. 25(17): p. 2420-5.
118. Efstathiou, J.A., *et al.*, Cardiovascular mortality after androgen deprivation therapy for locally advanced prostate cancer: RTOG 85-31. *J Clin Oncol*, 2009. 27(1): p. 92-9.
119. Nguyen, P.L., *et al.*, Association of androgen deprivation therapy with cardiovascular death in patients with prostate cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Jama*, 2011. 306(21): p. 2359-66.
120. Roach, M., 3rd, *et al.*, Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*, 2008. 26(4): p. 585-91.
121. Tsai, H.K., *et al.*, Androgen deprivation therapy for localized prostate cancer and the risk of cardiovascular mortality. *J Natl Cancer Inst*, 2007. 99(20): p. 1516-24.
122. Voog, J.C., *et al.*, Cardiovascular Mortality Following Short-term Androgen Deprivation in Clinically Localized Prostate Cancer: An Analysis of RTOG 94-08. *Eur Urol*, 2016. 69(2): p. 204-10.
123. Alibhai, S.M., *et al.*, Impact of androgen deprivation therapy on cardiovascular disease and diabetes. *J Clin Oncol*, 2009. 27(21): p. 3452-8.
124. Nanda, A., *et al.*, Hormonal therapy use for prostate cancer and mortality in men with coronary artery disease-induced congestive heart failure or myocardial infarction. *Jama*, 2009. 302(8): p. 866-73.
125. Gupta, D., *et al.*, Cardiovascular and Metabolic Effects of Androgen-Deprivation Therapy for Prostate Cancer. *J Oncol Pract*, 2018. 14(10): p. 580-87.
126. Levine, G.N., *et al.*, Androgen-deprivation therapy in prostate cancer and cardiovascular risk: a science advisory from the American Heart Association, American Cancer Society, and American Urological Association: endorsed by the American Society for Radiation

Oncology. *Circulation*, 2010. 121(6): p. 833-40.

127. Bosco, C., *et al.*, Quantifying observational evidence for risk of fatal and nonfatal cardiovascular disease following androgen deprivation therapy for prostate cancer: a meta-analysis. *Eur Urol*, 2015. 68(3): p. 386-96.
128. Wilcox, C., *et al.*, Androgen deprivation therapy for prostate cancer does not increase cardiovascular mortality in the long term. *Oncology*, 2012. 82(1): p. 56-8.
129. D'Amico, A.V., *et al.*, Long-term Follow-up of a Randomized Trial of Radiation With or Without Androgen Deprivation Therapy for Localized Prostate Cancer. *Jama*, 2015. 314(12): p. 1291-3.
130. Guan, J., *et al.*, ABCDE Steps for Heart and Vascular Wellness Following a Prostate Cancer Diagnosis. *Circulation*, 2015. 132(18): p. e218-e220.
131. Shahinian, V.B., *et al.*, Risk of the "androgen deprivation syndrome" in men receiving androgen deprivation for prostate cancer. *Arch Intern Med*, 2006. 166(4): p. 465-71.
132. Nead, K.T., *et al.*, Association Between Androgen Deprivation Therapy and Risk of Dementia. *JAMA Oncol*, 2017. 3(1): p. 49-55.
133. Alibhai, S.M., *et al.*, Impact of androgen-deprivation therapy on cognitive function in men with nonmetastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*, 2010. 28(34): p. 5030-7.
134. Cherrier, M.M., *et al.*, Testosterone supplementation improves spatial and verbal memory in healthy older men. *Neurology*, 2001. 57(1): p. 80-8.
135. Green, H.J., *et al.*, Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cyproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int*, 2002. 90(4): p. 427-32.
136. Sun, M., *et al.*, Cognitive Impairment in Men with Prostate Cancer Treated with Androgen Deprivation Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Urol*, 2018. 199(6): p. 1417-25.
137. Yang, J., *et al.*, Dissociation of event-based prospective memory and time-based prospective memory in patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a neuropsychological study. *Eur J Cancer Care (Engl)*, 2015. 24(2): p. 198-204.
138. Hirano, D., *et al.*, Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol*, 2004. 45(5): p. 586-92; discussion 592.
139. Ismail, A.H., *et al.*, Androgen ablation promotes neuroendocrine cell differentiation in dog and human prostate. *Prostate*, 2002. 51(2): p. 117-25.
140. Nadal, R., *et al.*, Small cell carcinoma of the prostate. *Nat Rev Urol*, 2014. 11(4): p. 213-9.
141. Wang, H.T., *et al.*, Neuroendocrine Prostate Cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis-a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol*, 2014. 32(30): p. 3383-90.
142. Yao, J.L., *et al.*, Small cell carcinoma of the prostate: an immunohistochemical study. *Am J Surg Pathol*, 2006. 30(6): p. 705-12.
143. Aggarwal, R., *et al.*, Clinical and Genomic Characterization of Treatment-Emergent Small-Cell Neuroendocrine Prostate Cancer: A Multi-institutional Prospective Study. *J Clin Oncol*, 2018. 36(24): p. 2492-503.
144. Spiess, P.E., *et al.*, Treatment outcomes of small cell carcinoma of the prostate: a single-center study. *Cancer*, 2007. 110(8): p. 1729-37.
145. Corn, P.G., *et al.*, Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*, 2019. 20(10): p. 1432-43.



2020 전이성 전립선암 치료지침

Korean Treatment Guideline for Metastatic Prostate Cancer

인쇄일 2020년 7월 15일

발행일 2020년 7월 15일

발 행 대한종양내과학회
서울특별시 종로구 새문안로 92 광화문 오피시아 2220호
ksmo@ksmo.or.kr

대한항암요법연구회
서울특별시 강남구 테헤란로84길 15, 시몬타워 4층
kcsng@kcsng.org

제 작 엠엠케이커뮤니케이션즈(주)
서울시 강남구 논현로 523 노바빌딩 3층
Tel. 02-2007-5400, Fax. 02-3452-5984
<http://www.mmk.co.kr>
대 표: 이영화
편 집: 양관재, 장유진
디자인: 윤지원

ISBN 979-11-952934-2-1-93510



9 791195 293421
ISBN 979-11-952934-2-1

- 본 진료지침 개정안은 보건복지부 암정복추진연구개발사업의 지원을 받아 수행되었습니다(No.1720150).
- 본 책자는 대한종양내과학회와 대한항암요법연구회에 소유권이 있습니다. 대한종양내과학회와 대한항암요법연구회의 승인 없이 상업적인 목적으로 사용되거나 판매될 수 없으며, 본 책자의 내용을 무단 전재하는 것을 금합니다. 가공·인용할 시에는 반드시 출처를 밝혀 주시기 바랍니다.
- 전이성 전립선암 치료지침은 대한종양내과학회 홈페이지(<http://www.ksmo.or.kr>)에서도 다운로드 가능합니다.

