

호르몬민감성 전립선암 환자의 치료에 있어서 간헐적 남성호르몬박탈요법이 지속적 남성호르몬박탈요법에 비해 좋은 치료법인가?

아주대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김선일 · 김세중

Is Intermittent Androgen Deprivation Therapy a Better Treatment Than Continuous Androgen Deprivation Therapy in the Treatment of Patients with Hormone-Sensitive Prostate Cancer?

Sun Il Kim, Se Joong Kim

Department of Urology, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Accumulated experience indicates that intermittent androgen deprivation (IADT) is an acceptable treatment option for patients with prostate cancer that need ADT. Compared to continuous ADT (CADT), IADT has the advantages of being more economic and less detrimental to the quality of life, and shows similar efficacy in terms of overall survival and disease progression. For this reason, European Association of Urology Guideline and National Comprehensive Cancer Network Guideline recommend its use for the treatment of prostate cancer. Recently, several randomized phase 3 trials comparing IADT with CADT have been published (SEUG9401, TAP22, FinnProstate VII, NCT3653, SEUG9901 and SWOG9346). These heterogeneous studies have shown that IADT is at least non-inferior to CADT in terms of overall survival and disease progression, except for the SWOG9346 trial which was unable to rule out that IADT may decrease overall survival by 20% compared to CADT. The effect of IADT on quality of life was positive with many studies demonstrating significantly better quality of life score compared to CADT. However, these studies should be criticized for not being able to show any prolongation of time to progression as has been shown in the experimental settings. New studies with different designs should elicit undiscovered effectiveness of IADT in the future. For the time being, IADT should be considered in every patient who could potentially benefit from recovery of testosterone, but the method of IADT should be individualized rather than strictly abide by the arbitrarily set criteria in the randomized trial settings. (**Korean J Urol Oncol 2013;11:128-132**)

Key Words: Prostate cancer, Androgens, Antineoplastic hormonal drugs, Survival, Quality of life

서 론

암의 치료 성적이 좋아지고 암 생존자가 늘어나면서 최근에는 치료 못지 않게 암 생존자들의 삶의 질 보존에 많은 관심이 가고 있다. 전립선암의 경우 비교적 느린 진행을 하는 만큼 환자가 치료를 받는 기간이 길며 이에 따라 치료에 따르는 부작용에 오랫동안 노출된다. 거세를 포함한 남성 호르몬박탈요법 (androgen deprivation therapy; ADT)은 진행

Received November 26, 2013, Revised December 11, 2013,
Accepted December 12, 2013

Corresponding Author: Sun Il Kim, Department of Urology, Ajou University School of Medicine, San 5, Woncheon-dong, Youngtong-gu, Suwon 443-721, Korea. Tel: 82-31-219-5274, Fax: 82-31-219-5276, E-mail: sikimuro@ajou.ac.kr

성 전립선암 환자의 일차 치료법으로 오랫동안 일관되게 사용되어 왔다. 뿐만 아니라 국소 또는 국소진행성암에 대한 근치적 치료 후 생화학적 재발을 보이는 경우나 방사선 요법의 효과를 상승시킬 목적 등으로 ADT의 사용은 계속 확대되고 있다. 현재 전립선암으로 진단받은 환자들이 진단 후 6개월 내에 ADT를 받을 가능성은 약 40%로 추산된다.¹ 수술적 거세는 심리적인 거부감, 비가역적이라는 이유로 점차 뇌하수체로부터 분비되는 gonadotropin을 억제하는 화학적 거세로 대체되고 있다. 화학적 거세는 그렇게 하는 것이 가능한 환자에게 한해서 치료를 중단하여 체내 테스토스테론을 치료 전 수준으로 회복시킬 수 있다는 추가적인 장점이 있다.

간헐적 남성호르몬박탈요법 (intermittent ADT; IADT)의 최초 보고는 prostate-specific antigen (PSA)이 보편화되기 전으로서 diethylstilbestrol을 사용하던 전이성 전립선암 환자들에게 치료를 중단하였다가 골동통이 재발한 경우 재차 투여하였더니 좋은 반응을 보였으며, 치료를 중단한 동안 거의 모든 환자에서 성기능이 회복되었다는 내용이었다.² 또한 Bruchovski 등³과 Akakura 등⁴은 각각 Shionogi carcinoma를 이용한 세포배양과 동물실험을 통해 교차적이고 반복적인 남성호르몬의 차단과 남성호르몬에의 노출이 궁극적인 남성호르몬 비의존성 줄기세포의 증가를 억제하고 분화된 암세포의 증식을 유도하여 세포자멸사의 능력을 유지하게 함으로써 호르몬 비의존성으로의 진행까지의 기간을 연장함을 증명하였다.

IADT는 지속적인 ADT (continuous ADT; CADT)에 비해 병의 진행률이나 사망률이 비등하면서 환자의 삶의 질 보존, 경제적인 측면에서 이득이 있음을 이유로 현재 널리 시행되고 있으며 European Association of Urology Guideline과 National Comprehensive Cancer Network Guideline 등에서도 적극 권장하고 있다.

국내에서도 전립선암 환자의 치료에 luteinizing hormone releasing hormone analogue (LHRHa)을 이용한 ADT가 사용되기 시작한지 20여 년이 되었으며 1999년에 IADT에 대한 첫 국내 보고가 있었지만 이에 대한 관심이나 연구는 활발하지 못한 실정이다.⁵

최근 2-3년 동안 IADT와 CADT를 비교한 3상 무작위 배정 임상시험의 결과들이 수년간의 연구기간을 거쳐 속속 발표되었다. 이에 외국에서 발표된 주요 3상 무작위 배정 임상시험의 결과들을 중심으로 IADT의 유용성과 최적의 ADT 방법은 어떤 것인지에 대해 고찰하고자 한다.

본 론

1. 3상 무작위배정 시험의 결과

그간 이루어진 대표적인 CADT와의 무작위배정 3상 비교연구들을 살펴보면 대상 환자 (전이성암, 비전이성 진행성암), ADT의 방법 (maximal androgen blockade, LHRHa, steroidal antiandrogen), 무작위배정 전 induction ADT 기간 (3-8개월) 등이 다양하지만 대부분 PSA 최저점이 4ng/ml 이하로 떨어진 경우 무작위배정을 하여 IADT에 배정될 경우 호르몬치료를 중단하고 PSA가 10이나 20ng/ml 이상으로 증가할 때까지는 호르몬치료 중단 상태를 지속시켜 가능한 긴 치료중단 시기를 유지하였던 점에 주목하게 된다. 그 결과 삶의 질, 특히 성기능의 유지 면에서 IADT가 CADT에 비해 다소 이득이 있으면서 두 군간에 병의 진행과 생존율에 통계학적으로 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다 (Table 1, 2).⁶⁻¹²

그러나 동물실험에서 IADT가 CADT에 비해 거세저항성으로의 진행 시간을 3배 가량 연장시킨 결과로부터 기대된 것과는 달리 IADT의 진행억제 효과는 어느 연구에서도 증명되지 못했다. TAP22는 전이성암 환자들만을 대상으로 하여 IADT가 CADT에 비해 사망까지의 기간을 20% 연장할 것이라는 낙관적인 가설로 출발하여 비교적 적은 수 (최종 173명)의 피험자가 필요하였으나 44개월의 중간 추적기간 동안 전체생존율에 있어서 두 군간에 차이가 없는 것으로 나타났다.⁷ 이는 애초에 CADT군의 중앙생존기간이 30개월 일 것으로 가정하였으나 실제 그보다 훨씬 긴 52개월로 나타났다으므로 결과적으로 가설에 문제가 있었던 것으로 판단된다. CADT에 비하여 IADT의 비열등성을 가설로 한 여러 연구에서도 같은 결과가 도출되었으며¹⁰⁻¹² M1 전립선암만을 대상으로 한 가장 큰 규모의 SWOG9346 연구에서는 IADT의 비열등성을 증명하는 연구임에도 불구하고 IADT의 hazard ratio가 1.10 (CI: 0.99-1.23)으로 IADT의 사망률이 20% 증가할 것이라는 가설을 기각하지 못하는 결과가 나왔다.¹² 이와는 반대로 국소진행성 및 전이성 전립선암 환자들을 대상으로 한 South European Urological Group (SEUG) 9401 trial은 진행까지의 시간 (time to progression; TTP)이 CADT군에 비해 IADT군에서 30% 단축될 것이라는 부정적인 가설로 출발하였으며 induction ADT 기간이 3개월에 머문 것이 특징이다. 이 연구에서는 TTP가 IADT군에 비해 CADT군에서 긴 것으로 나타났으나 (HR=0.81) 통계학적으로 유의하지는 않았다.⁶

삶의 질 면에 있어서는 예상할 수 있듯이 ADT의 대표적인 초기 부작용인 열성홍조와 성기능장애의 발생이 CADT

Table 1. Study methods and design of important phase 3 randomized trials comparing intermittent androgen deprivation therapy with continuous androgen deprivation therapy

Name of trial	Stage	Mode of ADT	Induction ADT (months)	Randomization PSA criteria (ng/ml)	On-treatment PSA criteria (ng/ml)	Trial design
SEUG9401 ⁶	Adv	MAB	3	<4 or >80% below initial	>10 if symptom (+), >20 if symptom (-) or >20% nadir	30% shorter TTP for IADT
TAP22 ⁷	M1	MAB	6	<4	>10	20% better OS for IADT
FinnProstate VII ^{8,9}	Adv	LHRHa	6	<10 or >50% if <20	>20	HR for progression of 1.345 for CADT
NCT3653 ¹⁰	Failed RT	LHRHa	8		>10	Non-inferiority of IADT for OS
SEUG9901 ¹¹	Adv	CPA	3.5	<3	>20 or symptom (+)	Non-inferiority of IADT for OS
SWOG9346 ¹²	M1	MAB	7	<4	>20	Non-inferiority of IADT for OS

ADT: androgen deprivation therapy, PSA: prostate specific antigen, Adv: advanced, MAB: maximal androgen blockade, TTP: time to progression, IADT: intermittent ADT, OS: overall survival, LHRHa: luteinizing hormone-releasing hormone agonist, HR: hazard ratio, CADT: continuous ADT, RT: radiotherapy, CPA: cyproterone acetate.

Table 2. Results of important phase 3 randomized trials comparing intermittent androgen deprivation therapy with continuous androgen deprivation therapy

Name of trial	No. of cases	TTP (months)	OS	Summary of result	QoL for IADT
SEUG9401 ⁶	626	HR 0.81 for CADT	IADT: 45.9% CADT: 45.8% (HR: 0.99)	Same PFS, same OS	Same QoL, better Sexual activity
TAP22 ⁷	173	IADT: 18.0 CADT: 24.1	IADT: 43.1% CADT: 45.8%	Same OS	Same
FinnProstate VII ^{8,9}	554	IADT: 34.5 CADT: 30.2 (HR: 1.08)	IADT: 45.2 mo CADT: 45.7 mo (HR: 1.15)	Same PFS, same OS	Better QoL
NCT3653 ¹⁰	1,386		IADT: 61.2% CADT: 63.2% (HR: 1.02)	Same OS	Better QoL
SEUG9901 ¹¹	918		IADT: 44.2% CADT: 41.4% (HR: 0.90)	Same OS	Same QoL, better Sexual activity
SWOG9346 ¹²	1,535	IADT: 16.9 CADT: 11.5	IADT: 5.1yr CADT: 5.8yr (HR: 1.10)	Cannot rule out 20% increase in risk of death for IADT	Better erectile function and mental health

TTP: time to progression, OS: overall survival, QoL: quality of life, IADT: intermittent androgen deprivation therapy, HR: hazard ratio, CADT: continuous androgen deprivation therapy, PFS: progression-free survival.

군에 비해 IADT군에서 적게 나타났으며 이는 off treatment 시기에 테스토스테론의 치료 전 수준으로의 회복과 연관이 있다.^{6,7,10,11} QoL 설문지를 통한 삶의 질 평가에서는 두 군간에 별 차이가 없거나^{6,7,11} IADT군에서 약간 높은 것으로 나타났다.¹⁰ 삶의 질과 부작용에 대한 별도의 분석연구를 발표한 FinnProstate VII 만이 IADT군에서 확실한 우월성을 보였다.⁹ 삶의 질과 관련해서 IADT군에서 일관성 있게 우월한

결과를 보이지 못한 것은 설문조사 방법의 문제에서 찾을 수도 있는데 치료 시작시점과 off treatment 끝나는 시점에 삶의 질을 평가한 FinnProstate VII trial과는 달리 다른 연구에서는 그런 시점과 관계 없이 일정한 시간 간격에 따라 또는 미리 정한 시점에 삶의 질을 평가한 것이 한계점으로 지적되고 있다.

2. 3상 무작위배정 시험에 대한 비판

IADT에 대한 3상 시험들에서 기대했던 것과는 달리 IADT가 CADT에 비해 생존율을 증가시키지 못한 데 대해 아직 뚜렷한 설명이 이루어지지 않고 있다. 필자의 생각으로는 3상 시험의 디자인의 적절성에 의문이 가는 부분이 있어 지적하고자 한다. 첫째, induction ADT 기간인 3-8개월이 충분한지에 대한 의문이다. Gleave 등¹³은 induction ADT 기간과 on treatment 기간이 적어도 9개월이 되어야 함을 주장하였다. 그 근거로는 ADT를 받는 많은 환자들에 있어서 PSA 최저점과 최고의 연부조직 퇴행이 8-9개월이 지나야 일어난다는 점과 신보조 호르몬치료 시 PSA 최저점에 주로 6개월 이후에 도달한다는 점을 들었다.^{14,15} 또한 8개월간의 신보조 호르몬치료 후의 전립선절제술 조직과 생검조직에서 증식표지자인 Ki-67과 PCNA에 대한 면역염색을 하여 비교한 결과 전립선절제술 조직에서는 활성이 거의 없거나 생검조직에 비해 많이 감소되어 있었다.¹⁶ 마지막으로 항세포자멸사 종양단백질인 Bcl-2의 농도가 신보조 호르몬치료 후 3개월 내에 증가하기 시작하여 8개월째까지 증가해 있는데¹⁷ 이는 거세유도 세포자멸사에 대항하는 역할로 풀이되며 이는 종양이 지속적으로 퇴행하는 이 즈음에 호르몬 치료를 중단함으로써 Bcl-2를 감소시키는 점점으로 봐야 한다는 결론을 내릴 수 있다. 대부분의 3상 연구에서 3-8개월의 짧은 induction ADT 기간 후에 PSA 최저점에 도달한 경우 서둘러 ADT를 중단한 것은 빠르고 확실한 성기능의 회복을 염두에 둔 것으로 풀이되지만 이는 불충분한 정도의 종양 퇴행으로 인하여 오히려 빠른 진행을 초래할 수 있을 것으로 생각된다.

둘째, IADT와 CADT로 무작위배정을 하는 PSA의 기준치인 4ng/ml은 전립선생검의 적응증이 되는 정상 PSA 범위인 PSA <4ng/ml을 그대로 적용한 것으로 풀이되는데, 전립선암의 진단에 적용되는 기준을 ADT후의 효과 판정에 적용하는 것은 그 적절성이 명쾌하게 설명되지 않는다. Strum 등¹⁸은 induction ADT 기간을 평균 19개월로 장기간 유지하고 ADT를 중단 후 PSA가 5ng/ml 초과 시에 ADT를 재개하는 방법으로 93명의 환자들을 치료한 결과 PSA 최저치가 측정불가(<0.05ng/ml) 상태로 1년 이상 지속된 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 off treatment 기간이 유의하게 긴 것을 관찰하였다. 이 결과로 유추하면 induction ADT를 PSA가 측정 불가능한 수준으로 1년 이상 유지한다면 최소한 삶의 질 향상 측면에서 CADT에 비해 우월성을 나타낼 것으로 예상해볼 수 있으나 이 연구는 후향적 분석이라는 한계가 있으며 이후 이 결과를 뒷받침할 만한 후속 연구가 이루어지지 않아서 결론을 내릴 수 없다.

셋째, off treatment 기간 후 ADT를 재개하는 PSA 기준인 10이나 20ng/ml은 인위적으로 설정한 기준이며 off treatment 기간을 최대한으로 연장하여 호르몬민감성 암세포의 충분한 증식을 돕고 좋은 삶의 질을 유지한다는 명분이 있다. 그러나 ADT로 치료하다가 호르몬불응성 암으로 이행되는 과정에서 PSA가 10이나 20ng/ml을 초과할 경우 새로운 골전이의 발생이나 골전이의 확산의 가능성이 충분히 있다. 모든 3상 연구에서 환자의 증상과 PSA만으로 병의 진행양상을 모니터하고 방사선학적 검사는 일상적으로 하지 않았으므로 off treatment 기간 동안 어느 정도 규모의 환자에게서 인위적인 병의 진행이 이루어졌을 가능성을 배제할 수 없으나 연구 디자인의 한계로 인해 알 수 없다.

마지막으로 NCT3653, SEUG9901, SWOG9346 연구는 CADT에 대한 IADT의 비열등성을 증명하는 것을 목적으로 디자인되었으며 결국 IADT가 CADT와 비등한 생존율을 유지하면서 삶의 질 측면에서 이득이 있음을 증명하려 하였다. 그러나 이는 원래 IADT의 잠재적 이득인 생존기간 증가를 보여주기 위한 목적은 배제된 것으로 비판 받을 수 있는 부분이다. 특히 SWOG9346는 IADT의 비열등성을 증명하는 연구임에도 불구하고 IADT군의 사망률이 20% 증가할 것이라는 가설을 기각하지 못하는 결과가 나왔다.

3. 진행중인 연구

방사선치료나 근치적전립선절제술 후 생화학적재발만을 보이는 환자들만을 대상으로 IADT의 안전성과 효과를 검증하는 2상 비무작위배정 시험인 NCT00223665가 현재 진행 중이다.

Degarelix는 leuprolide와의 비교 무작위배정 3상 시험에서 leuprolide에 비해 테스토스테론과 PSA의 억제 효과가 유의하게 빠른 것이 입증된 LHRH antagonist이다.¹⁹ Degarelix를 이용한 IADT의 효과에 대한 두 개의 3상 연구가 현재 진행 중이다. CS29 (NCT00801242)는 ADT치료를 요하는 전립선암 환자에게 두 사이클 동안 degarelix 240/80mg을 투여하는 유럽에서 진행중인 비비교 임상시험으로서, 7개월간의 degarelix 투약 후 PSA가 4ng/ml 이하로 하강한 환자들에게 치료를 중단하고 PSA가 4ng/ml 이상으로 상승할 때까지 관찰하는 연구이다. 또 다른 연구인 CS37 (NCT00928434)은 국소치료 후 생화학적 재발을 보인 환자에서 degarelix를 이용한 IADT와 degarelix나 leuprolide를 이용한 CADT를 비교하는 미국에서 진행중인 무작위배정 3상 비교시험으로서, 환자들은 degarelix나 leuprolide를 이용한 14개월간의 CADT 군이나 degarelix를 이용한 7개월간의 치료 후 7개월간 치료를 중단하는 군으로 배정되게 된다. 두 가지 모두 짧은 기간으로 디자인된 연구로 이른 결과의 도출이 기대되고 있다.

결 론

IADT는 CADT에 비하여 환자의 삶의 질, 특히 성기능과 정서적인 부분에 있어서의 삶의 질 향상을 가져온다. 그러나 전체 생존율에 있어서 IADT는 CADT에 비해 나쁜 결과를 초래할 수 있음이 무작위배정 3상시험을 통해서 확인되었다.

IADT를 시행하는데 있어 좀더 현실적인 방법이 필요할 것으로 사료되며 무작위배정 임상시험에서 제기하는 기준과 방법이 정답이 아닐 수 있다는 비판적인 입장을 가지고 환자를 치료하는데 있어서 개별적인 맞춤형 치료 형태로 접근하는 방법이 올바르지 않을까 생각한다.

REFERENCES

1. Shahinian VB, Kuo Y, Gibert SM. Reimbursement policy and androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *New Engl J Med* 2010;363:1822-32
2. Klotz LH, Herr HW, Morse KJ, Whitmore Jr WF. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986; 58:2546-50
3. Bruchovsky N, Rennie PS, Coldman AJ, Goldenberg SL, To M, Lawson D. Effects of androgen withdrawal on the stem cell composition of the Shionogi carcinoma. *Cancer Res* 1990;50: 2275-82
4. Akakura K, Bruchovsky N, Goldenberg SL, Rennie PS, Buckley AR, Sullivan LD. Effects of intermittent androgen suppression on androgen-dependent tumors: apoptosis and serum prostate-specific antigen. *Cancer* 1993;71:2782-90
5. Jeon SS, Choi HY. Intermittent androgen deprivation with goserelin and flutamide for prostate cancer: a pilot study. *Korean J Urol* 1999;40:1295-300
6. Calais da Silva FEC, Bono AV, Whelan P, Brausi M, Marques Queimadelos A, Portillo Martin JA, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomized phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009;52:1269-77
7. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM, TAP22 Investigators Group. Intermittent hormone therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110:1262-9
8. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL, FinnProstate Group. The FinnProstate Study VII: intermittent versus continuous androgen deprivation in patients with advanced prostate cancer. *J Urol* 2012;187:2074-81
9. Salonen AJ, Taari K, Ala-Opas M, Viitanen J, Lundstedt S, Tammela TL, FinnProstate Group. Advanced prostate cancer treated with intermittent or continuous androgen deprivation in the randomized FinnProstate Study VII: quality of life and adverse effects. *Eur Urol* 2013;63:111-20
10. Crook JM, O'Callegan CJ, Duncan G, Deamaley DP, Higano CS, Horwitz EM, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367: 895-903
11. Calais da Silva F, Calais da Silva FM, Goncalves F, Santos A, Kliment J, Whelan P, et al. Locally advanced and metastatic prostate cancer treated with intermittent androgen monotherapy or maximal androgen blockade: results from a randomized phase 3 study by the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2013 [Epub ahead of print]
12. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *NEJM* 2013;368:1314-25
13. Gleave M, Golderberg SL, Bruchovsky N, Rennie P. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Prost Ca Prost Dis* 1998;1:289-96
14. Goldenberg SL, Bruchovsky N, Gleave ME, Sullivan LD, Akakura K. Intermittent androgen suppression in the treatment of prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 1995;45: 839-44
15. Gleave ME, Goldenberg SL, Jones EC, Bruchovsky N, Sullivan LD. Biochemical and pathological effects of 8 months of neoadjuvant androgen withdrawal therapy before radical prostatectomy in patients with clinically confined prostate cancer. *J Urol* 1996;155:213-9
16. Paterson RF, Gleave ME, Jones EC, Zubovitis JT, Goldenberg, Sullivan LD. Immunohistochemical analysis of radical prostatectomy specimens after 8 months of neoadjuvant hormonal therapy. *Mol Urol* 1999;3:277-86
17. Tsuki M, Murakami Y, Kanayama H, Sano T, Kagawa S. Immunohistochemical analysis of Ki-67 antigen and Bcl-2 protein expression in prostate cancer: effect of neoadjuvant hormonal therapy. *Br J Urol* 1998;81:116-21
18. Strum SB, Scholz MC, McDermid JE. Intermittent androgen deprivation in prostate cancer patients: factors predictive of prolonged time off therapy. *Oncologist* 2000;5:45-52
19. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, Andreou C, Persson BE, Cantor P, 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;102:1531-8