



진행성 전립선암의 치료: 국내 전립선암 전문가로 구성된 Prostate Cancer Summit (PCAS) 2016을 통한 전립선암 치료 지침의 확인

¹성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 비뇨의학과, ²건양대학교 건양대학교병원 비뇨의학과, ³전북대학교 의과대학 전북대학교병원 비뇨의학과, ⁴부산대학교 의과대학 양산부산대학교병원 비뇨의학과, ⁵원광대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ⁶고려대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ⁷이화여자대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ⁸연세대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ⁹서울특별시 서울대학교 보라매병원 비뇨의학과, ¹⁰원자력병원 비뇨의학과, ¹¹가톨릭대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ¹²서울대학교 의과대학 서울대학교병원 비뇨의학과, ¹³전남대학교 의과대학 비뇨의학과교실, ¹⁴울산대학교 의과대학 서울아산병원 비뇨의학과

장춘태¹ · 김형준² · 김명기³ · 박성우⁴ · 박승철⁵ · 박재영⁶ · 이동현⁷ · 이승환⁸ · 전항균¹
정재훈¹ · 정 현⁹ · 조문기¹⁰ · 홍성후¹¹ · 곽 철¹² · 이지열¹¹ · 권동득¹³ · 김청수¹⁴ · 전성수¹

Management of Patients With Advanced Prostate Cancer: Establishment of Treatment Guidelines Through Prostate Cancer Summit (PCAS) 2016 Composed of Korean Prostate Cancer Experts

Chun Tae Jang¹, Hyung Joon Kim², Myung Ki Kim³, Sung Woo Park⁴, Seung Chol Park⁵,
Jae Young Park⁶, Dong Hyeon Lee⁷, Seung Hwan Lee⁸, Hwang Gyun Jeon¹,
Jae Hoon Chung¹, Hyeon Jeong⁹, Moon Ki Jo¹⁰, Sung-Hoo Hong¹¹, Cheol Kwak¹²,
Ji Youl Lee¹¹, Dong Deuk Kwon¹³, Chung-Soo Kim¹⁴, Seong Soo Jeon¹

¹Department of Urology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

²Department of Urology, Konyang University College of Medicine, Daejeon, Korea

³Department of Urology, Jeonbuk National University Medical School, Research Institute of Clinical Medicine of Jeonbuk National University-Biomedical Research Institute of Jeonbuk National University Hospital, Jeonju, Korea

⁴Department of Urology, Pusan National University Yangsan Hospital, Pusan National University School of Medicine, Yangsan, Korea

⁵Department of Urology, Wonkwang University Hospital, Iksan, Korea

⁶Department of Urology, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea,

⁷Department of Urology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

⁸Department of Urology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

⁹Department of Urology, Seoul Metropolitan Government, Seoul National University Boramae Medical Center, Seoul, Korea

¹⁰Department of Urology, Korea Cancer Centre Hospital, Seoul, Korea

¹¹Department of Urology, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

¹²Department of Urology, Seoul National University Hospital, Seoul National University School of Medicine, Seoul, Korea

¹³Department of Urology, Chonnam National University Medical School, Gwangju, Korea

¹⁴Department of Urology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015 was based on topics with controversy in the field of advanced prostate cancer. To understand the Korean urologists perspective regarding the issues, we have conducted a questionnaire named Prostate Cancer Summit (PCAS) 2016, with 9 important subtopics



Materials and Methods: Total 9 subtopics have been decided and questions were developed regarding each subtopic. The questions were based on that of APCCC 2015 and translated into Korean for better understanding. Total 51 panelists have voted online on 85 different questions.

Results: The survey concluded that testosterone should be measured as a diagnostic criterion for castration resistance prostate cancer (CRPC) and that consensus was reached on issues such as the use of androgen receptor pathway inhibitors in the treatment of predocetaxel and postdocetaxel in CRPC patients. In addition, 76% of the participants agreed that imaging tests were needed before new treatment in CRPC patients, and a majority of participants agreed that periodic imaging tests are necessary regardless of symptoms during treatment for CRPC. However, some issues, such as the use of prostate-specific antigen-based triggers for remediation in CRPC patients, the endocrine manipulation in nonmetastatic CRPC patients, and the onset of treatment in asymptomatic metastatic CRPC patients, were not agreed.

Conclusions: The results from PCAS 2016 has addressed some of the issues with controversy. Although the voting results are subjective, it will help guide treatment decisions in topics with less evidence. (Korean J Urol Oncol 2020;18:124-139)

Key Words: Advanced prostate cancer · CRPC · PCAS2016 · APCCC2015

서 론

진행된 전립선암(advanced prostate cancer, APC)의 치료는 그 동안 많은 발전이 있었으며, 거세저항성 전립선암(castration resistance prostate cancer, CRPC) 환자를 위한 다양한 새로운 치료제들은 이미 임상 연구를 통해 사용되고 있다.¹⁻⁷ 그러나 많은 치료제들이 개발은 되었으나, 약제들의 적절한 사용 순서에 대해 많은 보고가 이루어지지 않고 있다. 최근 몇몇 연구에서 특정한 약제들의 순차적 사용이 일부 CRPC 환자에게 더 효과적이라는 보고들이 있어 그 중요성이 증가하고 있다.^{3,4,6-10} 또한 최근에는, CRPC 환자에서 두가지 약물들의 병용 요법이 환자의 상태를 더 효과적으로 개선시킬 수 있을 것이라는 보고가 있다.¹¹⁻¹⁴ 그러나 아직까지의 연구 결과들로는 최적의 CRPC 치료법에 대한 명확한 결론을 내릴 수는 없다.

일반적으로, APC 치료의 선택은 암의 진행 정도, 동반 질환, 과거력 등의 환자 정보를 기반으로 기존 임상 연구들의 결과와 의사의 경험을 통해 결정된다. 또한 치료법의 선택

시 발생 가능한 부작용, 치료 비용, 나아가 국가 및 사회의 재정적 부담도 고려되어야 한다. 그러나 특정 치료법에 대한 임상적 효과는 매우 다양하게 보고되고 있고, 명확한 근거가 부족하거나 결론이 상충되는 실험 결과가 있는 경우에는 치료법의 실행에 대한 논란이 있을 수 있다.¹²⁻¹⁴ 뿐만 아니라, 각 국가의 보험 기준 또한 치료 방법의 결정에 영향을 미치는 인자이다. 그러므로 의사가 치료의 방향을 결정할 때 단순히 의학적 정보에만 의존하는 것이 아니라 국가 또는 국제적 정책 등의 환경적 요인들이 의사 결정에 영향을 미칠 수 있어 같은 환자를 치료한다해도 다른 치료 방침을 세울 수 있다. 최근, 이런 논란으로, 객관적인 근거를 통한 치료 지침을 추천하고, 환자와 의사 간의 치료법에 대한 논의가 좀 더 원활하게 진행될 수 있도록 국제 전문가 합의인 St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015가 조직되었다. 상기 조직에서 전립선암 전문가들을 대상으로 설문 조사를 시행하여 전립선암 환자의 치료에 대한 많은 합의가 이루어졌다.¹⁵ 치료 효과에 대한 명확한 결과가 없거나 기존 연구 결과에 대한 반박할 수 있는 보고가 있는 경우, 전문가들의 경험을 통하여 합의, 권장된 치료법은 임상에서 많은 도움을 줄 수 있다. 그러나, 이들의 합의 내용은 국내 의료적 상황이 적용되어 있지 않고, 국가적 지침과 상이한 내용이 존재한다.

이에 이 연구에서는 APC 환자의 치료에 대하여 국내의 제도적 상황과 임상 현장의 환경을 고려한 국내 전립선암 전문가들의 치료 패턴을 분석을 통해 APC 환자들에게 최선의 치료가 이루어지는 것을 목표로 진행되었다.

Received March 25, 2020, Revised May 7, 2020,

Accepted May 11, 2020

Corresponding Author: Seong Soo Jeon

Department of Urology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea

E-mail: seongsoo.jeon@samsung.com

Tel: +82-2-3410-3558, Fax: +82-2-3410-6992

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3265-6261>

대상 및 방법

이 설문은 APC 환자에 대한 국내 치료 패턴을 분석하고 통일된 치료 방침을 세우기 위하여 2016년 6월 중순부터 7월 초까지 prostate cancer summit (PCAS)에 속한 국내 비뇨의학과 전문의들을 대상으로 진행하였다. 총 51명의 비뇨의학과 전문의에게 9개의 주제, 총 85개의 세부 항목에 대하여 온라인 투표가 시행되었다.

전립선암에 관련된 총 9개의 주제는 (1) 호르몬 치료를 받은 기왕력이 없는 전이성 전립선암의 관리, (2) 소수 전이 전립선암의 관리, (3) CRPC의 정의, (4) 전이가 없는 CRPC 환자에서의 관리, (5) 전이성 CRPC 환자에서 생존 이득의 근거가 없는 내분비 조작의 의의, (6) 전이성 CRPC의 치료 선택과 순서, (7) 병기 설정 및 치료 반응 모니터링, (8) CRPC 환자에서 뼈 관련 합병증의 위험성을 낮추기 위한 파골세포 표적 치료제의 사용, (9) 예측 표지자와 임상적으로 중요한 결정 인자로 구성되었다. 각 주제 별 세부 질문은 주제 항목 별 10개 내외로 구성되었다(부록: Supplementary material 1).

결 과

이 설문에 대한 총 응답자는 51명이었다. 응답자의 41%는 서울에서 근무를 하였으며, 인천/경기가 22%, 경북 8%, 부산 6%, 전북 6%, 경남 4%, 충북 4%, 충남 4%로 확인되었다. 근무지 규모의 경우 응답자의 92%가 대학병원에서 근무하였고, 8%가 300 병상 이상의 준종합병원에서 근무하였다. 응답자들은 비뇨의학과 전문의 취득 이후 근무 경력이 20년 초과가 39%, 11-20년이 51%, 6-10년이 10%로 나타났으며 5년 이하의 경력자는 없었다. 응답자들이 일주일 평균 진료하는 전립선암 환자 수는 100명 이상인 경우가 22%, 50-99명이 33%, 25-49명이 29%, 10-24명이 14%, 10명 미만이 2%로 나타났다. 응답자들의 일주일 평균 진료하는 CRPC 환자 수는 50명 이상인 경우가 4%, 25-49명이 16%, 10-24명이 20%, 5-9명이 45%, >5명이 16%였다. 남성호르몬 박탈 요법(androgen deprivation therapy, ADT) 이후 모든 항암 치료를 비뇨의학과에서 직접 한다는 응답자의 비율은 53%, docetaxel 항암치료까지 비뇨의학과에서 직접 시행한다는 비율이 31%, 모든 항암치료를 혈액종양내과로 전과해서 진행한다는 비율이 14%, 기타가 2%였다.

1. 호르몬 치료를 받은 기왕력이 없는 전이성 전립선암의 관리(management of men with castration naïve metastatic prostate cancer)

전이성 전립선 환자에서 ADT를 하는 경우, 지속적 또는 간헐적 방법 중 주로 사용하는 방법에 대한 질문에서 76%의 전문가들은 대부분의 케이스에서 지속 요법을 한다고 답하였고, 16%는 대부분 간헐 요법을 시행하고, 8%는 항상 지속 요법을 시행한다고 답하였다. ADT의 방법으로 응답자의 61%는 대부분의 환자에게 병합 남성호르몬차단요법(combined androgen blockade, CAB)을 사용한다고 하였고, 37%가 대부분의 환자에게 황체 형성 호르몬 촉진제(luteinizing hormone releasing hormone agonist, LHRH agonist) 단독 치료를 시행하고, 2%는 항상 CAB을 시행한다고 답하였다. 항안드로젠 단독 요법에 대해서는 응답자의 49%가 일부 환자에서 시행한다고 하였고, 43%는 시행하지 않는다고 하였으며 8%는 시행한다고 하였다.

이전 호르몬 치료를 받은 병력이 없는 전이성 전립선암 중 high volume metastasis 에 대한 정의로 전문가의 74%가 장기(폐 또는 간)로의 전이 또는 4곳 이상의 뼈 전이를 보이고 이 중 척추 및 골반 전이를 한 곳 이상 포함하는 ChemoHormonal Therapy Versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease (CHAARTED)¹⁶ 기준을 사용한다고 하였고, 14%가 장기(폐 또는 간)로의 전이 또는 임의의 뼈 전이를 포함하는 SWOG (Southwest Oncology Group)¹⁷을 사용한다고 하였다. 나머지 12%에서는 장기(폐 또는 간)로의 전이 또는 머리, 가슴, 사지의 골격의 병변을 포함하는 Glass¹⁸의 기준을 사용한다고 하였다. 이전 호르몬 반응 병력이 없는 전립선암에 대한 치료에 대하여 영상검사상 확인된 metastasis volume에 따른 치료방법의 선택과 뼈 전이 환자의 합병증 발생을 줄이기 위한 파골세포 표적 치료제의 사용 여부에 대하여 투표를 진행하였고 전문가들은 Table 1과 같이 투표하였다. High volume metastasis가 확인된 경우 ADT와 함께 도세탁셀 항암치료가 보편 적용된다면 병행한다는 답변을 한 참여자는 45%, 대부분의 환자에서 시행한다라고 답한 참여자는 26%, 2%에서 시행하지 않는다고 답하였다. 반면, low volume metastasis가 확인된 경우 ADT와 함께 도세탁셀 항암치료가 보편 적용된다면 병행한다는 답변을 한 참여자는 14%, 시행하지 않는다고 답한 참여자가 51%로 확인되어 metastatic volume에 따른 치료 방법의 선택 차이가 나타났다.

Table 1. Questionnaire about prostate cancer from specialists

	Yes	Majority	Minority	No
1. 호르몬 치료를 받은 기왕력이 없는 전이성 전립선암의 관리				
이전 호르몬 치료를 받은 병력이 없는 전립선암 환자 중 영상 검사상 high volume metastasis 로 확인된 경우, ADT와 함께 도세탁셀 항암치료가 보험 적용된다면 사용하시겠습니까?	45%	26%	27%	2%
이전 호르몬 치료를 받은 병력이 없는 전립선암 환자 중 영상 검사상 low volume metastasis 로 확인된 경우, ADT와 함께 도세탁셀 항암치료가 보험 적용된다면 사용하시겠습니까?	14%	4%	31%	51%
이전 호르몬 치료를 받은 병력이 없는 전이성 전립선암 환자 중 뼈전이 있는 경우 골관련 합병증위험도를 낮추기 위해 Zoledronic acid를 사용하시나요?	6%	4%	29%	61%
2. 소수 전이 전립선암의 관리				
진단 당시 소수 전이 전립선암으로 진단된 경우 전신적인 ADT 대신 원소병변과 모든 전이병소 각각에 대해 국소 치료를 하시나요?	2%	20%	55%	23%
위 경우 국소치료를 단기간의 ADT를 보조치료로 사용하시나요?	39%	35%	10%	10%
원소병변에 대한 근치적 치료 이후에 소수 전이 양상으로 재발한 경우 전이병변에 대한 추가적인 국소치료를 시행하시나요?	6%	16%	57%	21%
위 경우 국소치료를 단기간의 ADT를 보조치료로 사용하시나요?	27%	45%	12%	16%
3. 전이성 거세불응성 전립선암 환자에서 생존이득의 근거가 없는 내분비 조작의 의의				
항암치료의 적응증에 해당하지 않는 전이성 거세 불응성 전립선암 환자에서, enzalutamide나 abiraterone과 같은 생존 이득이 증명된 안드로겐 수용체 경로차 단제를 처방할 수 있는 상황에서, 생존이득의 근거가 없는 내분비 조작 치료를 시행하시나요?	14%	2%	29%	55%
항암치료의 적응증에 해당하지 않는 전이성 거세 불응성 전립선암 환자에서, enzalutamide나 abiraterone과 같은 생존이득이 증명된 안드로겐 수용체 경로차 단제를 처방할 수 없는 상황에서, 생존이득의 근거가 없는 내분비 조작 치료를 시행하시나요?	29%	31%	22%	18%

ADT: androgen deprivation therapy.

2. 소수 전이 전립선암의 관리(oligo-metastatic castration-naïve prostate cancer)

소수 전이 전립선암에 대한 정의로 3개 이하의 synchronous metastasis (bone and/or lymph node)를 사용한다는 비율은 응답자의 98%였다. 소수 전이 전립선암의 치료에 대하여 원소 병변 또는 전이 병소에 대한 국소 치료 시행 여부 및 ADT의 보조적 시행에 대하여 전문가들의 설문을 진행하였고 Table 1 같이 투표 결과가 나타났다. 소수 전이 전립선암으로 진단 시 원소병변과 국소 병변에 대한 국소 치료 시행 여부에 대한 질문에서 응답자 중 2%는 국소 치료를 시행, 20%는 대다수의 환자에서 시행, 55%는 선택된 소수의 환자에서 시행, 그리고 23%가 시행하지 않는다고 답하였다. 또한 원소 병변에 대한 치료 후 소수 전이 양상으로 재발한 경우 국소 치료를 시행한다고 답한 응답자는 6%였고, 16%는 대부분의 환자에서 시행, 57%는 소수의 선택된 환자에서 시행, 21%는 시행하지 않는다고 답하였다. 위의 두 경우에서 보조 치료로 ADT 시행 여부에 대한 질문에서

시행 또는 대부분의 환자에서 시행한다고 답한 응답자는 각각 74%와 72%로 두 경우 모두에서 비슷한 분포를 보였다.

3. 거세저항성 전립선암의 정의(definition of castration resistance)

응답자의 96%는 CRPC 진단에 테스토스테론 수치의 측정이 반드시 필요하다고 응답하였다. CRPC 진단 기준 테스토스테론 수치는 <50 ng/dL (1.7 nmol/L)가 사용되어야 한다는 응답이 61%, <20 ng/dL (0.7 nmol/L)가 사용되어야 한다는 응답이 39%였다. 실제 임상에서 CRPC를 규정하는 것에 대해서는 거세 수준의 테스토스테론에서 전립선 특이 항원(prostate-specific antigen, PSA) 상승으로 정의한다는 응답자의 비율이 98%였으며, 다른 방법을 사용한다는 비율이 2%로 나타났다. 테스토스테론이 적정 수치 이하로 떨어지지 않으면 황체형성호르몬(luteinizing hormone, LH)을 측정해 볼 수 있는데, LH 수치가 적정수준 이하로 떨어지지 않을 경우에는 응답자의 59%가 다른 성선자극호르몬 유리 호르몬(GnRH agonist)를 사용한다고 답하였고, 21%가 안드로겐 수용체(androgen receptor, AR) antagonist를 추가한

다고 하였으며, 10%가 GnRH antagonist로 약제 변경, 10%가 양측 고환절제술을 시행한다고 하였다.

4. 전이가 없는 CRPC 환자에서의 진단 및 치료 (management of men with non-metastatic CRPC)

ADT를 시행함에도 PSA가 상승하는 무증상 전립선암 환자의 병기 재설정 여부를 결정하는데 있어 PSA-based trigger (total PSA 기준치/PSA doubling time [PSA-DT])를 사용하는지에 대한 질문에 대해서 응답자의 55%가 PSA-based trigger 외의 다른 인자를 사용하여 결정한다고 하였고, 45%가 PSA-based trigger 만으로 병기 재설정 여부를 결정한다고 하였다.

ADT를 시행함에도 PSA가 상승하는 무증상 전립선암 환자에서 병기 재설정 시 영상 검사를 시행하는 total PSA 절단값(cutoff value)에 대한 질의에 대해서는 전문가의 51%가 2 ng/dL 이상 10 ng/dL 미만을 사용한다고 하였고, 27%가 10 ng/dL 이상 20 ng/dL 미만, 18%가 2 ng/dL 미만, 2%가 20 ng/dL 이상, 2%가 사용하지 않는다고 답하였다. ADT를 시행함에도 PSA가 상승하는 무증상 전립선암 환자에서 병기 재설정 시 PSA-DT를 이용하는 경우 전문가의 55%가 6개월을 기준으로 사용한다고 하였고, 17%가 사용하지 않는다고 하였으며, 14%가 2-4개월, 8%가 10개월, 6%가 12개월로 답하였다.

전이가 없는 CRPC 환자에서 전신 치료(systemic therapy)의 시작 기준에 대해서는 응답자의 49%에서 임상 연구인 경우를 제외하고 전이가 없는 CRPC에서 치료를 시작하지 않는다 하였고, 33%에서 total PSA와 PSA-DT를 같이 사용, 18%에서 total PSA 기준치만으로 치료를 시작한다고 하였다.

전이가 없는 CRPC 환자에서 임상 연구인 경우 외에 치료를 하게 된다면 사용할 치료에 대해서는 응답자의 47%가 생존 이득의 근거가 없는 내분비 조작, 예를 들어 bicalutamide와 같은 nonsteroidal AR antagonist, cyproterone과 같은 steroidal AR antagonist, estramustine과 같은 estrogens, 또는 corticosteroids를 사용한다고 하였다. 43%의 전문가는 임상 연구인 경우를 제외하고는 치료를 시작하지 않는다고 하였고, 10%에서 기타를 선택하였다.

5. 전이성 CRPC 환자에서 생존 이득의 근거가 없는 내분비 조작의 의의(value of endocrine manipulations without proven survival benefit in men with metastatic CRPC)

전이성 CRPC 환자에서 생존 이득의 근거가 없는 내분비 조작, 즉 nonsteroidal AR antagonist, steroidal AR antago-

nist, estrogens, corticosteroids 치료에 대한 전문가의 투표 결과는 Table 1과 같았다. Enzalutamide나 abiraterone과 같은 생존 이득이 증명된 안드로겐 수용체 경로차단제의 처방 가능 여부에 따라 응답자의 답변은 많은 차이가 있었다. 상기 약물이 처방 가능한 경우 생존 이득의 근거가 없는 내분비 조작치료를 시행한다고 답한 응답자는 14%였고, 55%에서는 처방하지 않는다고 답하였다. 반면 상기 약물이 처방 불가능한 경우 내분비 조작을 시행한다고 답한 응답자는 29%였고, 18%에서 시행하지 않는다고 답하였다. 생존 이득의 근거가 없는 내분비 조작 치료를 하는 경우, 1차 치료로는 응답자의 33%가 nonsteroidal AR antagonist, 33%가 steroidal AR antagonist, 24%가 estramustine, 10%가 prednisone을 선택하였다.

6. 전이성 CRPC 환자의 치료 선택과 순서(treatment choice and sequencing for men with metastatic CRPC)

PSA는 상승하나 영상 검사상 진행을 보이지 않는 무증상 전이성 CRPC 환자에서 생존 이득이 있다고 밝혀진 약제의 사용에 대해서는 응답자의 59%에서 전이성 CRPC 진단 후 최대한 빠른 시점(4-8주)에 약제를 사용한다고 하였고, 41%에서 적절한 모니터링을 하면서 해당 약제의 사용을 기간보다 연기한다고 하였다. 전이성 CRPC 환자에서 증상이 없거나 미미함에 대한 정의로는 응답자의 35%가 환자의 임상 증상 호소로 판단을 하였고, 35%가 진통제를 복용하지 않거나 필요 시에 복용하는 경우, 28%가 통증 강도 평가 도구 기준, 2%가 기타 지표를 사용한다고 답하였다. 무증상 또는 경미한 증상의 CRPC 환자에서 docetaxel 항암 치료 전 1차 치료로 enzalutamide 또는 abiraterone의 사용 비율은 Table 2와 같이 나타났고, 사용한다고 답한 응답자는 36%, 대부분의 환자에서 사용은 15%, 소수의 선택된 환자에서 사용한다는 27%, 사용하지 않는다고 답한 응답자는 22%였다.

PREVAIL⁷ 연구, COU-AA-302⁶ 연구를 바탕으로 증상이 있으나 항암제치료를 받은 병력이 없는 일부 전이성 전립선암 환자에 확장 적용하는 것과 관련해서는 93%의 전문가가 적용 가능하다고 답하였다. 또한 항암제 치료를 받은 병력이 없고 내장 전이가 있는 전이성 전립선암 환자에서 abiraterone의 사용에 대하여 응답한 전문가의 53%가 사용을 고려하지 않는다 하였고 47%가 사용을 고려한다고 답하였다. 항암치료를 받은 병력이 없는 전이성 CRPC 환자에게 abiraterone과 enzalutamide 중 71%의 전문가가 enzalutamide의 사용을 선호하였고, 18%는 특별히 선호하는 약제가 없다고 답하였으며, 7%는 항암치료 이력이 없는 환자에서

Table 2. Questionnaire about prostate cancer from specialists

	Yes	Majority	Minority	No
6. 전이성 거세불응성 전립선암의 치료 선택과 순서				
건강하고 증상이 없거나 미미한 거세저항성 환자에서 docetaxel 항암치료 전 1차 치료로 enzalutamide 또는 abiraterone을 사용하시나요?	36%	15%	27%	22%
Abiraterone이나 enzalutamide 일차 치료에 대해 애초부터 반응이 없는 환자에서 이차치료로 enzalutamide나 abiraterone을 사용하시겠습니까?	11%	11%	42%	36%
Abiraterone이나 enzalutamide 일차 치료에 대해 처음에는 반응을 보이다가 다시 진행하는 환자에서 2차 치료로 enzalutamide나 abiraterone을 사용하시겠습니까?	25%	31%	22%	22%
증상이 없거나 미미한 비교적 건강한 CRPC 환자에서 일차 치료로 docetaxel항암 치료를 하시나요?	15%	15%	42%	28%
증상이 있지만 비교적 건강한 CRPC 환자에서 docetaxel 항암치료를 하시나요?	53%	43%	4%	0%
Primary ADT에 대해 반응 기간이 짧았던(12 개월이내) 증상이 있지만 비교적 건강한 CRPC 환자에서 docetaxel 항암치료를 일차 치료로 하시나요?	49%	40%	9%	2%
Primary ADT에 대해 반응 기간이 짧았던(12 개월이내) 증상이 없거나 미미하고 비교적 건강한 CRPC 환자에서 docetaxel 항암치료를 일차 치료로 하시나요?	34%	28%	30%	8%
뼈 전이는 있지만 내장 전이가 없는 증상이 있는 CRPC 환자에서 Radium-223를 일차 치료로 고려하시나요?	25%	25%	25%	25%
항암치료를 할 수 있는 증상이 있는 뼈 전이 CRPC 환자에게 ALSYMPCA 연구 결과를 적용하여 Radium-223를 사용하는 것이 적절하다고 생각하시나요?	75%	25%	0%	0%
항암치료를 할 수 있는 증상이 없는 뼈 전이 CRPC 환자에게 ALSYMPCA 연구 결과를 적용하여 Radium-223를 사용하는 것이 적절하다고 생각하시나요?	25%	50%	25%	0%
1차 치료로 docetaxel 항암치료를 받은 비교적 건강한 환자에서 2차 약제로 cabazitaxel 사용하시나요? (Abiraterone/Enzalutamide/Radium-223 사용 전 단계)	0%	0%	71%	29%
1차 치료로 abiraterone 또는 enzalutamide 사용 후 2차 약제로 docetaxel 항암치료를 받은 비교적 건강한 CRPC 환자에서 3차 약제로 cabazitaxel 사용하시나요?	14%	29%	57%	0%
거세저항성 전이성 전립선암에서 생존 이득이 입증된 약제로 치료 효과가 없는 경우, 환자가 추가적인 항암치료가 가능한 전신상태라면 mitoxantrone을 사용하시나요?	23%	9%	54%	14%

CRPC: castration resistance prostate cancer.

는 사용하지 않는다 하였고, 4%가 abiraterone을 선호한다고 응답하였다. AR pathway inhibitor의 사용 경험에 대해서는 90%의 전문가가 사용 경험이 있다고 하였고, enzalutamide 또는 abiraterone에 대한 저항성과 관련하여 이차 치료에 대한 전문가의 의견은 Table 2에 제시되어 있다. Abiraterone이나 enzalutamide 1차 치료에 대해 처음에는 반응을 보이다가 다시 진행하는 환자에서 2차 치료로 enzalutamide나 abiraterone을 사용하는지에 대한 질문에서 사용한다고 답한 응답자는 25%, 대부분의 환자에서 사용(31%), 소수의 선택된 환자에서 사용(22%), 사용하지 않는다(22%)로 비교적 균등한 분포를 보였다. 또한 Table 2에서 확인되는 docetaxel 항암치료에 대한 전문가의 의견은 무증상 또는 경미한 증상의 CRPC 환자에서 docetaxel 항암 치료를 1차 치료로 선택한다고 답한 응답자는 15%였고, 대부분의 환자에서 시행한다고 답한 응답자는 15%, 소수의 선택된 환자에서 시행, 시행하지 않는다고 답한 응답자는 각각 42%, 28%였다.

CRPC 환자에서 항암 치료 또는 AR pathway inhibitor 사용 시 ADT를 지속하는 지에 대해서는 49%의 전문가가 지속한다 하였고, 23%가 대부분의 환자에서 지속, 9%가 일부 환자에서 지속, 19%가 지속하지 않는다고 답하였다. ADT를 지속하는 경우, 응답자의 47%는 대부분의 환자에서 medical castration을 한다고 하였고, 32%에서 대부분의 환자에서 surgical castration을 한다고 하였으며, 13%에서 항상 medical castration, 8%에서 항상 surgical castration을 한다고 하였다. 만약 ADT를 전혀 동반하여 시행하지 않았다면 그 이유로는 100%의 전문가가 ADT를 동반하는 것이 급여 인정이 되지 않고 있기 때문이라고 답하였다.

Ra-223에 대해서는 90%의 전문가가 사용 경험이 없다고 답하였고, cabazitaxel과 mitoxantrone에 대해서는 각각 16%와 45%의 응답자가 사용 경험이 없다고 답하였다. 치료에 대한 전문가의 의견은 Table 2에 제시되어 있다.

7. 병기 설정 및 치료 반응 모니터링(staging and monitoring of treatment)

병기 설정 및 치료 반응 모니터링과 관련한 전문가의 의견은 Table 3과 같이 나타났고 전이성 거세저항성 전립선암환자에서 새로운 치료 약제 투약전 영상검사 시행 여부에 대하여 응답자 중 76%는 시행한다고 답하였고, 시행하지 않는다고 답한 응답자는 없었다. 새로운 약제를 사용하기 전에 시행하는 영상검사로는 응답자의 94%에서 abdomen-pelvic computed tomography (CT), 92%에서 whole body bone scan (WBBS), 53%에서 chest CT, 10%에서 spine magnetic resonance image (MRI), 8%에서 positron emission tomography (PET)-CT를 시행한다고 답하였다. 혈액 검사 중 alkaline phosphatase 검사의 경우 80%의 전문가들이 주기적으로 검사를 한다고 하였고, lactate dehydrogenase (LDH)의 경우 51%의 전문가들이 주기적으로 검사를 한다고 답하였다. WBBS 검사 소견상 다발성 척추 전이 병변이 있는 환자에서 whole spine MRI 촬영 시점에 대해서는 응답자의 63%에서 임상 증상의 변화를 기준으로 검사를 시행한다고 하였고, 25%에서 전혀 시행하지 않고 있으며, 6%에서 PSA 변화를 기준으로 촬영하여 모니터링, 6%에서는 whole spine MRI를 주기적으로 촬영한다고 하였다.

각 약제의 치료에 따른 PSA 검사 주기는 Table 3과 같이 나타났고 AR pathway inhibitor를 사용하는 경우 3-4주마다 시행한다고 답한 응답자는 57%, 2-4개월마다 시행한다고 답한 응답자는 43%로 확인되었다. 또한 Taxene을 이용한 항암치료 중의 검사 주기는 3-4주마다 시행한다고 답한 응답자는 65%, 2-4개월마다 시행한다고 답한 응답자는 35%였다. CT 촬영의 경우, enzalutamide 또는 abiraterone으로 치료하는 환자에서 응답자의 80%가 임상 증상의 변화(새로운 증상이나 통증)와 관계없이 주기적으로 CT 촬영을 한다고 답하였고, docetaxel 또는 cabazitaxel로 치료하는 환자에서는 응답자의 86%가 임상 증상의 변화와 관계없이 주기적으로 CT 촬영한다고 하였다. Ra-223의 경우 투표를 진행한 4명의 전문가 모두 임상 증상의 변화와 관계없이 주기적으로 CT 촬영을 진행한다고 하였다. CT 촬영과 WBBS의 주기는 Table 3에 보고한 것과 같이 CT 촬영주기는 치료 약물에 관계없이 2-4개월 주기로 시행한다고 답한 응답자가 대다수를 차지했고 WBBS 촬영 주기는 치료 중인 약물의 종류에 따라 촬영 주기가 전문가들 사이에서 차이가 있었다. 생존 이득이 입증된 약제로 치료하는 과정 중 치료 중단 기준에 대해서 응답자의 41%가 영상 검사 상 진행되는 경우 중단, 12%가 PSA 상승하는 경우 중단, 4%가 임상 증상의 변화가 있는 경우 중단한다고 하였다. 39%의 전문가들

Table 3. Questionnaire about prostate cancer from specialists

7. 병기 설정 및 치료반응 모니터링	Yes	Majority	Minority	No
전이성 CRPC 환자에서 새로운 치료 약제를 투약하기 전에 영상 검사를 시행하시나요?	76%	22%	2%	0%
WBBS이나 CT에서의 척추 전이 정도에 따라 whole spine에 대한 baseline MRI 촬영을 시행하시나요?	18%	10%	47%	25%
실제 임상에서 전립선암의 병기 설정 시 CT나 WBBS 외에 whole-body MRI나 PET/CT 같은 새로운 영상 검사를 시행하시나요?	0%	8%	59%	33%
M1 CRPC 환자의 추적 관찰 시 임상 양상이나 혈액/소변검사 외에 치료에 대한 주기적인 모니터링을 하시나요?	49%	31%	20%	0%
PSA 검사 주기	3-4주마다	2-4개월마다	6개월마다	
Enzalutamide 또는 abiraterone으로 치료하는 환자의 모니터링	57%	43%	0%	
Docetaxel 또는 cabazitaxel로 치료하는 환자의 모니터링	65%	35%	0%	
Ra-223로 치료하는 환자의 모니터링	25%	75%	0%	
CT 촬영 주기	2-4개월마다	6개월마다	임상적으로 필요하다고 판단될 때	
Enzalutamide 또는 abiraterone으로 치료하는 환자의 모니터링	63%	14%	23%	
Docetaxel 또는 cabazitaxel로 치료하는 환자의 모니터링	70%	12%	18%	
Ra-223로 치료하는 환자의 모니터링	100%	0%	0%	
WBBS 촬영 주기				
Enzalutamide 또는 abiraterone으로 치료하는 환자의 모니터링	37%	18%	45%	
Docetaxel 또는 cabazitaxel로 치료하는 환자의 모니터링	43%	16%	41%	
Ra-223로 치료하는 환자의 모니터링	100%	0%	0%	

CRPC: castration resistance prostate cancer; WBBS: whole body bone scan, CT: computed tomography, MRI: magnetic resonance imaging, PET: positron emission tomography.

은 영상 검사, PSA 상승, 임상 증상의 변화 중 2가지 이상 충족 시 치료를 중단한다고 하였고, 12%가 3가지 이상 충족 시 치료를 중단한다고 하였다.

8. 거세불응성 전립선암 환자에서 뼈 관련 합병증의 위험성을 낮추기 위한 파골세포 표적 치료제의 사용 (use of osteoclast-targeted agents for reducing risk of skeletal related events [SREs] and symptomatic SREs [SSEs] in men with CRPC)

CRPC 환자에서 파골세포 표적 치료제(osteoclast-targeted therapy)와 관련한 전문가의 의견은 Table 4와 같이 나타났다. 뼈 전이를 동반한 거세저항성 전립선 암환자에서 skeletal related events (SREs) 예방 목적으로 파골세포 표적 치료제 사용 여부에 대한 설문에서 응답자의 10%는 사용한다, 10%는 대부분의 환자에서 사용한다, 45%는 선택된 소수의 환자에서 사용한다고 답하였고, 35%의 응답자는 사용하지 않는다고 답하였다. Zolendronic acid의 투여 간격과 관련해서는 전문가들의 45%가 투여 시작 시점부터 매 3-4 주 간격으로 투여한다고 하였고, 4%가 투여 시작시점부터 4 주 초과해서 투여한다 하였다. 전문가들의 8%에서는 첫

1-2년 간은 3-4 주 간격으로 하다가 이후부터 4주 초과하여 투여한다고 하였고, 43%에서는 zolendronic acid를 사용하지 않는다고 하였다.

Osteoclast-targeted therapy의 사용 기한은 전문가들 중 43%가 사용하지 않는다고 하였고, 31%가 지속적으로 유지할 필요가 있다고 생각하였으며, 26%에서는 1-2년 유지가 필요하다고 생각하였다. 전이성 CRPC 환자에서 뼈 전이 부위가 치료에 반응을 보이는 경우, osteoclast-targeted therapy의 간격은 전문가들의 51%가 전립선암에 대한 주치료 약제와 같은 스케줄로 지속 투여가 필요하다고 하였고, 16%가 전립선암에 대한 주치료약제보다는 간격을 두고 투여해야 한다고 하였고, 33%에서 투여를 보류하거나 중단을 해야 한다고 하였다. 뼈 전이가 없는 CRPC 환자에서 뼈 전이를 지연시키기 위해 osteoclast-targeted agent를 사용하는 것에 관해서는 응답자의 2%가 사용한다고 하였고, 10%가 일부에서 사용, 88%가 사용하지 않는다고 답하였다.

Table 4. questionnaire about prostate cancer from specialists

8. 거세불응성 전립선암 환자에서 뼈 관련 합병증의 위험성을 낮추기 위한 파골 세포 표적 치료제의 사용				
	Yes	Majority	Minority	No
뼈 전이를 동반한 CRPC 환자에서 SREs 예방 목적으로 osteoclast-targeted agent 사용을 하시나요?	10%	10%	45%	35%
뼈 전이를 동반한 CRPC 환자에서 osteoclast-targeted agent를 하기 전에 치과 협진을 하시나요?	14%	14%	19%	53%
9. 예측 표지자와 임상적으로 중요한 결정 인자				
	Yes			No
CRPC 환자의 치료제 결정 시, AR pathway inhibitor보다 항암치료를 우선적으로 선택하는데 있어 "Gleason score of ≥ 8 "가 치료 결정 요소로 작용하나요?	41%			59%
영상 검사상 extensive disease를 가진 CRPC 환자의 경우, AR pathway inhibitor보다 항암치료를 우선적으로 선택하는데 있어 "Gleason score of ≥ 8 "가 치료 결정 요소로 작용하나요?	45%			55%
CRPC 환자에서 AR pathway inhibitor보다 항암치료를 우선적으로 선택하는데 있어 AR-V7 Splice variant의 발현이 치료 결정 요소로 작용할 수 있다고 생각 하시나요?	75%			25%
CRPC 환자에서 AR pathway inhibitor보다 항암치료를 우선적으로 선택하는데 있어 visceral metastasis 유무가 치료 결정 요소로 작용할 수 있다고 생각하시나요?	84%			16%
CRPC 환자에서 AR pathway inhibitor보다 항암치료를 우선적으로 선택하는데 있어 ADT에 대한 12개월 이하 short response가 치료 결정 요소로 작용할 수 있다고 생각하시나요?	80%			20%
CRPC 환자에서 AR pathway inhibitor보다 항암치료를 우선적으로 선택하는데 있어서 high tumor volume이면서 PSA가 낮은 경우(< 20 ng/dL)가 치료 결정 요소로 작용할 수 있다고 생각하시나요?	67%			33%

CRPC: castration resistance prostate cancer; SREs: skeletal related events, AR: androgen receptor, ADT: androgen deprivation therapy, PSA: prostate-specific antigen.

9. 예측 표지자와 임상적으로 중요한 결정 인자 (predictive markers and clinically important factors for decision making in daily clinical practice)

71%의 전문가는 CRPC 환자의 치료 방법을 결정할 때, 실제 임상에서 예측 인자로 사용할만한 검증된 유용한 표지자가 있다고 응답하였고, 29%의 경우 아직 예측 인자가 없다고 응답하였다. 임상적 결정 인자로 고려되는 Gleason score, metastasis volume, visceral metastasis 유무, AR-V7 Splice variant의 발현 및 ADT response 기간과 같은 임상 지표에 따른 치료 결정에 대한 전문가들의 설문 결과는 Table 4와 같이 나타났다. AR pathway inhibitor 보다 항암 치료를 우선적으로 선택하는 결정 요소는 AR-V7 Splice variant 양성 발현 시 75%의 응답자에서 항암치료를 우선적으로 시행한다고 답하였고, visceral metastasis의 존재 시 84%, ADT 시행 후 12개월 이하 short response를 보이는 경우 80%의 응답자가 항암치료를 AR pathway inhibitor보다 우선적으로 고려한다고 답하였다.

거세저항성 전립선암 환자에서 추가적인 tumor biopsy를 고려하는 상황에 대해서는 전문가들 중 51%에서 CRPC 환자에서 추가적인 조직 생검을 전혀 고려하지 않는다고 하였고, 43%에서 high tumor volume이면서 PSA가 낮은 경우 (<20 ng/dL) 추가적인 조직 생검을 고려, 27%에서 치료에 대해 전이 위치에 따라 상이한 종양 반응을 보이는 경우, 12%에서 내장 전이 병변이 새로 생긴 경우, 10%에서 ADT 시작 후 5-6 개월 내에 진행되는 경우, 6%에서 용해성 뼈 전이 병변이 주를 이루는 경우라고 답을 하였다.

고찰

이 연구 결과 일부의 항목에서는 설문에 참여한 전문가들 대다수에서 의견의 일치가 이루어지는 부분이 있었던 반면, 현재 임상 실험이 진행 중이거나 기존의 데이터의 부족한 경우 다양한 의견이 제시되는 점을 확인할 수 있었다. 향후 의견의 일치가 되지 않았던 항목들에 대하여 국내외의 대규모 임상 실험 결과를 업데이트하며 지속적인 고찰이 필요할 것으로 판단된다.

1. 호르몬 치료를 받은 기왕력이 없는 전이성 전립선암의 관리(management of men with castration naïve metastatic prostate cancer)

ADT는 전이성 전립선암의 표준 전신 치료로 사용되고 있다.¹⁹⁻²⁴ 대다수의 환자가 ADT를 통해 PSA 감소를 경험하지만 이 환자들의 failure free survival rate는 평균 약 1년으

로 알려져 있으나 매우 광범위한 분포를 보인다.²⁵ ADT는 지속적으로 시행하는 방법과 치료 과정에서 간헐적인 휴지기를 포함하는 방법으로 분류할 수 있다. APCCC 2015 결과에서는 전이성 전립선암 환자에서 ADT 후 적절한 PSA 감소가 확인된 경우 설문에 참여한 패널의 54%는 대다수의 환자에서, 40%는 소수의 환자에서 간헐적 요법을 사용하는 것으로 확인되었다. 그러나 이 설문에서는 76%의 응답자가 호르몬 치료 이력이 없는 전이성 전립선암 환자에서 지속적인 호르몬 요법을 사용한다고 답하였다. ADT를 간헐적 시행은 거세저항의 발달 지연과 더불어 독성을 줄여 삶의 질이 개선되고 중단 기간 동안의 의료 비용이 절감 된다는 장점이 있다.²⁶⁻²⁸ 하지만 지속적 ADT와 간헐적 ADT를 비교한 두 개의 연구에서 평균 전체 생존율은 지속적 ADT군이 간헐적 ADT군에 비해 더 길게 확인되었고,^{29,30} 이것은 간헐적 ADT가 거세저항성을 지연시킨다는 이론에 반론으로 작용하기도 하였다. 간헐적 ADT의 장점으로 부각되었던 부작용 발생의 저하 초기 3개월까지만 차이가 발생하였고 그 이후에는 두 치료법에서 부작용 발생의 차이는 미미하였다.³¹ 부작용의 차이는 미미하고 간헐적 ADT보다 지속적 ADT에서 생존율이 더 길게 확인되는 점을 이유로 이 설문의 참여자들은 지속적 ADT를 더 선호하는 것으로 생각된다.

ADT의 방법으로는 부신에 의한 잔류 안드로젠 생산이 전립선암 성장을 자극할 수 있기 때문에 LHRH agonist와 AR antagonist를 같이 사용하는 CAB를 시도하기도 한다.^{30,32} 실제로 몇몇 실험에서 CAB를 사용한 군이 LHRH agonist 단독군에 비하여 유의한 생존 이득이 있는 것으로 확인되었으나,³³⁻³⁷ CAB의 사용에 대한 대규모 연구의 부재로 ADT 시행에서 CAB에 대한 의견은 다양하게 나뉘고 있다. APCCC 2015에서도 CAB의 사용에 대하여 참여 패널의 절반은 권장하지 않고, 35%는 소수의 환자에게만, 15%는 대다수의 환자에게 권장했다. 이 설문에서는 APCCC 2015에 비하여 조금 높은 61%의 전문가가 병합 치료를 시행한다고 하였다. 이는 bicalutamide를 이용한 CAB환자군과 LHRH agonist 단독군을 비교한 치료에서 CAB군의 사망률이 20% 가량 감소한 결과를 보이는 것과 아시아인이 서양인에 비해 생존 이득이 높게 관찰된 결과 등의 위의 차이에 영향을 주었을 것으로 생각된다.^{37,38}

한편, 전이성 전립선암에서 ADT와 docetaxel을 병합하여 사용하는 것은 GETUG-15,¹³ ECOG E3805 (CHAARTED)¹⁶에서 공통적으로 progression-free survival이 개선된 것으로 보고되었으나 overall survival에서 상이한 결과를 나타내었다.¹²⁻¹⁴ 전이성 전립선암의 metastasis volume에 따른 생존 기간을 분석하였을 때, high volume metastasis를 동반한 환

자에서 병합 치료가 생존 이득이 있는 것으로 확인된 반면, low volume metastasis에서는 유의한 차이가 확인되지 않았다.¹⁴ APCCC 2015 및 이 설문 결과 모두 영상검사상의 metastasis volume이 주요 고려 인자로 작용되었고, low volume에서는 대부분에서 사용하지 않는 것을 권장하였다. 한편 국내 급여체계에서 ADT를 시행하는 전이성 호르몬 감수성 전립선암 환자에서 docetaxel 병합요법은 급여 인정이 되지 않고 있다.

2. 소수 전이 전립선암의 관리(oligo-metastatic castration-naïve prostate cancer)

CRPC의 치료에 대하여 전문가들의 대다수의 의견의 일치를 보인 항목은 소수 전이 전립선암을 3 개 이하의 synchronous metastasis로 정의한다는 의견에 참가자의 98%가 찬성하였다. APCCC 2015에서도 참석자의 85%가 위의 정의에 동의하였으나, 전이부에 대한 국소 치료 시행은 두 설문 간 차이가 확인되었다. 이 설문에서는 23%가 국소 치료를 시행하지 않는다고 답하였고, 55%가 소수의 환자에서 선택적으로 시행한다고 답하였으나, APCCC 2015에서는 62%가 국소 치료를 권장하지 않고 38%는 소수의 환자에서만 권장하였다. APCCC 2015에서는 소수 전이 전립선암 환자의 전이부에 대한 국소 치료를 다룬 메타 분석에서 전이부에 대한 국소 치료가 유망할 수 있지만 각각의 데이터들이 표준치료로서 권장되기에는 근거가 부족하고 결론지었다.^{15,39} 하지만 이후 지속적으로 이루어진 다기관 연구에서 전이부에 대한 국소 치료가 부작용의 발생은 적고, ADT 치료 유지 기간을 줄일 수 있어 국소 전이성 전립선암 환자의 치료의 중요 옵션으로 고려할 수 있음을 재확인하였고,⁴⁰ 향후 실험 데이터의 보충을 통해 국소 치료의 활용도는 점차 늘어날 것으로 생각된다.

3. 거세저항성 전립선암의 정의(definition of castration resistance)

거세저항성 전립선 암을 진단하는 기준에서 테스토스테론 수치의 측정이 필요하다는 의견의 대부분의 일치를 보이는 반면, 테스토스테론 수치의 기준에 대해서는 의견이 나뉘었다. APCCC 2015에서 테스토스테론의 기준은 U.S. Food and Drug Administration (FDA) 정의에 맞춰 50 ng/dL (1.7 nmol/L) 이하를 기준으로 사용하는 것에 대하여 82%가 동의하였다. APCCC 2015와 비교하여 이 설문에서 테스토스테론 기준 수치에 이견이 생긴 이유는 고감도의 검사를 통한 테스토스테론의 측정 정밀도가 증가되어 FDA 기준보다 더 낮은 20 ng/dL (0.7 nmol/L) 이하를 CRPC 환자의 진단을 위한 테스토스테론 기준으로 설정하는 것이 거

세저항성으로 진행되는 환자의 미세한 변화를 조기에 감지하고 치료 선택 및 환자의 생존율에 긍정적 영향을 줄 수 있다는 최근 연구 결과들이 반영된 것으로 고려된다.^{41,42}

국내 보험 규정상 거세저항성 전립선암의 진단 기준은 혈중 테스토스테론 농도가 50 ng/dL (1.7 nmol/L) 미만이고, 1주 이상의 간격으로 3회 측정된 PSA 수치가 최저 PSA 대비 50% 이상 상승 소견을 보이는 생화학적 진행을 보이거나 bone scan으로 새로이 발견한 두 개 이상의 뼈 병변 또는 (RECIST) response evaluation criteria in solid tumors 기준에 의한 연조직 병변 기준을 충족하는 영상적 진행이 있는 경우로 제한되어 있다.

4. 전이가 없는 CRPC 환자에서의 진단 및 치료 (management of men with nonmetastatic CRPC)

전립선암의 진행과 전이를 지연시키기 위해 전이가 없는 거세저항성 전립선암의 진단과 치료는 최근 그 중요성이 높아지고 있다. 거세저항성을 보이는 환자 중 전이가 없는 상태에서 저항성을 보이는 환자의 비율은 정확히 알 수 없으나 Kirby 등⁴³의 연구에서 ADT를 시행 중인 환자의 10%~20%에서 5년 이내에 저항성을 갖게 되고, 전이가 없는 거세저항성 전립선 암 환자의 33%는 2년 내에 골전이 발생하므로 예상되었다. ADT 중 영상 검사상 새로운 전이부가 관찰되는 경우 거세저항성으로 진단될 수 있지만 전이 또는 증상이 없는 경우에는 PSA를 주요 기준으로 진단하게 되고, 거세 수준의 테스토스테론 수치가 유지되고 1주 이상의 간격으로 3회 측정된 PSA 수치가 최저 PSA 대비 50% 이상 상승 소견을 보이는 생화학적 진행이 확인된 경우 전이 없는 거세저항성 전립선암으로 진단 가능하다. 이 설문에서 전문가의 47%는 치료 시 nonsteroidal AR antagonist, steroidal AR antagonist, estrogens, 또는 corticosteroids와 같은 내분비 조작을 시도하겠다고 응답하였고, 43%는 임상 연구를 제외하고 전이가 없는 거세저항성 전립선 암환자에서 추가 치료를 시행하지 않는다고 답하였다. 전문가 사이에서도 추가 내분비 조작의 사용에 대하여 의견이 나뉘는 이유는 많은 실험에서 PSA 감소는 확인되었지만 명확한 생존 이득이 확인되지 않아 내분비 조작의 이점이 명확하지 않은 것이 그 이유로 고려된다.⁴⁴⁻⁴⁷

5. 전이성 CRPC 환자에서 생존 이득의 근거가 없는 내분비 조작의 의의(value of endocrine manipulations without proven survival benefit in men with metastatic CRPC)

이 설문에서 내분비 조작을 시행하는 경우 nonsteroidal AR antagonist 및 steroidal AR antagonist를 사용한다고 응

답한 전문가가 각각 33%로 다수를 이루었고, 24%가 estramustine, 10%가 prednisone으로 답하였다. APCCC 2015에서는 응답자의 63%가 nonsteroidal AR antagonist인 bicalutamide를 선택하였다. Estramustine은 단독 치료보다는 docetaxel, mitoxantrone 등과 병용하여 사용되고, 병용 투여에서 효과가 확인되었으나 많은 부작용이 보고되었다.⁴⁸ 그리고 다른 estrogen compound를 이용한 실험에서 다양한 결과가 확인되고 있다.^{49,50} 생존 이득이 입증된 치료법의 사용이 불가능한 경우 상대적으로 저렴한 비용과 사용 안정성을 갖는 내분비 조작이 유효하게 사용될 수 있다. 내분비 조작의 선택의 다양성은 각 치료들의 효과에 대한 대규모의 임상 실험들의 부재가 전문가들의 의견이 다양하게 나뉘는 원인이 될 것으로 판단되며, 추후 여러 약물을 이용한 다양한 연구들이 수행이 이러한 견해의 차이를 줄일 수 있을 것으로 판단된다.

6. 전이성 CRPC 환자의 치료 선택과 순서(treatment choice and sequencing for men with metastatic CRPC)

Predocetaxel 및 postdocetaxel로 abiraterone 또는 enzalutamide 사용하는 것은 모두 overall survival을 연장시키는 것으로 확인되었다.^{3,4,6,7} 항암제 치료를 받은 이력이 없는 일부 전이성 CRPC 환자에서 PREVAIL,⁷ COU-AA-302⁶의 연구 결과를 확장하여 적용하는 것에 대하여 참여 전문가의 93%가 찬성이라고 답하였다. 최근 국내에서 predocetaxel로 abiraterone 또는 enzalutamide를 사용하는 것에 대한 급여가 인정되어 항암 치료 전 1차 약제로 AR pathway inhibitor의 사용은 더 증가할 것으로 예상된다. 국내 보험 급여체계에서 enzalutamide 및 abiraterone acetate은 CRPC에서 ECOG 수행능력평가(performance status, PS)가 0 또는 1인 경우 및 통증이 없거나 경미하며, 마약성 진통제를 사용하지 않는 경우에 한하여 1차 약물로 30/100 선별 급여가 인정되고, 이전에 docetaxel을 포함한 화학요법에 실패하였을 경우 2차 약물로 급여가 인정된다. 단 동일 재투여 시에는 급여가 인정되지 않는다. 전이성 CRPC 진단 이후 estramustine을 포함한 다른 전립선암 1군 항암제를 사용하고 abiraterone 또는 enzalutamide를 처방하는 것은 1차 약물로 인정되지 않아 선택 급여에서 제외된다. APCCC 2015에서 abiraterone 또는 enzalutamide 중 1차 약물 선택에 대하여 거의 균등하게 선호도가 나뉘었으나, 이 설문에서는 enzalutamide가 71%의 선호도를 보이고 abiraterone의 선호도는 4%로 약물 선택의 선호도 차이가 드러났다. 이와 같은 차이는 enzalutamide의 사용이 abiraterone에 비해 prednisolone 추가 필요성이 적고, 상대적으로 심독성이 적은 부분과 약

물의 순차적 사용에서 1차 선택 약물의 결과에서는 차이가 없었으나 2차 선택 시에 enzalutamide의 사용이 PSA 감소 효과가 높았던 실험의 결과들을 반영한 것으로 생각된다.^{51,52}

CRPC 환자에서 항암 치료나 AR pathway inhibitor 사용 시 ADT 지속 여부에 대한 설문에서 ADT를 지속하지 않는 경우 그 이유에 대한 질문에 참여자 전부가 급여 인정이 되지 않는 것을 그 이유로 체크하였다. 이는 투표 당시의 상황을 반영한 것으로 현재는 급여 기준이 변경되어 CRPC 환자에서 항암제 사용 시 goserelin, leuprolide, triptorelin 3 가지 약제에 한하여 병용을 인정하고 있다. 이것은 환자 개인의 상태에 따라 약물의 선택 폭이 달라질 수 있으나, 급여 정책에 따른 약물 선택의 제한 역시 전이성 CRPC 환자 치료 결정에 많은 영향을 주는 것을 알 수 있다.

일차 치료로 docetaxel 항암치료를 받은 비교적 건강한 전이성 CRPC 환자에서 2차 약제로 cabazitaxel로 사용하는 것에 대하여 이 설문과 APCCC에서 각각 참여자의 71%와 59%가 소수의 환자에서 선택적으로 사용한다고 답하였다. Abiraterone 또는 enzalutamide 사용 후 3차 약제로 cabazitaxel을 이용하는 것에 대하여 이 설문에서는 참여자의 57%가 소수의 환자, 29%가 대다수의 환자, 14%가 사용한다고 답한 반면 APCCC 2015에서는 응답자의 73%는 대다수의 환자, 24%는 소수의 환자에서 추천하여 차이를 나타냈다. CRPC 환자의 1차 docetaxel 항암치료 후 2차 치료로 AR pathway inhibitor를 사용하고, 3차로 cabazitaxel을 사용한 실험에서 2차로 cabazitaxel을 사용한 것과 유사한 항 종양 활성을 갖는 것이 확인되었고,⁸⁻¹⁰ AR pathway inhibitor가 docetaxel 항암치료 후 2차 약제로 생존 이득이 있는 것으로 확인되어^{3,4} docetaxel 이후의 2차 약제의 선택 시 cabazitaxel의 이용이 상대적으로 적게 선택된 것으로 고려된다. Cabazitaxel은 이전에 docetaxel을 포함한 화학요법에 실패한 CRPC 환자에서 2차 이상의 약물로 선택 시 급여가 인정된다.

Ra-233의 사용은 내장 전이가 없는 뼈 전이가 확인된 전이성 CRPC 환자에서 생존 이득 및 골관련 증상의 지연이 확인되었다.⁵ 하지만 Ra-233의 활동이 뼈 전이에 한정적으로 확인되었고, CRPC 환자의 상당 비율은 내장 전이를 동반하고 있다.⁵³ 그러므로 CRPC 환자의 1차 약제로 Ra-233의 선택은 제한적일 수 있다. CRPC 환자에서 mitoxantrone은 생존 이득은 없는 것으로 확인되었으나 증상의 개선 및 삶의 질의 개선이 확인되었다.^{54,55} 따라서 생존 이득이 확인된 docetaxel 및 cabazitaxel을 사용할 수 없는 경우 증상의 개선을 위해 mitoxantrone을 고려해볼 수 있을 것이다.

7. 병기 설정 및 치료 반응 모니터링(staging and monitoring of treatment)

전이성 CRPC 환자의 새로운 치료의 시작 전 영상 검사를 통한 병기재설정에는 APCCC 2015에서 100%의 합의로 권장되었고, 이 설문에서도 응답자의 76%가 항상 시행, 22%는 대다수의 환자에서 시행, 2%는 소수의 선택된 환자에서 시행한다고 답하여 전이성 CRPC 환자에서 새로운 치료의 시작 전 영상검사가 필요함을 확인하였다. 영상 검사의 종류로는 대부분의 응답자가 abdomen CT와 WBBS를 선택하였으나, CT와 WBBS는 MRI 및 PET-CT 영상과 비교하여 전이 병변 수를 과소 평가할 수 있어 전이성 CRPC 환자의 치료적 접근을 어렵게 만들 수 있다.⁵⁶⁻⁵⁸ 그러나, MRI 및 PET-CT는 고비용의 검사로 모든 전이성 CRPC 환자에서 일관적으로 적용할 수는 없다. 따라서 환자의 증상 및 상태, 치료에 대한 반응의 정도에 따라 효율적인 검사 방법의 선택이 요구된다. 치료에 대한 반응의 관점에서 CRPC는 영상 의학으로 확인되는 병변이 없이 PSA만 상승하는 경우, 뼈 전이만 존재하는 경우, 내장 전이만 존재하는 경우 등과 같이 여러 유형으로 나타날 수 있어 영상의학적으로만 치료 반응을 평가하는 것은 제한적일 수 있고, 증상의 유무도 주요 평가 인자가 될 수 있다.⁵⁹ 또한 효과가 있는 치료임에도 치료 초기 PSA의 일시적 상승 후 감소하는 경우가 많다.^{60,61} 따라서 전이성 CRPC 환자의 치료에 대한 반응의 평가는 PSA 수치, 영상의학적 검사 결과, 증상의 변화를 종합적으로 고려하여 이루어져야 한다.⁶²

8. 거세불응성 전립선암 환자에서 뼈 관련 합병증의 위험성을 낮추기 위한 파골세포 표적 치료제의 사용 (use of osteoclast-targeted agents for reducing risk of SREs and SSEs in men with CRPC)

뼈 전이를 동반한 CRPC 환자에서 osteoclast-targeted therapy의 사용에 대하여 APCCC 2015 설문상 참여자의 62%가 뼈 전이가 확인된 CRPC 환자에게 SREs 예방을 위해 사용을 권고하였으나 이 설문에서는 응답자의 10%가 사용한다고 답하였고, 45%가 소수의 환자에서 선택적으로 사용한다고 답하였다. Zoledronic acid를 이용한 3상 임상 시험에서 zoledronic acid 사용군에서 대조군에 비해 SREs의 감소가 확인되었다.^{63,64} 이 설문에서 APCCC 2015와 비교하여 제한적으로 사용하는 것은 뼈 전이를 동반한 전이성 전립선암에서 전립선암에 대한 치료를 유지중인 환자에 한해서 사용가능하고, zoledronic acid의 사용 중 병적 골절, 수술, 방사선 치료와 같은 합병증 발생 시 급여가 되지 않는 국내 급여 기준의 영향으로 고려된다. Zoledronic acid의

사용 기한에 대하여 APCCC 2015에서는 지속적 사용과 2년 이하의 사용을 선택한 패널이 거의 균등하게 나뉘었으나 이 설문에서는 응답자의 31%가 지속적으로 유지할 필요가 있다고 생각하였으며, 26%에서는 1-2년 유지가 필요하다고 생각하였다. Osteoclast-targeted therapy에 반응을 보이는 환자에서 치료의 지속 여부에 대하여 이 설문과 APCCC 2015상의 결과는 지속해야한다가 각각 51%와 58%로 비슷하게 나타났고, 치료 중단을 선택한 응답자는 각각의 설문에서 16%와 33%로 국내 전문가와 APCCC2015 참여자간의 차이를 보였다. 이것은 치료의 비용적 측면 및 치료와 관련하여 발생할 수 있는 골괴사, 저칼슘혈증, 저인산혈증과 같은 부작용에 대한 전문가간의 의견 차이 및 최적의 치료 기간에 대한 데이터 부족이 원인으로 고려된다.

9. 예측 표지자와 임상적으로 중요한 결정 인자 (predictive markers and clinically important factors for decision making in daily clinical practice)

전립선 암환자는 국내 및 해외에서 빠르게 증가 추세를 보이고 있다. 이에 따라 다양한 치료 약물이 개발되고 전립선 암환자의 예후 및 치료에 대한 예측인자들 또한 중요해지고 있다. 치료에 대한 주요 예측 인자로 PSA, PS, hemoglobin, albumin, LDH, alkaline phosphatase, Gleason score, ADT 반응 기간 등의 다양한 지표가 이전부터 사용되었다.^{65,66} PREVAIL study에서 좋은 PS, 낮은 Gleason score, 낮은 LDH, 높은 hemoglobin을 보이고 고형장기로의 전이가 없는 전립선 암환자에서 enzalutamide를 이용할 때 progression-free survival이 증가하는 것으로 확인되었다.⁷ 거세 저항성 전립선 암환자에서 거세저항성을 보이는 기전은 AR overexpression, AR mutation, non-AR pathways에 의한 AR activation 등을 포함하여 다양하게 확인되고 있고, 이런 기전에 따른 치료 약물의 결정은 치료의 순응도에 영향을 줄 수 있다.⁶⁷ 마우스를 이용한 AR overexpression 실험에서 enzalutamide 사용 시 종양의 성장이 억제되는 것을 확인할 수 있고,⁶⁸ AR mutation시 항안드로젠 치료제의 변경시 효과가 있었다.⁶⁹ AR-V7를 포함하는 AR splice variants에서 abiraterone과 enzalutamide 같은 AR pathway inhibitor에 대하여 저항성을 보여 AR-V7 양성 환자에서는 Taxene을 이용한 항암치료가 더 효과적일 수 있다.⁷⁰⁻⁷² AR-V7의 발현 여부는 항암치료에서 중요 결정 인자로 작용할 수 있고 dl 설문에서도 참여한 전문가의 75%에서 치료법 결정에 영향을 주는 것으로 답하였다. 이러한 임상적 주요 결정 인자들이 치료의 예후를 완벽하게 반영할 수는 없으나 치료 약물 선택에 기준점으로 중요한 역할을 하고 있고 그 가치는 계속 증가할 것이다.

이번 논의는 국내 전립선암 전문가들의 설문을 통하여 CRPC 치료에 대한 의견을 수렴하여 임상 현장에서의 치료 결정의 어려움을 낮추고자 하였다. 하지만 빠른 의학의 발전으로 내분비, 심혈관, 골격 질환 등을 포함하는 내외과적 문제를 해결하기 위해 단일 학과의 전문가만으로는 한계가 있다. 일차적으로 질환의 진행에 대한 정확한 진단이 필요하고, 진단에 대하여 후속적으로 적용할 수 있는 수술을 포함한 치료법 및 약물의 선택이 요구된다. 최근 전립선암의 치료에 연관된 영상의학과, 방사선 종양학과, 혈액 종양학과 등 각 분야의 전문가로 구성된 다학제 논의를 통한 진단 및 치료 방법의 선택이 활성화되고 있다. 이 설문의 참여자가 비뇨의학과 전문의로만 제한된 것은 개선이 필요할 것으로 고려된다. 향후 전립선암의 치료에 관련된 다양한 영역의 전문가들의 의견을 포함한 국내 CRPC 환자의 치료에 대한 지속적 업데이트가 필요하다.

일선의 의료 환경은 빠르게 변화하고 있고 지속적으로 많은 실험을 통한 데이터가 지금도 새로운 치료를 위해 제시되고 있다. 이번 회의를 통한 논의의 내용은 이번 설문으로 마무리되는 것이 아니고 향후 제시되는 새로운 데이터를 기반으로 올바른 환자에 적절한 치료를 제공하기 위해 앞으로도 지속적으로 논의될 것이다.

결 론

국내 비뇨의학과 전문의로 구성된 PCAS 2016를 통해 국내 CRPC 환자의 치료에 대한 논의를 시행하였다. 기존의 국내외 다양한 임상 실험을 통해 얻어진 데이터를 토대로 CRPC 환자의 생존율과 삶의 질을 높이기 위한 치료 방법에 대한 논의가 이루어졌다.

CRPC의 진단을 위한 테스토스테론의 사용, AR pathway inhibitor의 사용, 새로운 치료 시작 전 영상검사의 시행과 같은 PCAS 2016에서 의견이 일치된 영역은 국내의 실제 임상에서 권장되는 치료 지침으로 역할을 할 수 있을 것이다. 또한 이번 논의에서 이전 실험의 충분한 데이터의 부재로 다양한 의견이 나뉘었던 영역들 역시 전문가들의 선택을 근거로 활용하여 CRPC 치료에 적용 가능할 것으로 생각된다. 이와 같은 실제 데이터들과 현재 진행 중인 실험 데이터의 지속적 업데이트를 통하여 CRPC 환자의 치료는 점차 개선될 것이다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

감사의 글(Acknowledgments)

설문에 도움을 주신 아스텔라스 제약에 감사를 전합니다.

부 록

Supplementary material 1은 온라인(<https://doi.org/10.22465/kjuo.2020.18.3.124>)을 접속하여 볼 수 있습니다.

REFERENCES

1. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
2. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22.
3. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
4. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
5. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23.
6. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48.
7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
8. Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albiges L, Wang C, Beuzebec P, Gross-Goupil M, et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur Urol* 2015;68:228-35.
9. Pezaro CJ, Omlin AG, Altavilla A, Lorente D, Ferraldeschi R, Bianchini D, et al. Activity of cabazitaxel in castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel and next-generation endocrine agents. *Eur Urol* 2014;66:459-65.

10. Sella A, Sella T, Peer A, Berger R, Frank SJ, Gez E, et al. Activity of cabazitaxel after docetaxel and abiraterone acetate therapy in patients with castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2014;12:428-32.
11. Ritch C, Cookson M. Recent trends in the management of advanced prostate cancer [version 1; peer review: 3 approved]. *F1000Research* 2018;7(F1000 Faculty Rev):1513. <https://doi.org/10.12688/f1000research.15382.1>.
12. Gravis G, Boher JM, Joly F, Soulie M, Albiges L, Priou F, et al. Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel versus ADT alone in metastatic non castrate prostate cancer: impact of metastatic burden and long-term survival analysis of the randomized phase 3 GETUG-AFU15 trial. *Eur Urol* 2016;70:256-62.
13. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:149-58.
14. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of metastatic castrate naive prostate cancer patients, to identify men more likely to benefit from early docetaxel: further analyses of CHAARTED and GETUG-AFU15 studies. *Eur Urol* 2018;73:847-55.
15. Gillissen S, Omlin A, Attard G, de Bono JS, Efstathiou E, Fizazi K, et al. Management of patients with advanced prostate cancer: recommendations of the St Gallen Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) 2015. *Ann Oncol* 2015;26:1589-604.
16. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
17. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, Miller G, McLeod DG, Loehrer PJ, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1036-42.
18. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-9.
19. Tolis G, Ackman D, Stellos A, Mehta A, Labrie F, Fazekas AT, et al. Tumor growth inhibition in patients with prostatic carcinoma treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1982;79:1658-62.
20. Kaisary AV, Tyrrell CJ, Peeling WB, Griffiths K. Comparison of LHRH analogue (Zoladex) with orchiectomy in patients with metastatic prostatic carcinoma. *Br J Urol* 1991;67:502-8.
21. Vogelzang NJ, Chodak GW, Soloway MS, Block NL, Schellhammer PF, Smith JA, Jr, et al. Goserelin versus orchiectomy in the treatment of advanced prostate cancer: final results of a randomized trial. Zoladex Prostate Study Group. *Urology* 1995;46:220-6.
22. 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.
23. Crawford ED, Tombal B, Miller K, Boccon-Gibod L, Schroder F, Shore N, et al. A phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix: comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist and antagonist effect on prostate cancer. *J Urol* 2011;186:889-97.
24. Crawford ED, Shore ND, Moul JW, Tombal B, Schroder FH, Miller K, et al. Long-term tolerability and efficacy of degarelix: 5-year results from a phase III extension trial with a 1-arm crossover from leuprolide to degarelix. *Urology* 2014;83:1122-8.
25. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the "docetaxel era": data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019). *Eur Urol* 2015;67:1028-38.
26. Gleave M, Bruchofsky N, Goldenberg SL, Rennie P. Intermittent androgen suppression for prostate cancer: rationale and clinical experience. *Eur Urol* 1998;34 Suppl 3:37-41.
27. Akakura K, Bruchofsky 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.
28. Klotz LH, Herr HW, Morse MJ, Whitmore WF, Jr. Intermittent endocrine therapy for advanced prostate cancer. *Cancer* 1986;58:2546-50.
29. Niraula S, Le LW, Tannock IF. Treatment of prostate cancer with intermittent versus continuous androgen deprivation: a systematic review of randomized trials. *J Clin Oncol* 2013;31:2029-36.
30. Huggins C, Scott WW. Bilateral Adrenalectomy in prostatic cancer: clinical features and urinary excretion of 17-ketosteroids and estrogen. *Ann Surg* 1945;122:1031-41.
31. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, Higano CS, Crawford ED, Liu G, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-25.
32. Labrie F, Dupont A, Belanger A, Cusan L, Lacourciere Y, Monfette G, et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 1982;5:267-75.
33. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491-8.

34. Samson DJ, Seidenfeld J, Schmitt B, Hasselblad V, Albertsen PC, Bennett CL, et al. Systematic review and meta-analysis of monotherapy compared with combined androgen blockade for patients with advanced prostate carcinoma. *Cancer* 2002;95:361-76.
35. Caubet JF, Tosteson TD, Dong EW, Naylor EM, Whiting GW, Ernstoff MS, et al. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: a meta-analysis of published randomized controlled trials using nonsteroidal antiandrogens. *Urology* 1997;49:71-8.
36. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, Arai Y, Kanetake H, Naito S, et al. Combined androgen blockade with bicalutamide for advanced prostate cancer: long-term follow-up of a phase 3, double-blind, randomized study for survival. *Cancer* 2009;115:3437-45.
37. Cooperberg MR, Hinotsu S, Namiki M, Carroll PR, Akaza H. Trans-Pacific variation in outcomes for men treated with primary androgen-deprivation therapy (ADT) for prostate cancer. *BJU Int* 2016;117:102-9.
38. Klotz L, Schellhammer P, Carroll K. A re-assessment of the role of combined androgen blockade for advanced prostate cancer. *BJU Int* 2004;93:1177-82.
39. Ost P, Bossi A, Decaestecker K, De Meerleer G, Giannarini G, Karnes RJ, et al. Metastasis-directed therapy of regional and distant recurrences after curative treatment of prostate cancer: a systematic review of the literature. *Eur Urol* 2015;67:852-63.
40. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, Fonteyne V, Lumen N, De Bruycker A, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: a prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36:446-53.
41. Klotz L, Breau RH, Collins LL, Gleave ME, Pickles T, Pouliot F, et al. Maximal testosterone suppression in the management of recurrent and metastatic prostate cancer. *Can Urol Assoc J* 2017;11:16-23.
42. Oefelein MG, Feng A, Scolieri MJ, Ricchiutti D, Resnick MI. Reassessment of the definition of castrate levels of testosterone: implications for clinical decision making. *Urology* 2000;56:1021-4.
43. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. *Int J Clin Pract* 2011;65:1180-92.
44. Scher HI, Liebertz C, Kelly WK, Mazumdar M, Brett C, Schwartz L, et al. Bicalutamide for advanced prostate cancer: the natural versus treated history of disease. *J Clin Oncol* 1997;15:2928-38.
45. Fossa SD, Slee PH, Brausi M, Horenblas S, Hall RR, Hetherington JW, et al. Flutamide versus prednisone in patients with prostate cancer symptomatically progressing after androgen-ablative therapy: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. *J Clin Oncol* 2001;19:62-71.
46. Harris KA, Weinberg V, Bok RA, Kakefuda M, Small EJ. Low dose ketoconazole with replacement doses of hydrocortisone in patients with progressive androgen independent prostate cancer. *J Urol* 2002;168:542-5.
47. Small EJ, Meyer M, Marshall ME, Reyno LM, Meyers FJ, Natale RB, et al. Suramin therapy for patients with symptomatic hormone-refractory prostate cancer: results of a randomized phase III trial comparing suramin plus hydrocortisone to placebo plus hydrocortisone. *J Clin Oncol* 2000;18:1440-50.
48. DiPaola RS, Chen YH, Stein M, Vaughn D, Patrick-Miller L, Carducci M, et al. A randomized phase II trial of mitoxantrone, estramustine and vinorelbine or bcl-2 modulation with 13-cis retinoic acid, interferon and paclitaxel in patients with metastatic castrate-resistant prostate cancer: ECOG 3899. *J Transl Med* 2010;8:20.
49. Serrate C, Lorient Y, De La Motte Rouge T, Gross-Goupil M, Massard C, Escudier B, et al. Diethylstilbestrol (DES) retains activity and is a reasonable option in patients previously treated with docetaxel for castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol* 2009;20:965.
50. Chadha MK, Ashraf U, Lawrence D, Tian L, Levine E, Silliman C, et al. Phase II study of fulvestrant (Faslodex) in castration resistant prostate cancer. *Prostate* 2008;68:1461-6.
51. Matsubara N, Yamada Y, Tabata KI, Satoh T, Kamiya N, Suzuki H, et al. Abiraterone followed by enzalutamide versus enzalutamide followed by abiraterone in chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:142-8.
52. Iacovelli R, Ciccarese C, Bria E, Romano M, Fantinel E, Bimbatti D, et al. The cardiovascular toxicity of abiraterone and enzalutamide in prostate cancer. *Clin Genitourin Cancer* 2018;16:e645-53.
53. Pezaro C, Omlin A, Lorente D, Rodrigues DN, Ferraldeschi R, Bianchini D, et al. Visceral disease in castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:270-3.
54. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, Picus J, Kirshner J, Hars V, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol* 1999;17:2506-13.
55. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, Ernst DS, Neville AJ, Moore MJ, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol* 1996;14:1756-64.
56. Lecouvet FE, El Mouedden J, Collette L, Coche E, Danse E, Jamar F, et al. Can whole-body magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging replace Tc 99m

- bone scanning and computed tomography for single-step detection of metastases in patients with high-risk prostate cancer? *Eur Urol* 2012;62:68-75.
57. Poulsen MH, Petersen H, Hoiland-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. *BJU Int* 2014;114:818-23.
 58. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol* 2014;43:1503-13.
 59. Scher HI, Halabi S, Tannock I, Morris M, Sternberg CN, Carducci MA, 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. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-59.
 60. Nelius T, Klatte T, de Riese W, Filleur S. Impact of PSA flare-up in patients with hormone-refractory prostate cancer undergoing chemotherapy. *Int Urol Nephrol* 2008;40:97-104.
 61. Olbert PJ, Hegele A, Kraeuter P, Heidenreich A, Hofmann R, Schrader AJ. Clinical significance of a prostate-specific antigen flare phenomenon in patients with hormone-refractory prostate cancer receiving docetaxel. *Anticancer Drugs* 2006;17:993-6.
 62. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, Higano C, Basch E, Fizazi K, et al. Trial Design and objectives for castration-resistant prostate cancer: updated recommendations from the prostate cancer clinical trials working group 3. *J Clin Oncol* 2016;34:1402-18.
 63. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:879-82.
 64. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-68.
 65. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, Verbel DA, McMillan A, Regan K, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002;20:3972-82.
 66. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, Kattan MW, Kaplan EB, Dawson NA, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:1232-7.
 67. Feldman BJ, Feldman D. The development of androgen-independent prostate cancer. *Nat Rev Cancer* 2001;1:34-45.
 68. Chen CD, Welsbie DS, Tran C, Baek SH, Chen R, Vessella R, et al. Molecular determinants of resistance to antiandrogen therapy. *Nat Med* 2004;10:33-9.
 69. Terada N, Shimizu Y, Yoshida T, Maeno A, Kamba T, Inoue T, et al. Antiandrogen withdrawal syndrome and alternative antiandrogen therapy associated with the W741C mutant androgen receptor in a novel prostate cancer xenograft. *Prostate* 2010;70:252-61.
 70. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, Wang H, Chen Y, Nakazawa M, et al. Androgen receptor splice variant 7 and efficacy of taxane chemotherapy in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2015;1:582-91.
 71. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, Luber B, Nakazawa M, Roeser JC, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028-38.
 72. Maughan BL, Antonarakis ES. Clinical relevance of androgen receptor splice variants in castration-resistant prostate cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015;16:57.