

Bipolar Androgen Therapy (BAT)로 치료한 거세저항성 전이전립선암 1례

박문수* · 하태준

선릉탑비뇨의학과의원

*Corresponding author: penopia@naver.com

1. 서론

1941년 Huggins와 Hodges에 의해서 거세로 전립선암을 위축시킬 수 있다는 것이 밝혀진 이후 호르몬요법(androgen deprivation therapy)은 전이전립선암의 표준 치료법으로 정착했다 [1]. 그러나 예외 없이 거세저항성으로 진행하며 abiraterone이나 enzalutamide 등 새로운 AR표적치료제도 제한적 효과를 보인다.

초생리적(supraphysiologic) 고농도 남성호르몬이 역설적으로 전립선암세포의 고사를 유발한다는 전임상 실험에 근거하여 Denmeade와 Isaacs등이 혈중 남성호르몬의 고농도와 저농도를 주기적으로 반복하는 양극성안드로겐요법(bipolar androgen therapy, 이하 BAT)을 2010년 처음으로 발표한 이래 관련 연구가 활발히 진행되고 있다 [2]. BAT요법으로 치료한 거세저항성 전이전립선암 1례를 경험하여 문헌고찰과 함께 보고한다.

2. 증례

67세 남자가 상담 차 내원하였다. 전립선암 가족력은 없으며 내원 2년 전 근치적전립선적출술을 받았다. 당시 PSA 6.3 ng/mL, 병리학병기 pT3aN0R0, Gleason score 4+5=9였다. 이후 골반골 전이가 발견되어 호르몬요법, 방사선치료, abiraterone 등으로 치료하였고 PSA 0.01 ng/mL로 유지되었다. 내원 3개월 전 PSA가 0.15 ng/mL로 상승하여 docetaxel 3 cycle 치료하였으나 PSA가 3.0 ng/mL으로 증가하고 골반골 전이가 진행하여 중단하고 호르몬요법만 유지하고 있었다.

내원 당시 PSA 2.07 ng/mL, Hb 12.3 g/dL, Hct 37.4% 정도의 빈혈 소견이 있었으나, 신장 및 간 기능검사는 정상이었다. 배뇨 증상, 통증, 폐색전이나 심부정맥혈전 병력도 없었다. 환자에게 BAT요법이 국외 2상 임상시험 단계인 치료라는 것을 주지시키고 부작용에 관하여 설명하고 동의서를 받고 치료를 시작하였다. 기존 LHRH agonist 주사는 그대로 유지하면서 testosterone enanthate 400 mg을 4주 간격으로 근주하고 아스피린 100 mg을 매일 1정씩 복용하였다. 주사 2주 후부터 bicalutamide 150 mg을 1일 1회 5일간 복용하였다.

치료 기간 중 부작용은 없었고 성욕과 아침 발기가 회복되었으며 무기력, 홍조, 발한 등 기존 치료로 인한 부작용은 완화되었다. PSA는 치료 전 2.07 ng/mL에서 3 cycle 후 1.05 ng/mL로 감소하여 현재까지 약 12개월간 유지되고 있다 [그림 1]. 치료 6개월 후 시행한 골주사 소견은 이전과 변화 없었다. 치료 기간 중 신장 및 간 기능 검사는 정상 범위였고 Hb 13.1 g/dL, Hct 40.1%로



The Association of Korean Urologist
2(4):149-151, 2021
URL: www.urodigest.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2021 by The Association of Korean Urologist. All Rights Reserved.

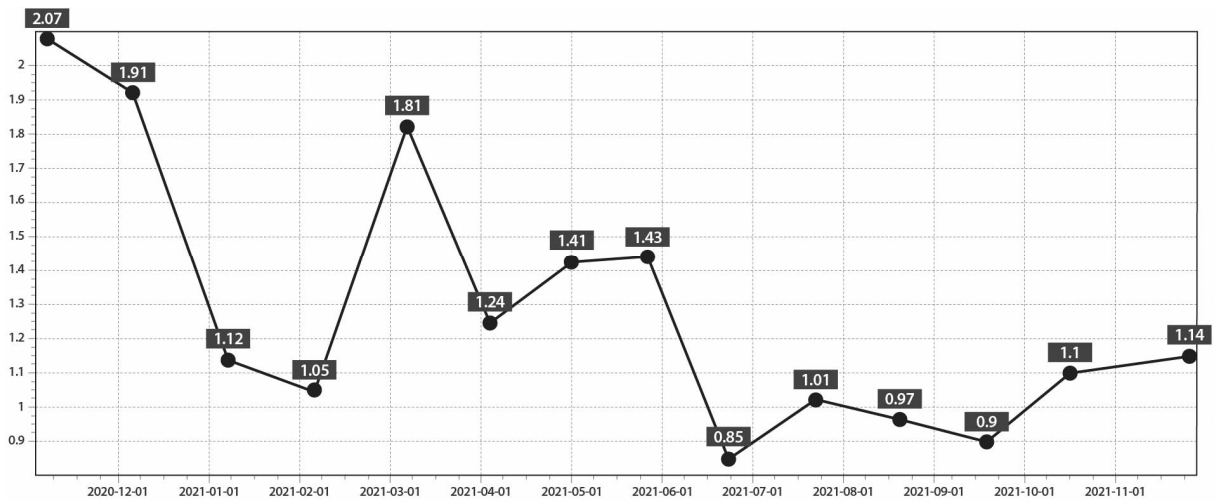


그림 1. BAT 치료 기간 중 혈중 PSA는 2 ng/mL이하로 유지하고 있다.

치료 전 정도의 빈혈이 정상화되었다. BAT요법 3 cycle 후 측정된 혈중 testosterone은 주사 직전 380 ng/dL, 주사 2주후 1360 ng/dL이었다.

3. 고찰

Bipolar androgen therapy (BAT)는 비뇨의학과 개원의에게 익숙한 주사제를 이용한다. 기존 호르몬요법을 유지하면서 testosterone cypionate 또는 enanthate 400 mg을 4주 간격으로 근주 한다 [2]. Testosterone flare에 의하여 일시적으로 통증이 악화되거나 골절이 유발될 수 있어 주의를 요하고, 폐색전이나 심부정맥혈전증 병력도 금기에 속한다. 본 환자는 혈전증 기왕력은 없었으나 예방 목적으로 치료 기간 중 아스피린 100mg을 매일 경구 복용하였다.

Xiong 등[3]에 의하면 AR표적치료제에 저항하는 거세저항성 전이전립선암에서 BAT요법은 26% 환자에서 PSA가 50% 이상 감소하는 효과를 보이고(이하 PSA₅₀), RECIST 기준 32% 환자에서 부분 또는 완전 관해(objective response rate)를 보인다. 본 환자의 PSA는 약 50% 감소하였고 12개월 동안 유지하고 있다. 치료 전 docetaxel 치료에도 불구하고 PSA가 상승하고 골전이 진행하는 상태임을 고려하면 매우 고무적인 결과이다.

BAT요법 후 AR표적치료제를 투여하면 다시 효과를 보여 PSA₅₀이 54%에 달한다고 한다. 치료 전후 AR표적치료제의 종류에 따라라도 차이가 있는데, abiraterone과 enzalutamide를 투여한 군의 PSA₅₀는 BAT요법 전에 투여했을 때 각각 25%, 50%, BAT요법 후 투여했을 때 각각 16%와 75%로 enzalutamide가 더 우수한 효과를 보인다 [3]. 본 환자에서도 향후 PSA 재상승 시 enzalutamide 치료를 계획하고 있다.

치료 3개월 후 주사 직전 측정된 혈중 testosterone은 380 ng/dL로 거세 수준(<50 ng/dL)만큼 충분히 감소하지 않았다. Tebly 등[5]도 BAT요법 전후 nadir testosterone치의 중앙값이 평균 20 ng/dL에서 207 ng/dL로 상승하였다고 보고하였다. 따라서 이론적으로 제시한 testosterone의 농도를 정확히 구현하기 위해서 현재 BAT 프로토콜을 보완할 필요성이 있겠다. 필자도 이점을 고려하여 주사 2주 후부터 bicalutamide를 단기간 투여하였다.

최근 발표된 RESTORE trial subgroup analysis에 의하면 거세저항성 전이전립선암 환자에서 일차적으로 BAT요법을 하였더니 PSA₅₀는 14%에 불과하였지만 rPFS이 평균 8.5개월로 상당 기간 암이 진행하지 않았다. 이후 abiraterone 또는 enzalutamide를 투여하니 PSA₅₀가 94%로 대부분에서 효과를 보였고 치료순응기간 중앙값이 11.5개월로 상당한 효과를 보였다 [6]. 이는 BAT요법이 자체로 효과가 있을 뿐만 아니라 AR표적치료제 감수성을 높인다는 것을 의미

한다. 향후 BAT요법이 거세저항성 전이전립선암에 대한 일차적 치료로 확립된다면 삶의 질 개선과 더불어 환자의 경제적 부담도 크게 경감시킬 수 있을 것으로 기대한다.

BAT요법의 부작용은 드물고 대부분 경미하다 [3]. 피로감(5%), 근육통(10%), 부종(9.4%), 오심(8.4%), 유두 압통(7.4%), 헤모글로빈 상승(5.4%) 등 남성호르몬과 관련된 예측 가능한 부작용이다. 드물게 발생하는 중한 부작용은 고혈압(1.5%), 폐색전(1.5%), 요통(0.99%) 등이다.

다만 flare syndrome은 전이암 증상을 악화시킬 수 있어서 특히 주의를 요한다. 대부분 임상시험에서 (1) 골절 위험이 있는 대퇴골 전이 (2) 압박 골절 가능성이 있는 척추 전이 (3) 요관 막힘을 유발할 수 있는 심한 림프종 전이 (4) 급성 요폐 가능성이 있는 심한 하부요로폐색 (5) 폐색전 또는 심부정맥혈전 병력 (6) 간 기능 및 신장 기능 저하 등은 금기에 속한다 [4].

4. 결론

거세저항성 전이전립선암 환자에서 BAT요법으로 부작용 없이 비교적 장기간 암 진행을 억제할 수 있었다. BAT요법은 자체로 효과가 있을 뿐만 아니라 후속 AR표적치료제 효과를 개선시키는 것으로 보인다. 기존 호르몬요법 부작용을 상쇄하여 삶의 질을 높이고 경제적이며 비교적 안전한 치료방법으로 향후 국내에서도 활발한 연구가 이루어지기를 기대한다.

References

1. Huggins C et al., Studies on prostate cancer: 1. The effects of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate, *Cancer Res*, 1941
2. Denmeade SR et al., Bipolar androgen therapy: the rationale for rapid cycling of supraphysiologic androgen ablation in men with castration resistant prostate cancer, *Prostate*, 2010
3. Xiong X et al., Efficacy and safety of bipolar androgen therapy in mCRPC after progression on abiraterone or enzalutamide: A systemic review, *Urol Oncol*, 2021
4. Bipolar androgen-based therapy for prostate cancer (BAT). *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT 01750398, 2012
5. Teply BA et al., Bipolar androgen therapy in men with metastatic castration resistant prostate cancer after progression on enzalutamide: an open-label, phase 2, multicohort study, *Lancet Oncol*, 2018
6. Sena LA et al., Bipolar androgen therapy sensitizes castration resistant prostate cancer to subsequent androgen receptor ablative therapy, *Eur J Cancer*, 2021