



Guidelines for Evaluating Treatment Response Based on Bone Scan for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 3 Recommendations

전이성 거세 저항성 전립선암의 치료 반응 평가를 위한 뼈스캔 기반의 전이성 골병변 반응 평가 지침:

Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 3 권장사항

Ji Sung Jang, PhD¹ , Amy Junghyun Lee, PhD² , Kye Jin Park, MD^{1,3} ,
Kyung Won Kim, MD^{1,3} , Hyo Jung Park, MD^{1,3*} 

¹Biomedical Research Center, Asan Institute for Life Sciences, Asan Medical Center, Seoul, Korea


²Trial Informatics Image, Clinical Operation Unit, Singapore

³Department of Radiology and Research Institute of Radiology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

ORCID iDs

Ji Sung Jang  <https://orcid.org/0000-0001-9300-3945>

Amy Junghyun Lee  <https://orcid.org/0000-0001-7745-7058>

Kye Jin Park  <https://orcid.org/0000-0001-8428-436X>

Kyung Won Kim  <https://orcid.org/0000-0002-1532-5970>

Hyo Jung Park  <https://orcid.org/0000-0002-2364-9940>

Received May 23, 2023
Revised July 22, 2023
Accepted August 21, 2023

*Corresponding author

Hyo Jung Park, MD
Department of Radiology and
Research Institute of Radiology,
University of Ulsan
College of Medicine,
Asan Medical Center,
88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu,
Seoul 05505, Korea.

Tel 82-2-3010-4399
Fax 82-2-476-4719
E-mail happyeahj@gmail.com

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://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.

In prostate cancer, the bone is the most common site of metastasis, and it is essential to evaluate metastatic bone lesions to assess the tumor burden and treatment response. Castration-resistant prostate cancer refers to the state wherein the cancer continues to progress despite a significant reduction of the sex hormone level and is associated with frequent distant metastasis. The Prostate Cancer Working Group 3 (PCWG3) released guidelines that aimed to standardize the assessment of treatment effects in castration-resistant prostate cancer using bone scintigraphy. However, these guidelines can be challenging to comprehend and implement in practical settings. The purpose of this review was to provide an overview of a specific image acquisition method and treatment re-

sponse assessment for bone scintigraphy-based evaluation of bone lesions in metastatic castration-resistant prostate cancer, in accordance with the PCWG3 guidelines.

Index terms Prostate; Cancer; Bonescan; PCWG3

서론

전립선암은 전 세계적으로 남성에서 발병하는 암 중 두 번째로 흔한 암 종이며, 우리나라에서도 남성 암 중 4번째로 높은 발생률 및 연평균 13%의 급격한 증가율을 보이는 암종이다(1). 조기 발견 및 적극적인 치료로 인해 전립선암의 생존율이 점차 향상되고 있지만, 근치적 절제술이나 방사선 치료 이후에도 약 25%–30%의 재발률을 보이고 이 중 일부는 진행하여 전이암 상태에 이르게 된다. 호르몬 치료 병력이 없는 전이성 전립선암의 초기 치료는 외과적 거세술 또는 호르몬 억제 약물을 이용한 내과적 거세술인데(2-5), 이러한 치료법들이 매우 효과적이기는 하지만 결국 대부분의 환자에서는 남성호르몬을 거세 수치로 떨어뜨렸음에도 불구하고 암세포가 진행하는 거세 저항성 전립선암(castration-resistant prostate cancer)의 상태로 진행하게 된다. 혈중 테스토스테론 수치가 거세 수준(< 20–50 ng/dL 혹은 0.7–1.7 nmol/L)으로 유지됨에도 불구하고 혈중 전립선특이항원(prostate specific antigen) 수치가 2 ng/mL 이상이면 최소 1주 간격으로 측정시 지속적으로 상승하거나 신체검진, 방사선학적 검사, 또는 핵의학 검사에서 악화 소견이 확인되는 경우 거세 저항성 전립선암으로 진단할 수 있으며(6, 7), 거세 저항성 전립선암에서는 대부분 원격 전이가 동반된다(8, 9).

전립선암에서 뼈는 가장 흔한 전이병소이며, 뼈 전이뿐만 아니라 림프절과 내장기관 등 다른 연부조직에도 전이될 수 있기 때문에(10-15) 전립선암의 치료 반응을 평가하기 위해서는 전이성 골병변과 연부조직 병변에 대한 평가가 모두 필요하다. 전립선암의 치료 반응 평가를 위해 1999년 Prostate Cancer Working Group (이하 PCWG) 1에서 PCWG1 권고안을 발표하여 전이성 골병변 평가를 위해 뼈스캔(^{99m}Tc-methylene diphosphonate radionuclide bone scintigraphy; bone scan)을 이용하고, 연부조직 평가를 위해 response evaluation criteria in solid tumor (이하 RECIST)에 준한 평가법을 사용할 것을 권고하였으며(16), 이후 2008년 후속 그룹인 PCWG2에서 개정된 내용의 PCWG2 권고안을 발표하였다(7). 2016년에 PCWG3에서 발표한 PCWG3 권고안에서는 영상을 통한 반응 평가시 평가 간격의 변화(기존 12주에서 8–9주로 변경)와 뼈스캔에서 양성을 보여야만 전이성 골병변 반응으로 정의한 것이 대표적으로 개정된 부분이다(17).

PCWG3 권고안에 따른 전이성 골병변 평가 방법은 그 내용 다소 방대하고 복잡하여 이를 쉽게 숙지하여 적용하기에 어려운 점이 있다. 본 종설에서는 PCWG3 권고안에 준한 거세 저항성 전립선암의 전이성 골병변의 치료 반응 평가법을 소개한다.

전이성 골병변 평가: RECIST 1.1과 PCWG3의 차이점

RECIST 1.1은 고형 종양의 반응과 진행을 평가하기 위해 널리 사용되고 있다. 치료 반응을 “완

전 반응(complete response; CR), “부분 반응(partial response; PR)”, “안정 질병(stable disease; SD)” 및 “질병 진행(progressive disease; 이하 PD)”으로 나누어 평가한다. RECIST 1.1은 CT나 MRI 영상을 바탕으로 전이성 골병변의 반응 평가를 하며 식별 가능한 연부조직 요소를 포함한 용해성 골병변을 측정 가능한 병변으로 지정할 수 있으나 뼈스캔이나 PET 검사, 일반촬영 검사를 반응 평가에 사용하는 것은 권장하지 않고 단지 골병변의 유무를 확인하는데 사용할 수 있다(18). 그러나 전립선의 골전이 병변은 전형적으로 경화성 변화를 보이고, 연부조직 성분을 동반하지 않으며, CT와 MRI 모두 경화성 골병변의 변화를 세밀하게 평가하기 어려운 영상기법이기 때문에 전립선암의 골전이 병변의 치료 반응을 평가하는 데 제한이 있다(19, 20).

PCWG3에서는 뼈스캔을 기반으로 하여 전이성 골병변을 평가하도록 하며, CT나 MRI는 병변의 위치나 존재 여부 평가 및 뼈스캔 결과 판정에 부가적인 정보를 주는 수단으로 사용할 것을 권고한다. 각 영상촬영 시점에서 전이성 골병변의 개수를 측정하며, 치료 반응을 “질병 진행(PD)”, “질병 진행의 정의를 충족하지 않는 골병변(Non-progressive disease; 이하 Non-PD)”과 “확인이 필요한 진행성 골병변(progressive disease unconfirmed; 이하 PDU)”과 “진행성 골병변의 증거 없음(no evidence of disease; 이하 NED)” 및 “평가 불가(not evaluable)”로 분류한다. 각 방문 시점에서 뼈스캔 영상을 평가할 때 기준 시점(baseline) 또는 이전의 가장 가까운 시점의 뼈스캔 영상과 비교하며, 발적 현상(flare phenomenon)으로 인한 전이성 골병변의 변화가 반응 평가에 고려되어야 한다. 또한 질병 진행으로 분류되는 경우 기준 시점에 있던 골병변은 반응 평가에 고려되지 않으며, 새로운 골병변이 생겼는지의 여부가 중요하다. Table 1에 RECIST 1.1과 PCWG3의 전이성 골병변 평가 방법의 차이를 정리하였으며, Table 2에 PCWG3 가이드라인에 따른 뼈스캔 평가법을 정리하였다.

뼈스캔 영상 획득 방법 및 시점

PCWG3에서는 뼈스캔 영상 획득을 위해 ^{99m}Tc -methylene diphosphonate (이하 ^{99m}Tc -MDP)을 사용할 것을 권고하고 있다(17). ^{99m}Tc -MDP는 정맥 주사를 통해 투여하고 투여된 방사능은 성인 기준 500–1110 MBq (13–30 mCi)정도로 사용할 것을 표준지침으로 정하고 있다. 또한, 뼈스캔의 높은 영상 품질을 위해 방사성의약품 투여 후 3–4시간 경과 후 검사 직전에 소변을 보게 한 후,

Table 1. Differences between RECIST 1.1 and PCWG3 in Evaluating Metastatic Bone Lesions

	RECIST 1.1	PCWG3
Major imaging modality	CT or MR	Bone scan
Response categories	CR, PR, SD, PD, NE	NED, Non-PD, PDU, PD, NE
Consideration for flare phenomenon	No	Yes, by using the 2 + 2 rule
Consideration of the bone lesion present at baseline	Unequivocal increase of the bone lesions present at baseline may meet the criteria for disease progression	Focuses on new lesion detection rather than changes to existing lesions; bone lesions present at baseline are not considered when classified as disease progression

CR = complete response, NE = not evaluable, NED = no evidence of disease, PCWG = prostate cancer working group, PD = progressive disease, PDU = progressive disease unconfirmed, PR = partial response, RECIST = response evaluation criteria in solid tumor, SD = stable disease

Table 2. Response Assessment of Metastatic Bone Lesions using Bone Scan

Response	Description
PD*	Defined if any of the following criteria are met: At least two new bone lesions are identified after the flare period (12 weeks ± 7 days) following treatment, which continue to be observed at the subsequent visit (at least 6 weeks after the bone lesions first appear) Two or more new bone lesions are identified after the first post-treatment visit (8–9 weeks), and two or more additional new bone lesions are identified at the second visit (16–18 weeks) (2 + 2 rule) A super scan effect is observed at the follow-up visit(s) after the baseline assessment
Non-PD	At least one new bone lesion is identified after the flare period (12 weeks ± 7 days), but it does not meet the criteria for PD Two or more new bone lesions are identified after the flare period, but not persistent at the subsequent visit
PD unconfirmed	At least two new bone lesions are identified after the follow-up period, but there is no subsequent bone scan available to evaluate disease progression or non-progression
No evidence of disease	No bone lesions observed at each time point All bone lesions have disappeared after the baseline assessment
Not-evaluable	The bone scan images are missing or the assessment is limited due to inadequate image quality A super scan effect is observed at the baseline assessment

*The date of progression refers to the date when the new lesion first appears.

PD = progressive disease

저에너지, 고해상도 병렬 홀 콜리메이터(parallel-hole collimator)가 장착된 단일 헤드 또는 이중 헤드 감마 카메라(gamma camera)을 이용하여 검사를 하도록 권장하고 있다(21, 22). PCWG3에서는 영상을 통한 반응 평가를 고정된 간격으로 수행할 것을 권고하고 있다. 우선 치료 시작 이전에 시행하는 기준 시점(baseline)의 영상은 보통 치료 시작 전 4주 이내에 시행하게 된다. 치료 시작 이후에는 첫 6개월(24주) 동안에는 8–9주 간격으로 영상 검사를 시행할 것을 권고한다. 즉, 치료 시작 날짜로부터 8–9주 이후 첫 번째 뼈스캔을 시행하며, 이로부터 8–9주 이후 두 번째 뼈스캔을 시행한다. 24주 이후에는 12주 간격으로 뼈스캔을 시행하는 것을 권고한다(17, 23-25).

전이성 골병변 평가시 사전 고려 사항

발적 현상(Flare Phenomenon)

발적 현상은 치료 후 실제로는 골전이 병변이 치유되지만 뼈스캔에서는 오히려 새로운 골병변이 관찰되거나 기존 병변의 섭취 강도(uptake intensity)가 증가하는 현상을 말하며, 치료 시작 후 첫 12주 이내에 가장 많이 나타나고(26, 27) 이후 점진적으로 정상 뼈와 같은 섭취 상태로 호전되게 된다. 이 현상은 골병변이 치유되는 과정에서 일시적으로 증가된 골형성 반응이 뼈스캔에서 섭취 증가로 반영되는 것으로 여겨지며(26, 28-31), 실제 증가된 종양에 의한 골대사 증가로 인한 질병 진행과는 엄연히 다르다. 그러나 발적 현상에서 일시적이거나 종양의 범위가 증가된 것처럼 보이기 때문에, 성급하게 질병 진행으로 잘못 간주될 경우 치료가 조기에 중단될 위험이 있어 뼈스캔의 해석에 각별한 주의가 필요하다. 발적 현상을 질병 진행과 구분하기 위해, 아래 소개된 2 + 2 rule을 이용하여 발적 기간(치료 후 12주 ± 7일) 이내에 시행된 뼈스캔에서 새로운 골병변이 나타

난 경우 바로 질병 진행으로 간주하지 않으며 다음 뼈스캔을 참고하여 종합적으로 평가한다.

2+2 Rule

2+2 rule은 치료 시작 후 첫 번째 뼈스캔(8-9주)에서 2개 이상의 새로운 골병변이 보이는 경우, 두 번째 뼈스캔(16-18주)에서 2개 이상의 새로운 골병변이 추가로 나타나야지만 질병 진행으로 간주하는 규칙을 말한다(Fig. 1). 보통 치료 시작 후 8-9주 이후에 시행하는 첫 번째 뼈스캔이 발적 기간 이내인 경우가 많으며, 이 규칙을 적용함으로써 첫 번째 뼈스캔에서 새로이 나타나는 골병변은 발적 현상으로 간주되어 전체 병변 수에 기여하지 않게 된다. 따라서 첫 번째 뼈스캔에서 2개 이상의 새로운 골병변이 발견된 후, 두 번째 뼈스캔에서 병변이 변화 없이 유지 혹은 없어지거나, 새로운 골병변이 추가로 발견되지 않으면 이는 질병 진행으로 간주하지 않는다(Non-PD). 반대로, 첫 번째 뼈스캔에서 2개 이상의 새로운 골병변이 발견된 후 두 번째 뼈스캔에서 첫 번째 방문 시점에 보였던 병변이 지속적으로 확인되면서 2개 이상의 추가적인 골병변이 발견되는 경우 질병 진행(PD)으로 간주한다.

Fig. 1. Application of the 2 + 2 rule. In the first post-treatment scan, two new bone lesions are observed (highlighted in green). In the second post-treatment scan, the two lesions persist, and two additional lesions (highlighted in blue) emerge, satisfying the criteria for PD.

PD = progressive disease

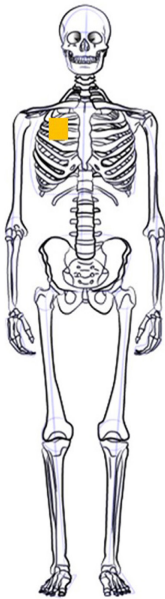
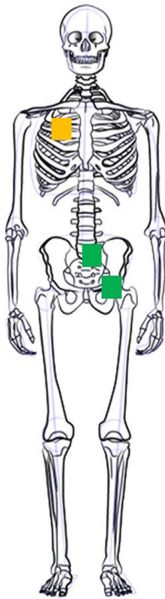
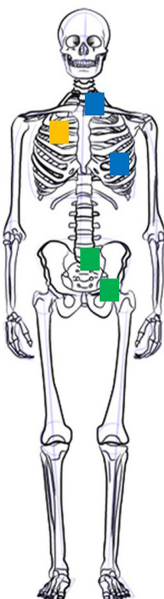
	Baseline	1st post treatment	2nd post treatment
Scan			
Description	One lesion at baseline	Two new lesions compared to baseline	The two new lesions seen on the follow-up 1 persist and presence of two additional new lesions = 2 + 2 rule met (PD confirm)
Date of progression	1st post treatment scan		

Fig. 2. Examples of response assessment for PD.

A. In the second post-treatment scan, two new bone lesions (highlighted in green), which were not present in the first post-treatment scan, are observed. All these lesions persist in the third post-treatment scan, fulfilling the criteria for PD.

B. The second post-treatment scan reveals the presence of two new lesions (highlighted in blue) compared to the first post-treatment scan. These two new lesions persist in the third post-treatment scan.

PD = progressive disease, PDU = progressive disease unconfirmed

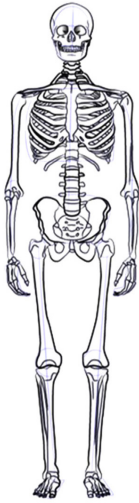
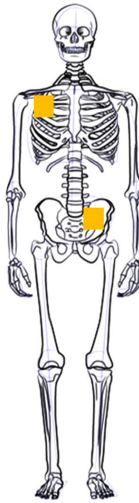
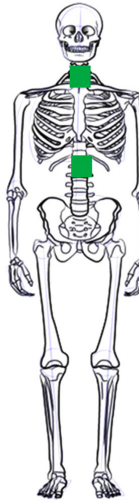
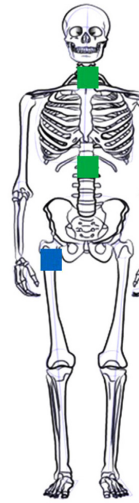
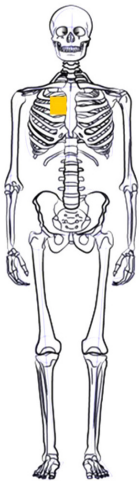
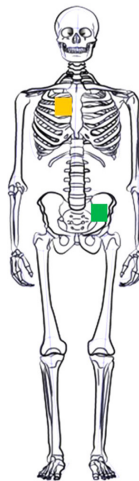
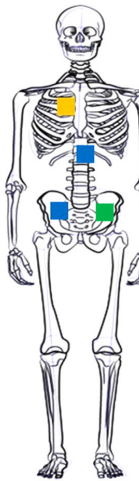
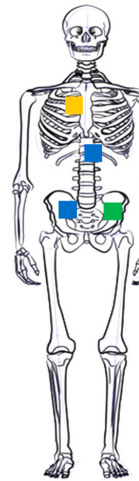
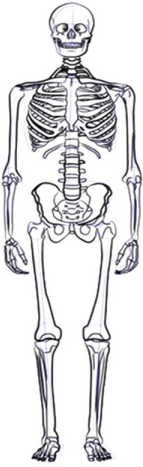
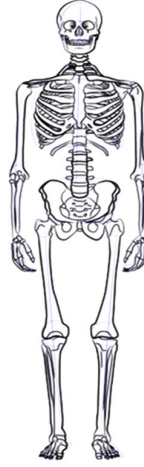
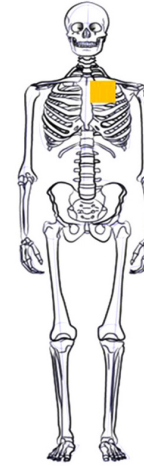
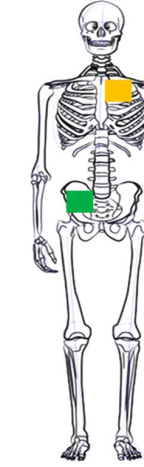
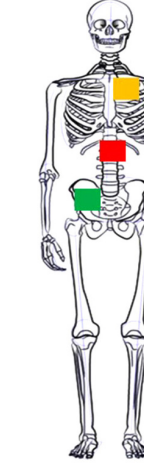
	Baseline	1st post treatment	2nd post treatment	3rd post treatment
Scan				
Description	No lesion at baseline	Two new lesions compared to baseline = PDU	Two new lesions compared to the 1st post treatment, two lesions seen on 1st post treatment are absent = PDU	Two new lesions seen on 2nd post treatment persist, and one new lesion compared to the 2nd post treatment = PD
Date of progression	2nd post treatment (A)			
	Baseline	1st post treatment	2nd post treatment	3rd post treatment
Scan				
Description	One lesion at baseline	One new lesion compared to baseline = Non-PD	Two new lesions compared to the 1st post treatment = PDU	Two new lesions seen on 2nd post treatment persist = PD
Date of progression	2nd post treatment (B)			

Fig. 2. Examples of response assessment for PD.

C. In the third post-treatment scan (outside the flare window), two new lesions are visible, and all of the lesions persist in the subsequent post-treatment scan.

PD = progressive disease, PDU = progressive disease unconfirmed

	Baseline	1st post treatment	2nd post treatment	3rd post treatment	4th post treatment
Scan					
Description	No lesion at baseline	No lesion	One new lesion seen = Non-PD	One new lesion and one persistent lesion seen on 2nd post treatment (two new lesions accumulated outside flare) = PDU	Two lesions persist seen on 3rd post treatment, and one new lesion = PD
Date of progression	3rd post treatment				

©

기타 사항

뼈스캔에서 골병변의 섭취 강도(intensity)는 병변 평가에 고려되지 않는다.

전이성 골병변의 치료 반응 평가 기준

질병 진행(PD)

1) 2+2 rule에 기반한 질병 진행: 치료 후 첫 번째 뼈스캔(8-9주)에서 2개 이상의 새로운 골병변이 발견된 후 두 번째 뼈스캔(16-18주)에서 2개 이상의 추가적인 새로운 골병변이 발견되는 경우 질병 진행으로 간주된다(Fig. 1).

2) 그 외 질병 진행: 두 번째 뼈스캔 이후 언제든지(16주 이후), 첫 번째 뼈스캔(8-9주)에서 없었던 2개 이상의 새로운 골병변이 발견되어 그다음 검사에서 모두 지속적으로 확인되는 경우(confirmed) 질병 진행으로 간주된다(Fig. 2). 질병 진행 시점 판정시, 새로운 병변이 처음 보이는 시점의 뼈스캔 시행 날짜를 질병 진행 날짜로 간주한다.

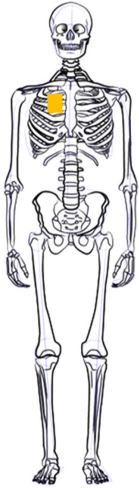
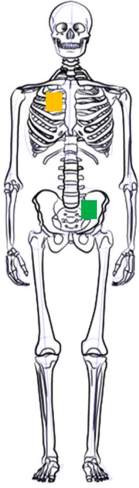
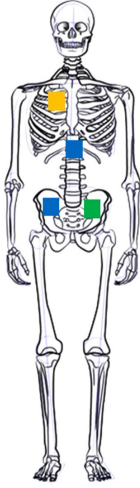
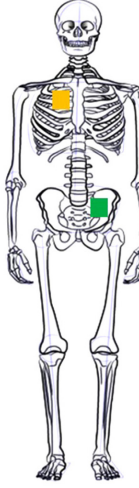
3) 기준 시점(baseline) 이후의 어느 뼈스캔에서든지(8-9주 이후), 슈퍼 스캔(super scan) 효과가 나타난 경우 추가적인 뼈스캔 확인 없이도 질병 진행으로 간주된다.

Fig. 3. An example of a response assessment for Non-PD.

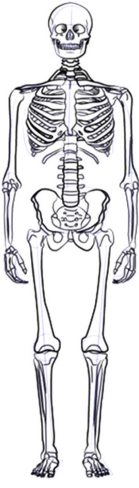
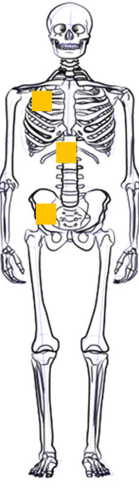
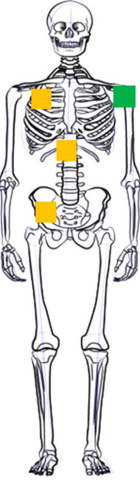
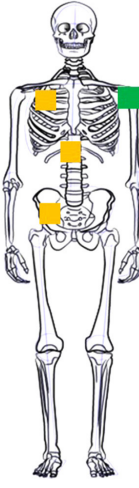
A. In the second post-treatment scan (outside the flare window), two new lesions appear (highlighted in blue). However, these lesions subsequently disappear in the following third post-treatment scan.

B. In the second post-treatment scan (outside the flare window), a single new lesion is observed (highlighted in green). Although this lesion persists in the third post-treatment scan, it does not meet the criteria for PD and is considered Non-PD.

PD = progressive disease, PDU = progressive disease unconfirmed

	Baseline	1st post treatment	2nd post treatment	3rd post treatment
Scan				
Description	One lesion at baseline	One new lesion compared to baseline = Non-PD	Two new lesions compared to the 1st post treatment = PDU	Two new lesions seen on 2nd post treatment disappeared = Non-PD
Date of progression	Not applicable			

(A)

	Baseline	1st post treatment	2nd post treatment	3rd post treatment
Scan				
Description	No lesion at baseline	Three new lesions compared to baseline = PDU	A single new lesion compared to the 1st post treatment = Non-PD	A single new lesion seen on 2nd post treatment persist = Non-PD
Date of progression	Not applicable			

(B)

비 질병 진행(Non-PD)

발적 기간 이후에 2개 이상의 새로운 골병변이 확인된 경우, 그다음 방문 시점에서 지속되지 않는다면 비 질병 진행(Non-PD)으로 평가한다(Fig. 3A). 발적 기간 이후에 최소 1개의 새로운 골병변이 확인되지만, 질병 진행의 기준을 충족하지 않는 경우 비 질병 진행(Non-PD)으로 평가한다(Fig. 3B).

비 확정 질병 진행(PDu)

마지막 뼈스캔에서 발적 기간 이후에 2개 이상의 새로운 골병변이 확인되어 비 확정 질병 진행(PDu)인 경우, 다음 뼈스캔영상이 없는 경우 비 확정 질병 진행으로 평가한다(Fig. 4).

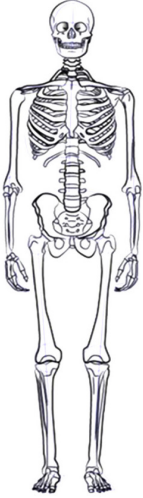
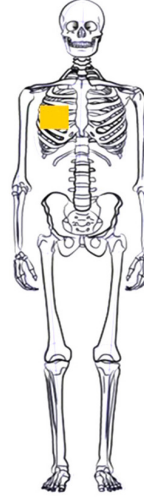

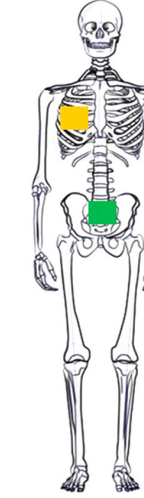
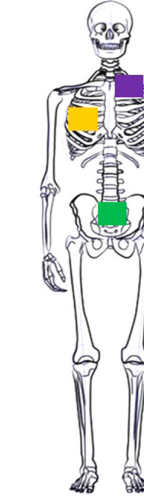
질병의 증거 없음(NED)

검사 시점마다 뼈스캔 영상에서 골병변이 없는 상태인 경우 또는 기준 시점(baseline) 이후로 뼈스캔에서 골병변이 모두 사라졌을 경우 질병의 증거 없음으로 간주한다.

평가 불가(NE)

뼈스캔 영상이 누락되었거나, 영상 품질이 부적합하여 평가 진행이 불가능한 경우 또는 기준 시

Fig. 4. An example of a response assessment for PDu. In the fourth post-treatment scan (outside the flare window), two new lesions are observed. However, there are no subsequent bone scans available to confirm the progression. PD = progressive disease, PDu = progressive disease unconfirmed

	Baseline	1st post treatment	2nd post treatment	3rd post treatment	4th post treatment
Scan					
Description	Baseline	One new lesion = Non-PD	One lesion seen on 1st post treatment persist and does not count towards PD = Non-PD	One new lesion and one persistent lesion seen on 1st post treatment does not count towards PD = Non-PD	Two new lesions accumulated outside flare, but there is no further scan to confirm persistent = PDu
Date of progression	Not applicable				



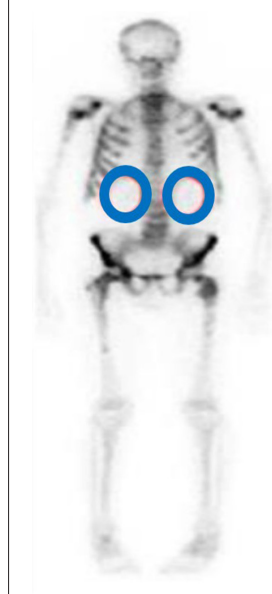
점(baseline)에서 슈퍼 스캔(super scan) 효과가 나타난 경우에 평가 불가로 간주한다.

슈퍼 스캔(Super Scan)

신장 활동이 감소되어 방광이나 신장을 포함한 연부 조직(soft tissue)에서 방사선 동위원소의 흡수가 거의 나타나지 않고, 전체 골격의 방사성 동위원소의 흡수가 현저히 증가하여 신장이 보이지 않거나 희미하게 보이는 현상을 의미한다(32-36). 종양의 전이성 골병변과 관련하여 발생하며, 슈퍼 스캔 효과로 인해 방사성 동위원소가 광범위하게 전체 골격에 흡수되어 각각의 골병변 구분이 불가능하여 전이성 골병변 평가에 어려움이 따른다.

슈퍼 스캔 현상이 나타난 경우 검사 시점에 따라 평가가 달라질 수 있다. 기준 시점(baseline)에서 슈퍼 스캔 현상이 나타난 경우 향후 추가 골병변 전이 존재 여부를 평가할 수 없는 것으로 간주하여 평가 불가(not evaluable)로 평가한다. 기준 시점(baseline) 이후의 뼈스캔에서 발생하는 슈퍼 스캔 현상은 추가적인 뼈스캔 확인 없이도 질병 진행(PD)으로 평가한다(Fig. 5).

Fig. 5. Bone scan images illustrating the super scan phenomenon. In the baseline scan, multiple bone lesions are observed (yellow circles), which subsequently become indistinguishable in the first post-treatment scan due to diffusely increased uptake activity throughout the bones. In the second post-treatment scan, the renal and soft tissue activity is reduced (blue circles) as a result of the super scan phenomenon, confirming PD and eliminating the need for further scans.
PD = progressive disease

	Baseline	1st post treatment	2nd post treatment
Scan			
Description	Multiple bone lesions appeared	Increased uptake activity in the bones compared to the baseline. The individual bone lesions can not be distinguished	Diminished renal and soft tissue activity compared to 1st post treatment. PD is automatically confirmed due to super scan

결론

전립선의 골전이 병변은 전형적으로 경화성 변화를 보이며 연부조직 성분을 가지고 있지 않기 때문에 CT나 MRI로는 전립선암의 골전이병변의 치료 반응을 정확히 평가하는 데 제한이 있다. PCWG3 지침에 따르면 거세 저항성 전립선암의 전이성 골병변에 대한 반응 평가는 뼈스캔을 통해 이루어지며, 질병 진행(PD), 비 질병 진행(Non-PD), 비 확정 질병 진행(PDu), 질병의 증거 없음(NED) 및 평가 불가(NE)로 분류하여 평가하게 된다. 2 + 2 rule, 발적 현상, 그리고 슈퍼 스캔과 같은 특수한 경우를 포함한 반응 평가 기준을 정확하게 숙지한 상태에서 영상 해석이 이루어져야 하며, 위와 같은 정보들을 잘 알고 이해하여 적절한 영상 검사로 적절한 반응 평가가 이루어질 수 있어야 하겠다.

Author Contributions

Conceptualization, P.K.J.; investigation, P.K.J., K.K.W.; project administration, K.K.W.; supervision, P.H.J.; visualization, L.A.J.; writing—original draft, J.J.S.; and writing—review & editing, P.H.J.

Conflicts of Interest

The authors have no potential conflicts of interest to disclose.

Funding

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grants funded by the Korea government (No. NRF-2021R1A2B5B03001891).

REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Oh CM, Kong HJ, Cho H, Lee DH, et al. Prediction of cancer incidence and mortality in Korea, 2015. *Cancer Res Treat* 2015;47:142-148
2. Loblaw DA, Virgo KS, Nam R, Somerfield MR, Ben-Josef E, Mendelson DS, et al. Initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer: 2006 update of an American Society of Clinical Oncology practice guideline. *J Clin Oncol* 2007;25:1596-1605
3. Loblaw DA, Mendelson DS, Talcott JA, Virgo KS, Somerfield MR, Ben-Josef E, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations for the initial hormonal management of androgen-sensitive metastatic, recurrent, or progressive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:2927-2941
4. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, Mason M, Matveev V, et al. [EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer]. *Actas Urol Esp* 2011;35:565-579. Spanish
5. Seidenfeld J, Samson DJ, Aronson N, Albertson PC, Bayoumi AM, Bennett C, et al. Relative effectiveness and cost-effectiveness of methods of androgen suppression in the treatment of advanced prostate cancer. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999;4:i-x, 1-246, 11-36
6. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:467-479
7. 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;26:1148-1159
8. Lorente D, Mateo J, Perez-Lopez R, de Bono JS, Attard G. Sequencing of agents in castration-resistant prostate cancer. *Lancet Oncol* 2015;16:e279-e292
9. Tucci M, Scagliotti GV, Vignani F. Metastatic castration-resistant prostate cancer: time for innovation. *Future Oncol* 2015;11:91-106

10. Kawai AT, Martinez D, Saltus CW, Vassilev ZP, Soriano-Gabarró M, Kaye JA. Incidence of skeletal-related events in patients with castration-resistant prostate cancer: an observational retrospective cohort study in the US. *Prostate Cancer* 2019;2019:5971615
11. Hong S, Youk T, Lee SJ, Kim KM, Vajdic CM. Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: a Korean nationwide health insurance database study. *PLoS One* 2020;15:e0234927
12. Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, et al. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19:380-384
13. Jayasekera J, Onukwughu E, Bikov K, Mullins CD, Seal B, Hussain A. The economic burden of skeletal-related events among elderly men with metastatic prostate cancer. *Pharmacoeconomics* 2014;32:173-191
14. Ryan CJ, Saylor PJ, Everly JJ, Sartor O. Bone-targeting radiopharmaceuticals for the treatment of bone-metastatic castration-resistant prostate cancer: exploring the implications of new data. *Oncologist* 2014;19:1012-1018
15. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). *J Urol* 2010;184:162-167
16. Bublely GJ, Carducci M, Dahut W, Dawson N, Daliani D, Eisenberger M, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999;17:3461-3467
17. 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;34:1402-1418
18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247
19. Liu Y, Litière S, de Vries EG, Sargent D, Shankar L, Bogaerts J, et al. The role of response evaluation criteria in solid tumour in anticancer treatment evaluation: results of a survey in the oncology community. *Eur J Cancer* 2014;50:260-266
20. Spratt DE, Zumsteg ZS, Feng FY, Tomlins SA. Translational and clinical implications of the genetic landscape of prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13:597-610
21. Van den Wyngaert T, Strobel K, Kampen WU, Kuwert T, van der Bruggen W, Mohan HK, et al. The EANM practice guidelines for bone scintigraphy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43:1723-1738
22. Bartel TB, Kuruva M, Gnanasegaran G, Beheshti M, Cohen EJ, Weissman AF, et al. SNMMI procedure standard for bone scintigraphy 4.0. *J Nucl Med Technol* 2018;46:398-404
23. 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;371:424-433
24. 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;368:138-148
25. Fizazi K, Jones R, Oudard S, Efstathiou E, Saad F, de Wit R, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter trial comparing orteronel (TAK-700) plus prednisone with placebo plus prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer that has progressed during or after docetaxel-based therapy: ELM-PC 5. *J Clin Oncol* 2015;33:723-731
26. Conteduca V, Poti G, Caroli P, Russi S, Brighi N, Lolli C, et al. Flare phenomenon in prostate cancer: recent evidence on new drugs and next generation imaging. *Ther Adv Med Oncol* 2021;13:1758835920987654
27. Smith PH, Bono A, Calais da Silva F, Debruyne F, Denis L, Robinson P, et al. Some limitations of the radioisotope bone scan in patients with metastatic prostatic cancer. A subanalysis of EORTC trial 30853. The EORTC Urological Group. *Cancer* 1990;66(5 Suppl):1009-1016
28. Cook GJ, Venkitaraman R, Sohaib AS, Lewington VJ, Chua SC, Huddart RA, et al. The diagnostic utility of the flare phenomenon on bone scintigraphy in staging prostate cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011;38:7-13
29. Lee S, Shi H, Sohn S, Park S, Wang S, Song J, et al. The flare phenomenon in a patient with advanced gastric cancer with bone metastases. *Korean J Med* 2016;91:321-324
30. Janicek MJ, Hayes DF, Kaplan WD. Healing flare in skeletal metastases from breast cancer. *Radiology* 1994;192:201-204
31. Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: an overview. *Oncol Rev*

2017;11:321

32. Manohar PR, Rather TA, Khan SH, Malik D. Skeletal metastases presenting as superscan on technetium 99m methylene diphosphonate whole body bone scintigraphy in different type of cancers: a 5-year retro-prospective study. *World J Nucl Med* 2017;16:39-44
33. Brenner AI, Koshy J, Morey J, Lin C, DiPoce J. The bone scan. *Semin Nucl Med* 2012;42:11-26
34. Liu Y. Super-superscan on a bone scintigraphy. *Clin Nucl Med* 2011;36:227-228
35. Love C, Din AS, Tomas MB, Kalappambath TP, Palestro CJ. Radionuclide bone imaging: an illustrative review. *Radiographics* 2003;23:341-358
36. Buckley O, O'Keeffe S, Geoghegan T, Lyburn ID, Munk PL, Worsley D, et al. 99mTc bone scintigraphy superscans: a review. *Nucl Med Commun* 2007;28:521-527

전이성 거세 저항성 전립선암의 치료 반응 평가를 위한 뼈스캔 기반의 전이성 골병변 반응 평가 지침: Prostate Cancer Clinical Trial Working Group 3 권장사항

장지성¹ · 이정현² · 박계진^{1,3} · 김경원^{1,3} · 박효정^{1,3*}

전립선암에서 뼈는 가장 흔한 전이병소이며, 전립선암의 질병 상태를 파악하고 치료 반응을 평가하기 위해서는 전이성 골병변의 평가가 필수적이다. 거세 저항성 전립선암은 남성호르몬을 거세 수치로 떨어뜨렸음에도 불구하고 암이 진행되는 상태를 의미하며, 이 상태에서는 원격 전이가 빈번하게 발생한다. 거세 저항성 전립선암의 치료 반응을 객관적으로 평가하기 위해 뼈스캔을 기반으로 한 Prostate Cancer Working Group 3 (이하 PCWG3) 가이드라인이 발표되었으나 실제 이를 쉽게 숙지하여 적용하기에는 어려운 점이 있다. 본 종설에서 PCWG3 가이드라인에 준한 거세 저항성 전립선암의 뼈스캔 기반 골병변 반응 평가를 위한 구체적인 영상 획득 방법 및 치료 반응 평가법을 소개하고자 한다.

¹서울아산병원 아산생명과학연구원 의생명연구소,

²Trial Informatics Image, Clinical Operation Unit,

³울산대학교 의과대학 서울아산병원 영상의학과, 영상의학연구소