

What's new?

## 한국임상암학회 전이성 전립선암 치료 지침

<sup>1</sup>가천대학교 의학전문대학원 길병원 혈액종양내과, <sup>2</sup>경북대학교 의과대학 경북대학교병원 혈액종양내과, <sup>3</sup>울산대학교 의과대학 울산대학교병원 혈액종양내과, <sup>4</sup>순천향대학교 의과대학 서울병원 혈액종양내과, <sup>5</sup>서울대학교 의과대학 분당서울대병원 혈액종양내과, <sup>6</sup>순천향대학교 의과대학 부천병원 혈액종양내과, <sup>7</sup>한림대학교 의과대학 평촌성심병원 혈액종양내과, <sup>8</sup>부산대학교 양산부산대병원 혈액종양내과, <sup>9</sup>성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 혈액종양내과, <sup>10</sup>동아대학교 의과대학 부속병원 내과, <sup>11</sup>대구파티마병원 혈액종양내과, <sup>12</sup>충남대학교 의과대학 혈액종양내과, <sup>13</sup>원주세브란스 기독병원 혈액종양내과, <sup>14</sup>울산대학교 의과대학 서울아산병원 종양내과

박인근<sup>1</sup> · 강병욱<sup>2</sup> · 고수진<sup>3</sup> · 김경하<sup>4</sup> · 김세현<sup>5</sup> · 김찬규<sup>6</sup> · 김호영<sup>7</sup>  
박권오<sup>8</sup> · 박세훈<sup>9</sup> · 오성용<sup>10</sup> · 이정림<sup>11</sup> · 이효진<sup>12</sup> · 임승택<sup>13</sup> · 조재철<sup>3</sup> · 이재련<sup>14</sup>

### Korean Treatment Guidelines for Metastatic Prostate Cancer Developed by the Korean Association for Clinical Oncology

Inkeun Park<sup>1</sup>, Byung Woog Kang<sup>2</sup>, Su-Jin Koh<sup>3</sup>, Kyoung Ha Kim<sup>4</sup>, Se Hyun Kim<sup>5</sup>, Chan Kyu Kim<sup>6</sup>, Ho Young Kim<sup>7</sup>, Kwonoh Park<sup>8</sup>,  
Se Hoon Park<sup>9</sup>, Sung Yong Oh<sup>10</sup>, Junglim Lee<sup>11</sup>, Hyo Jin Lee<sup>12</sup>, Seung Taek Lim<sup>13</sup>, Jae-Cheol Jo<sup>3</sup>, and Jae Lyun Lee<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, Incheon; <sup>2</sup>Department Hematology/Oncology, Kyungpook National University Medical Center, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu; <sup>3</sup>Department of Hematology and Oncology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan; <sup>4</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul; <sup>5</sup>Division of Hematology and Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam; <sup>6</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Bucheon; <sup>7</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Hallym University Medical Center, Hallym University College of Medicine, Anyang; <sup>8</sup>Division of Medical Oncology and Hematology, Department of Internal Medicine, Pusan National University Yangsan Hospital, Busan; <sup>9</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul; <sup>10</sup>Department of Internal Medicine, Dong-A University Hospital, Busan; <sup>11</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Daegu Fatima Hospital, Daegu; <sup>12</sup>Department of Internal Medicine, School of Medicine Chungnam National University, Daejeon; <sup>13</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; <sup>14</sup>Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Correspondence to Jae Lyun Lee, M.D., Ph.D.

Department of Oncology, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 88 Olympic-ro 43-gil, Songpa-gu, Seoul 05505, Korea

Tel: +82-2-3010-5977, Fax: +82-2-3010-6961, E-mail: [jaelyun@amc.seoul.kr](mailto:jaelyun@amc.seoul.kr)

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

The management of advanced prostate cancer has evolved rapidly. Androgen deprivation therapy, via surgical or medical castration, is the first-line therapy for hormone-naïve metastatic prostate cancer. For approximately a decade, docetaxel-based chemotherapy was the only approved agent to show a survival benefit for castration-resistant prostate cancer. However, over the last 5 years, significant advances in the field have led to the approval of several new agents with different mechanisms of action, such as the new androgen pathway inhibitors abiraterone and enzalutamide, a new cytotoxic agent, cabazitaxel, and new bone-seeking agents such as radium-223, which have all been associated with improved quality of life and pain palliation and an increase in survival. However, there has been no Korean treatment guideline for metastatic prostate cancer which is developed based on thorough search for relevant articles, including recently developed agents, and adequate review and assessment of evidences, and thus, a guideline adequate for domestic circumstance is eagerly needed. Experts from the Genitourinary Oncology Committee of the Korea Cancer Study Group developed clinical recommendations for the treatment of metastatic prostate cancer based on 19 key questions. The Korean Association for Clinical Oncology, the Korean Prostate Society, the Korean Urological Oncology Society, and the Korean Society of Pathologists reviewed and endorsed the guidelines. These are the first Korean treatment guidelines developed specifically for metastatic prostate cancer. (Korean J Med 2017;92:124-141)

**Keywords:** Prostate cancer; Drug therapy; Metastasis; Guideline

## 서 론

전립선암은 전 세계적으로 남성에서 발병하는 암 중 두 번째로 흔한 암종이며, 미국의 경우 남성에서 가장 흔한 암종이다. 생활의 서구화와 인구의 노령화로 인해 우리나라에서도 지난 15년간 전립선암의 발생률이 2배 이상 증가하여 현재 남성암 중 발생률에 있어 4위를 차지하고 있으며 연평균 증가율 13%로 가장 급격하게 증가하고 있는 암종이기도 하다[1]. 조기 발견 및 적극적인 치료로 인해 전체 전립선암의 생존율이 향상되고 있으나 일부 환자는 전이 상태에서 진단되며 근치적 절제술이나 방사선 치료 이후에도 약 25-30%에서 재발하며 이 중 일부는 진행하여 전이성 전립선암 상태에 이르게 된다. 호르몬 치료 병력이 없는 전이성 전립선암의 초치료는 외과적 거세술 또는 약물을 이용하여 혈중 남성 호르몬을 거세 수준까지 낮추는 내과적 거세술이다[2]. 이러한 호르몬 억제 치료는 매우 효과적이기는 하지만 결국 대부분의 환자에서 병은 진행되어 소위 거세 저항성 전이성 전립선암의 상태에 이르게 된다. 이러한 상태의 치료로 도세탁셀뿐만 아니라 최근, 아비라테론과 엔자루타마이드와 같은 새로운 안드로겐 생성 및 수용체 억제제, 카바지탁셀과 같은 새로운 세포독성 항암제 및 라듐-223과 같은 핵종 치료 등 다양한 기전의 치료 방법이 승인되어 사용되고 있다[3-10].

새로운 의학지식의 축적과 신약 도입으로 관련 의료진은 최선의 치료제를 선택하는데 어려움을 겪을 수 있다. 이러한

상황에서 근거를 기반으로 한 치료지침은 의료진뿐만 아니라 환자에게도 길잡이 역할을 할 수 있다. 하지만 현재 이용 가능한 전이성 전립선암의 치료지침은 대부분 서구에서 개발되었으며 전이성 전립선암을 가진 한국인의 의학적, 사회적 및 지역적 특수성을 반영하지 못한다. 또한 국내에서 개발된 전립선암 진료지침은 대부분 전립선암의 진단 및 수술 및 방사선과 같은 국소 치료에 중점을 둔 진료지침으로[11-13] 전이성 질환의 치료에 있어서는, 특히 거세 저항성 전이성 전립선암에 있어, 치료를 담당하는 여러 학제의 견해가 충분히 반영된 통합된 치료지침이 필요하며 최근 보고되고 있는 방대한 양의 전이성 전립선암의 치료 관련 연구 결과를 포함한 실제 진료 과정에서 치료를 결정하는데 도움을 줄 수 있는 치료지침의 제정이 절실하다.

한국임상암학회의 전이성 전립선암의 치료지침 개발의 목적은 1) 치료지침 개발 과정을 통해 전문가 간의 관련 의학지식 및 경험을 공유하는 기회가 되고, 2) 실제 진료를 담당하는 의료진에게는 종양학적 원칙에 입각한 실제적인 표준 치료 정보를 제공하여, 3) 환자에게 최선의 결과를 가져올 수 있는 다학제 진료가 진행성 전립선암에서 잘 정착되도록 도모하며, 4) 환자와 일반인에게는 실제적이고 표준적인 의학 정보를 제공하여 담당 의료진과 충분히 상의 후 최적의 치료 방법을 결정하는 데 도움을 주고자 한다. 본 지침의 활용 및 보급의 통해 국내 전이성 전립선암의 치료 수준을 향상시키고 이를 통하여 환자의 생명을 연장하고 삶의 질을 개

선하여 국민 보건 향상에 이바지하고자 한다.

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

## 방 법

### 전이성 전립선암 치료지침 개발위원회

본 치료지침 개발위원 구성원은 실제 전이성 전립선암 환자를 진료하는 대한항암요법연구회 비뇨기종양·부인종양 분과에서 활동하는 종양내과 분과전문의로서, 치료지침 개발 목적에 찬동하여 자율적으로 참여의사를 밝힌 회원으로 구성되었다. 각 구성원은 핵심 질문의 설정에서부터 권장 사항의 도출까지 각 단계에 직접 참여하여 도출된 결과물을 상호 평가 및 검정하여 근거 치료지침을 개발하는데 필요한 과학적 방법을 확보할 수 있도록 노력하였다.

### 핵심 질문의 설정

전이성 전립선암의 치료지침 개발위원은 전이성 전립선암을 치료하는데 있어 임상 상황에서 발생하는 유의한 주제를 핵심질문으로 구성하였다. 정확하고 적절한 대답을 위해 구체적이고 구조화된 형태의 핵심질문을 만들기 위해 patients population, intervention, comparison, outcome 방법을 적용하였으며 총 19개의 핵심질문을 도출하였다. 핵심질문에 대한 권고안은 기존의 전이성 전립선암 치료지침을 검색하여, 근거에 기반한 최신의 치료지침이 있는 경우 그 근거를 수용하고, 가이드라인 개발 이후에 발표된 최신 문헌 및 국내 문헌을 추가로 검토하여 근거를 재평가한 후 국내실정에 맞는 치료지침을 개발하고자 하였다. 단 전문가 의견에 근거를 둔 권고안의 경우 기존 지침을 무시하고 관련 문헌을 다시 검토하여 새로운 권고안을 개발하였다.

### 진료지침 및 문헌 검색, 평가 및 권고안 작성

전이성 전립선암 치료지침으로는 미국 국가종합암네트워크(National Comprehensive Cancer Network [NCCN]) [14], 미국비뇨기학회(American Urologic Association [AUA]) [15], 캐나다 ‘온타리오 암치료(Cancer Care Ontario)’ 기구[16], 미국 임상종양학회(American Society of Clinical Oncology [ASCO]) [2,17], 유럽비뇨기학회(European Association of Urology [EAU])

[18], 유럽종양내과학회(European Society of Medical Oncology [ESMO]) [19], 미국전립선암임상연구워킹그룹(Prostate Cancer Clinical Trials Working Group [PCWG]) [20,21], 국제 노인종양학회(International Society of Geriatric Oncology [SIOG]) [22]의 진료지침을 이용하여 그 근거를 수용하였다. 또한 최근 3년간 관련 학회(ASCO, GU ASCO, ESMO, EMUC, AUA, EAU)의 발표 논문 및 출판 논문을 리뷰하였다. 또한 국내 진료지침으로 2009년판 대한비뇨기종양학회 전립선암 진료지침 및 2012년 대한전립선학회 진료지침 및 최근 3년간 국내 관련 학회(대한비뇨기종양학회, 한국임상암학회, 대한비뇨기과학회) 발표 논문 및 출판 논문을 검토하였다[11-13]. 문헌 검색은 국외 3대 데이터베이스(PubMed, Embase, Cochrane library)와 국내 KoreaMed (<http://koreamed.org>) 및 한국의학논문데이터베이스(Korean Medical Database, <http://kmbase.medic.or.kr>)를 이용하였다. 기간은 2011년 9월부터 2014년 8월까지 3년으로 상정하였고, 언어는 한글 또는 영문으로 제한하였으며, 검색어 선정은 담당 위원의 의견을 적극 반영하여 핵심질문별로 검색전략을 달리하여 실시하였다. 관련 학회 발표 논문은 각 학회 홈페이지 및 초록집을 직접 수작업으로 리뷰하였다.

근거의 질(level of evidence, LE)은 Oxford Center for Evidence Based Medicine에서 제시하는 기준을 준수하여 표 1과 같이 분류하였다[23]. 권고의 등급(grade of recommendation, GR)은 GRADE 방법론에 따라 (1) 근거의 질, (2) 임상적인 유용성과 위험성 간의 균형, (3) 가치와 선호의 다양성, (4) 개인적 및 사회적 비용을 고려하였다[24]. 권고의 등급은 복잡성을 최소화하고 전문가 간의 일치성을 높이기 위해 (1) 강한 권고(strong recommendation, SR)와 (2) 약한 권고(weak recommendation, WR)로 구분하였다. 강한 권고란 특정 권고 사항을 따를 경우 바람직한 효과가 바람직하지 않는 효과보다 더 크고 근거의 질이 높으며 다른 대안과 비교하여 가치와 선호도가 우수하기 때문에 대부분의 환자에게 시행할 것을 권하는 등급을 일컫는다.

각 권고안은 패널토의를 통해 결정되었다. 패널토의는 모든 위원이 참여한 대면 회의 방식을 지향하였고 시간 및 장소의 제약이 있는 경우 온라인 조사를 병행하였다. 권고안의 근거의 질 및 권고의 등급은 명목집단포럼 방법을 이용하여 전문가들의 의견이 70% 이상 일치되는 경우에 한해 제시하였다. 70% 이상의 일치가 이루어지지 않는 부분에 대한 근거 정도 및 추천 강도는 기술하지 않았다.

**Table 1. Level of evidence**

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

### 전이성 전립선암 치료지침의 검토 및 인준

전이성 전립선암 치료지침 개발위원회에서 개발하고 항암요법연구회 비뇨기암-부인암 분과 전체위원회에 의해 검토되었다(2015년 3월). 또한 관련 학회인 대한전립선학회, 대한비뇨기종양학회, 대한병리학회, 대한비뇨기과학회 검토 및 의견을 요청하였고, 검토 과정에서 제시된 의견에 따른 수정 보완을 하였으며 한국임상암학회의 인준을 받았다. 치료지침 개발 후 검토 및 인준의 과정 중 치료의 패러다임을 바꾸는 새로운 연구 결과가 발표되어(핵심질문 1.6.) 개발위원들의 의견을 수렴하여 반영하였다.

### 전이성 전립선암 치료지침의 갱신 절차 및 모니터링

개발된 진료지침은 한국임상암학회의 홈페이지(<https://www.kaco.or.kr>)를 이용하여 무상으로 제공하고 진료권고안에 대한 모니터링 및 의견을 지속적으로 받을 것이다. 임상적 근거의 축적 정도를 반영하여 최소 2년마다 갱신할 예정이다.

### 전이성 전립선암 치료지침 개발위원회의 이해 상충

(conflicts of Interest)

전이성 전립선암 치료지침은 개발위원회 참여 구성원의 자발적인 노력 및 참여로 이루어졌으며 치료지침 개발을 위한 유·무형의 재정적 후원을 받지 않았다. 치료지침 개발과정에 참여한 모든 구성원은 이해 상충 여부에 대해 서명을 포함한 확인서를 제출하였으며 치료지침과 직·간접적으로 관련된 이해 상충의 문제는 없었다.

### 전이성 전립선암 치료지침의 사용상 주의 사항 및 면책 (disclaimer)

전이성 전립선암의 치료지침은 의료진의 치료 결정에 도

움을 주기 위해 제정되었다. 이러한 치료지침은 개발 및 발표 시점에서 최신의 정보를 포함하고자 노력하였지만 의학 지식 발달의 빠른 행보와 개발 및 출판 간의 시간차를 고려할 때 최신의 치료 정보를 포함하지 못할 가능성이 있다. 또한 개별 환자 및 의료진이 처한 다양한 임상 상황 및 변수를 고려할 때 전이성 전립선암 치료지침은 각 환자의 상황에 있어 적용할 수 있는 모든 치료 방법을 포함하지도 않았으며 누구에게나 적용해야 하는 표준 치료라고 할 수도 없다. 환자 개개인의 치료 결정에 있어 가장 중요한 것은 주치의의 의학적 지식에 근거한 사려 깊은 독립적 판단이며 이러한 치료지침이 대체할 수 있는 성질의 것이 아니다. 그러므로 전이성 전립선암 치료지침 개발위원회 및 한국임상암학회는 치료지침의 사용과 관련된 또는 치료지침 사용으로 유발된 어떠한 인적 또는 물적 손상 및 손해에 대한 작·간접 책임을 지지 않는다.

## 결과 및 토의

### 1. 이전 호르몬 치료를 받은 병력이 없는 전이성 전립선암의 치료

#### 1.1. 핵심 질문: 전이성 전립선암의 표준 일차 치료는 무엇인가?

**권고안:** 전이성 전립선암의 표준 일차 치료는 남성호르몬 박탈요법(androgen deprivation therapy, ADT), 즉 외과적 거세술(양측고환절제술) 또는 황체형성호르몬분비호르몬(leuteinizing hormone-releasing hormone, LHRH) 작용제를 이용한 내과적 거세술이다(LE: 1a; GR: SR). LHRH 길항제 또한 전이성 전립선암의 표준 일차 치료로 고려될 수 있다(LE: 2a; GR: WR).

**논의:** 전립선암은 안드로겐 수용체 및 이를 통한 신호 전달 체계에 의존하는 종양으로 거세 치료는 진행성 전립선암의 임상적 진행을 막고 증상을 호전시킨다. 외과적 거세술과 LHRH 작용제를 이용한 내과적 거세술을 비교한 10개의 무작위 배정 비교 임상 연구의 메타분석에서 두 치료 효과는 유사한 것으로 보고되었다[25]. 고환절제술은 수술에 동반된 정신적 충격, 미용학적 측면 및 비가역성으로 인해 특수한 경우에 시행되며 일반적으로 내과적 거세술이 선호된다. LHRH 작용제는 초기 황체형성호르몬 및 테스토스테론 상승을 일으켜 일부 환자에서 치료 초기 임상 증상이 악화될 수 있다. 주사 후 혈중 테스토스테론이 거세 수준까지 도달하는 데까지 약 1-4주가 소요되므로 이러한 임상적 악화가 위험을 초래할 수 있는 경우에는 이를 예방하기 위해 치료 전 또는 치료 중 항안드로겐 병용요법이 필요하다. LHRH 길항제(degarelix)는 초기 테스토스테론 상승이 없으며 주사 3일내 거세 수준에 도달하게 된다[26]. Degarelix와 LHRH 작용제를 비교한 임상 연구 중 생존율을 일차 목적으로 두고 비교한 연구는 없다.

**실용적 조언:** 국내 처방 가능한 LHRH 작용제로는 goserelin, leuprolide (leuprorelin), triptorelin 등이 있으며 1달, 3달 및 6달 간격으로 투여하는 다양한 제형으로 사용되고 있다. 주사 투여 간격을 달리한 제형 간의 비교 임상 시험은 없지만 환자의 편의성, 약제비를 포함한 의료 비용, 투여 시마다 발생할 수 있는 micro-surge를 고려할 때 3-6개월 간격이 선호된다. Degarelix (Firmagon®, Ferring Pharmaceuticals, Saint-Prex, Switzerland)는 1개월 간격으로 투여하는 제형만 있다.

### 1.2. 핵심질문: 항안드로겐 단독요법은 내·외과적 거세술을 대체할 수 있는가?

**권고안:** 비스테로이드성 항안드로겐 제제인 비카루타미드 고용량 단독치료는 불량한 생존 기간으로 인해 거세 치료를 대체할 수 있는 표준 치료로 권할 수는 없지만 치료에 따르는 임상적 이득과 그에 반한 위험성을 충분히 이해하는 일부 환자의 경우, 특히 국소진행성 전립선암의 경우, 충분한 상의 후 일차 치료로 사용할 수도 있다(LE: 1b; GR: WR).

**논의:** 저용량 비카루타미드(bicalutamide, 50 mg 매일 투여) 단독치료는 진행성 전립선암에서 거세 치료에 비해 병의 진행까지의 기간 및 생존 기간에 있어 통계적으로 또한 임상적으로 유의하게 불량하였다[27]. 고용량 비카루타미드(bicalutamide 150 mg 매일 투여) 단독치료 또한 진행성 전립

선암에 사용시 내·외과적 거세 치료에 비해 병의 진행까지의 기간 및 전체 생존 기간에 있어 통계적으로뿐만 아니라 임상적으로 유의하게 불량하였다(진행까지의 기간 위험도 1.44, 95% 신뢰구간 1.20-1.73; 전체 생존 기간 위험도 1.30, 95% 신뢰구간 1.04-1.64) [28]. 하지만 전이 여부에 따른 상호작용(interaction)이 발견되었다. 즉 전이가 없는 국소진행성 전립선암 환자에 있어서는 거세 치료에 비해 생존 기간의 비열등성을 증명하는 데는 실패하였지만(위험도 1.05, 95% 신뢰구간 0.81-1.36) 임상적으로나 통계적으로 유의하게 불량하지 않았다. 그러므로 거세 치료 관련 부작용을 수용할 수 없는 국소진행성 전립선암 환자의 경우에는 이익과 불이익을 충분히 상의 후 거세 치료의 대안으로 고려해 볼 수 있다[29].

**실용적 조언:** 현재 국내 가용한 항안드로겐은 비카루타미드뿐이며 플루타미드는 발매가 중단되었고 닐루타미드는 도입되어 있지 않다.

### 1.3. 핵심질문: 내·외과적 거세술과 항안드로겐 병용요법은 내·외과적 거세술 단독에 비해 효과적인가?

**권고안:** 내·외과적 거세 치료에 비카루타미드를 추가한 병합치료는 거세 치료 단독에 비해 생존 기간을 연장시킬 수 있으므로 일차 치료로 고려할 수 있다. 하지만 비카루타미드에 의한 부작용을 초래할 수 있고 추가 비용이 소모된다(LE: 1b; GR: WR).

**논의:** 거세 치료에 항안드로겐을 병합하는 것이 거세 치료 단독에 비해 생존을 개선을 가져올 것인가에 대한 다양한 임상 연구가 시행되었다. 27개의 임상 연구를 포함한 메타분석에 따르면 닐루타미드 또는 플루타미드와 같은 비스테로이드성 항안드로겐과 거세 치료의 병합요법은 거세 치료 단독에 비해 5년 생존율에 있어 2.9%가 향상되는 효과가 있는 것으로 알려졌다(27.6% 대 24.7%,  $p = 0.005$ ) [30]. 현재 주로 사용되는 비카루타미드는 플루타미드에 비해 내약성이 우수하며 거세 치료에 병합할 경우 플루타미드에 비해 생존 기간에 있어 좀 더 나은 경향을 보여주었다[31]. 일본에서 시행된 3상 임상 연구 결과 내과적 거세 단독에 비해 비카루타미드 80 mg 경구 투여를 병행할 경우 진행까지의 기간( $p < 0.001$ ) 및 생존 기간의 유의한 연장(위험도 = 0.78, 95% 신뢰구간 0.60-0.99,  $p = 0.0498$ )을 달성할 수 있었다. 또한 이전 연구와 달리 두 군 간의 내약성 및 부작용으로 인한 치료 중단율에 있어 차이가 없었다(8.8% 대 10.9%) [32].

#### 1.4. 핵심질문: 증상이 없거나 미미한 전이성 전립선암에서 남성호르몬 박탈요법은 언제 시작해야 하는가?

**권고안:** 무증상의 또는 증상이 미미한 전이성 전립선암 환자에서 ADT 치료 시작 시기는 대상 환자군, 전립선암의 예후 인자, 치료 부작용 및 대상 환자의 동반 질환을 종합적으로 판단하여 고려해야 한다(LE: 1b; GR: WR).

**논의:** 무증상 또는 증상이 미미한 진행성 전립선암에서 ADT의 치료 시기에 따른 생존율을 분석한 연구 결과는 일관적이지 못하며 일부에서는 상반된 결과를 보여주기도 한다. 이는 연구에 참여한 대상군과 치료 약제, 자연 치료군에서 ADT 치료 개시 기준이 연구에 따라 다르기 때문이다[33-36]. 전이성 전립선암 환자가 45% 포함되었던 Veterans Administration Cooperative Urology Research Group (VACURG) 1의 결과에서 진단시 즉시 ADT를 사용한 군과 임상적 증상 및 악화 소견이 발생하여 ADT를 사용한 자연 ADT군과 비교하여 생존율의 차이가 없음을 보고하였다[33]. Medical Research Council (MRC) 연구에서는 전이성 환자를 28% 포함하였는데 초기 연구 결과 초기 ADT군의 성적이 자연 ADT에 비해 우월한 것으로 보고하였다. 하지만 장기간 추적 연구 결과 두 군 간의 생존율 차이가 없었다[34,37]. 전이성 환자가 전체 환자의 23%를 차지하였던 SAKK 08/88 연구에서도 두 군 간의 전체 생존율 차이는 없었다[35]. 비록 전이성 환자를 대상으로 연구가 진행되지 않았지만 국소진행성 전립선암을 대상으로 하였던 EORTC 30891 연구 결과 10년 생존율에 있어서는 초기 치료군이 우월하였으나 전립선암 특이 사망률과 초기 또는 자연 치료 시작부터 증상을 동반하는 질병 진행까지 걸리는 시간에서는 의미 있는 차이가 없었다[36]. EORTC30891 하위그룹분석에서는 혈중 PSA 수치가 50 ng/mL 이상이거나 PSA 배가 시간(doubling time)이 12개월 미만인 경우 전립선암으로 사망할 위험이 높기 때문에 초기 ADT를 고려해야 한다고 보고하였다[38]. 2007년에 보고한 미국임상종양학회 진료지침에 따르면 초기 ADT가 전립선암 특이 사망률을 17% 감소시켰으나(상대 위험도 0.83; 95% 신뢰구간, 0.74-0.94), 다른 원인의 사망률 증가로 전체 사망률에서는 차이가 없어(상대 위험도 0.98; 95% 신뢰구간, 0.95-1.01) 증상이 없는 진행성 호르몬 감수성 전립선암에서 초기 ADT를 권고하지는 않는다[2]. 유럽비뇨기학회 진료지침에서도 무증상의 환자에서 초기 ADT가 암의 진행 및 증상의 발현을 연기시킬 수 있으나 전체 생존율을 증가시키지는 못한다고

보고하였다[18]. 그러므로 무증상의 전이성 전립선암 환자에서 ADT의 치료 시작 시기는 대상 환자군, 전립선암의 예후 인자, 치료 부작용 및 대상 환자의 동반 질환을 종합적으로 고려하여 결정하여야 한다.

#### 1.5. 핵심질문: 전이성 전립선암에서 남성호르몬 박탈요법(androgen deprivation therapy, ADT)을 간헐적 시행하여도 무방한가?

**권고안:** 전이성 전립선암 환자에서 간헐적 남성호르몬 박탈요법(intermittent ADT, iADT)은 ADT에 적절한 초기 반응을 보인 환자에서 고려될 수 있다(LE: 1a; GR: WR).

**논의:** iADT와 지속적 남성호르몬 박탈요법(continuous ADT, cADT)을 비교한 3상 연구들은 대상 환자군, 거세 치료 방법, 간헐적 치료 중단 시점 및 치료 재개의 기준, 일차 목표 및 통계적 방법 등에서 차이가 있어 결론을 내기가 어렵다. 하지만 종합적으로 분석해보면 생존율에서는 두 군 간에 임상적으로 유의한 차이는 없으며 삶의 질의 향상과 비용-효과 측면에서는 일부 연구에서 iADT 치료가 더 나은 결과를 보여주었다[39-45]. SEUG 9401 연구에서는 3달의 ADT 치료 후 PSA가 4 ng/mL 혹은 80% 이상 감소된 환자를 대상으로 iADT와 cADT를 비교하였다[39]. 전이성 환자는 전체 환자의 30%를 차지하였고 두 군 간에 있어 전체 생존율의 차이를 발견할 수는 없었다. 단 이 연구의 일차 목표는 전체 생존율이 아니고 질병 진행까지의 시간이다. 최근 균일한 성격의 대규모 환자를 대상으로 하였던 두 연구가 발표되었다. SWOG 9346 연구는 새로 진단된 전이성 전립선암 환자를 대상으로 6-7개월의 ADT 치료 후 PSA 수치가 4 ng/mL 이하로 감소한 경우 ADT 치료를 중지하고 PSA가 20 ng/mL 이상 상승할 경우 다시 치료를 개시하는 iADT가 cADT에 비하여 비열등함을 밝히고자 하였다. 간헐적 치료군의 생존 기간은 5.1년, 지속적 치료군의 생존 기간은 5.8년(위험도, 1.10; 95% 신뢰구간, 0.97-1.25)으로 iADT군에서의 생존 기간이 cADT에 비해 열등하지 않음을 증명하지 못하였다[42]. NCIC-CTG PR.7 연구에서는 방사선 치료 후 PSA만 상승한 생화학적 재발 환자를 대상으로 8개월간의 ADT 치료 후 PSA가 4 ng/mL 이하로 감소한 경우 거세 치료를 중지하고 주기적인 PSA 및 이학적 검사를 통해 PSA 수치가 10 ng/mL 이상 상승하거나 병이 진행하면 다시 ADT를 재개하는 iADT와 cADT를 비교하였다. 7년 추적 관찰시 생존 기간은 iADT에서 8.8년, cADT에서 9.1년(위험도 1.02; 95% 신뢰구간, 0.86-1.21)으로 iADT

가 cADT에 비해 열등하지 않음을 보여 주었다[40]. 최근 보고된 메타분석에서는 iADT군에서 더 많은 전립선암 관련 사망이 확인되었지만 비전립선암에 의한 사망 환자 수가 cADT에서 더 많기 때문에 전체 생존율은 비슷한 것으로 보고하고 있으며, 삶의 질/비용 측면에서는 일부 연구에서 iADT군에서 더 나은 결과를 보고하였다[46]. 이를 근거로 전이성 전립선암 환자에서 iADT는 ADT에 적절한 초기 반응을 보인 환자 중 치료 관련 부작용을 경감하여 삶의 질을 개선 시키고자 하는 경우 고려될 수 있다.

**실용적 조언:** 전이성 전립선암 환자에서 iADT는 적절한 초기 반응(6개월 이상의 ADT 후 PSA가 4 ng/mL 미만으로 감소)을 보이는 경우, iADT 관련 이익과 위험성에 대한 충분한 교육 후 주기적 PSA 검사 및 경과 관찰이 가능하며 이에 동의한 환자에 한해 시행하여야 한다.

#### 1.6 호르몬 치료에 반응을 보이는 전이성 전립선암에서 호르몬 치료와 더불어 도세탁셀 항암 치료를 병행해야 하는가?

**권고안:** 광범위한 전이를 동반한 호르몬 감수성 전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈요법과 더불어 도세탁셀 항암제 병합치료를 고려해야 한다(LE: 1a; GR: SR).

**논의:** 도세탁셀은 거세 저항성 전이성 전립선암 환자의 전체 생존율을 향상시켰다[4]. 이러한 생존율 향상의 효과가 거세 저항성 상태로 진행하기 전, 호르몬 반응성 전립선암 환자에게 사용하면 더 효과적이지 않을까라는 의문에 답을 구하기 위한 임상 연구가 진행되었다. 프랑스비뇨기종양연구회가 시행한 GETUG-AFU15 연구는 호르몬 반응성 전이성 전립선암 환자에서 ADT 단독치료와 ADT 치료에 도세탁셀 병합치료를 비교한 3상 연구로, 도세탁셀 병합치료가 ADT 단독치료에 비해 전체 생존율의 향상을 보여주지 못하였다[47]. GETUG-AFU15에 참여한 환자 중 내장(간 또는 폐) 전이를 가진 환자의 비율은 약 15% 정도였으며, 대부분의 환자들은 Glass 등이 제시한 예후그룹에서 예후가 우수하거나 중등도의 그룹에 속하였다[48]. 안타깝게도 도세탁셀 병합치료군의 치료 관련 사망률이 7%에 육박하였다.

미국의 ECOG 3805, 일명 CHARTED (ChemoHormonal therapy versus Androgen Ablation Randomized Trial for Extensive Disease in prostate cancer) 연구는 새로 진단된 호르몬 반응성 전이성 전립선암에서 초치료로 ADT 단독치료와 ADT/도세탁셀 병합치료가 전체 생존율에 미치는 영향을 비교한 3상 연구이다[49]. GETUG-AFU15 연구와는 달리, CHARTED

연구에서는 ADT 치료에 도세탁셀 병합치료를 시행한 군에서 ADT 단독치료군보다 전체 생존 기간이 향상됨을 관찰할 수 있었다(57.6개월 대 44.0개월, 위험도 0.61,  $p = 0.0003$ ). 전립선암의 전이 정도에 따라 생존 기간의 향상을 분석해 보았을 때, 광범위한 전이를 동반한 환자에서는 병합치료가 단독치료보다 전체 생존 기간이 유의하게 연장되었지만(49개월 대 32개월,  $\Delta$  17개월, 위험도 0.60,  $p = 0.0006$ ), 제한적인 전이만 있었던 환자에서는 병합치료와 단독치료군 간의 전체 생존 기간에 있어 통계적 차이를 보여주지 못하였다(위험도 0.63,  $p = 0.1398$ ). 광범위한 전이란 4군데 이상의 골전이를 보이면서 골반/척추 이외 부위에 1군데 이상의 골전이아가 있는 경우나 내장전이를 가진 경우를 말한다.

영국에서 진행된 STAMPEDE trial (Systemic Therapy in Advanced or Metastatic Prostate cancer: Evaluation of Drug Efficacy)은 고위험 국소진행성, 전이성, 또는 재발성 전립선암 환자를 대상으로 진행되고 있으며 ADT(또는 국소진행성 환자에서는 경구 항안드로겐)를 표준 치료군으로 설정하여 다양한 실험군을 추가해서 표준 치료군과 비교하는 다단계 플랫폼 디자인(multiarm multistage platform design) 연구이다. 표준 치료군과 표준 치료에 졸레드로네이트, 도세탁셀, 또는 졸레드로네이트와 도세탁셀을 병합한 실험군에 대한 비교 결과가 발표되었는데, 표준 치료군과 비교하여 표준 치료에 도세탁셀이 포함된 표준 치료/도세탁셀군(위험도 0.78, 95% 신뢰구간 0.66-0.93,  $p = 0.006$ ), 표준 치료/도세탁셀/졸레드로네이트군(위험도 0.82, 95% 신뢰구간 0.69-0.97,  $p = 0.022$ )에서 모두 유의한 생존율의 증가를 보여주었다[50].

또한 위의 세 연구(GETUG-AFU15, ECOG3805, STAMPEDE)에서 전이가 있었던 환자만을 대상으로 메타분석을 하였을 때, 표준 치료에 도세탁셀을 병합하는 것이 전체 생존율을 향상시키는 것으로 나타났다(위험도 0.77, 95% 신뢰구간 0.68-0.87,  $p < 0.0001$ ) [51]. 따라서 호르몬 반응성 전이성 전립선암, 특히 광범위한 전이를 동반한 경우에서는 ADT와 더불어 도세탁셀 항암 치료를 고려해야 하며, 치료 관련 독성 발생을 최소화하는 노력을 기울여야 한다.

**실용적 조언:** 도세탁셀은 현재 거세 저항성 전립선암에 한해 국민건강보험 급여를 받을 수 있으며 호르몬 반응성 환자에게 사용하기 위해서는 사전 신청을 해야 한다. ADT 치료 후 최소 12주가 경과하여 충분한 거세 상태에 도달한 후 도세탁셀을 투여하고 예방적 G-CSF를 사용함으로써 치료 관련 부작용을 최소화할 수 있다.

## 2. 거세 저항성 전립선암의 치료

### 2.1. 핵심질문: 거세 저항성 상태의 진단기준 및 확인 방법은 무엇인가?

**권고안:** 거세 저항성 전립선암으로 진단하기 위해서는 남성호르몬 박탈요법 유지 중, 테스토스테론 혈중 수치가 거세 수준이어야 하고, 혈중 PSA 수치가 최소한 1주 이상 간격으로 3회 측정한 검사에서 상승 추세를 보이거나, 신체 검진, 방사선학적 검사, 또는 골주사 검사에서 악화 소견이 확인되어야 한다(LE: 5; GR: SR).

**논의:** 내·외과적 거세 치료로 거세 수준의 혈중 테스토스테론 수치를 유지함에도 불구하고 병이 진행되는 경우를 거세 저항성 전립선암으로 정의한다. PSA가 증가하거나 임상적 악화 소견을 보이는 경우, 혈청 테스토스테론 검사를 시행하여, 거세 수준임(< 50 ng/dL or 1.7 nmol/L)이 확인되어야 한다[20,18]. 최근 분석 방법의 개선에 따라 더 낮은 수준의 테스토스테론 혈중 농도(< 20 ng/dL, 0.7 nmol/L)를 거세 저항성 기준으로 적용하는 것을 권하고 있다[52]. 거세 저항성 전립선암의 PSA 진행 기준은 진료지침마다 약간씩 차이가 있으나, PSA가 2 ng/mL 이상이면서 1주 이상 간격으로 혈중 PSA 수치를 검사하여 지속적으로 상승하는 경향을 확인하는 것이다[18,20]. 증상에 따라 방사선학적 검사가 함께 시행되어야 한다. 만약, 골 병변이 병의 진행을 시사하는 유일한 지표라면, 골주사 검사상 적어도 2부위 이상의 새로운 병변이 출현하거나 혹은 기존 병변에 비하여 명백한 악화가 확인되어야 한다. 모호한 결과는 다른 영상 방법을 적용하여 확인한다. 연부조직 병변의 변화는 RECIST 정의에 따른다[18,20].

비교적 장기간 항안드로겐 제제를 사용하였고 이에 반응을 보였던 환자에서 거세 저항성 상태로 진행하면 먼저 항안드로겐 제제를 중단해 보아야 한다. 항안드로겐 치료 중단 후 PSA 감소 반응 혹은 임상적 호전이 약 10-30%에서 나타나며 이를 항안드로겐 금단 증후군(antiandrogen withdrawal syndrome)이라 일컫는다[53]. 체내 축적 및 반감기를 고려하여 비카루타미드의 경우 중단 후 최소 6주의 관찰 기간을 가질 것을 권한다[20,18].

### 2.2. 핵심 질문: 거세 저항성 전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈 치료는 지속되어야 하는가?

**권고안:** 거세 저항성 전립선암으로 진행된 환자라도 추가적인 치료와 상관없이 내·외과적 호르몬 박탈 치료는 지속되어야 한다(LE: 1a; GR: SR).

**논의:** 임상적으로 거세 저항성 전립선암의 진행은 대부분 혈중 PSA 농도 증가를 동반하고 있다. 또한 거세 저항성 전립선암에서 남성호르몬 박탈요법을 중단하고 도세탁셀 또는 다른 세포독성 항암제 치료를 하였음에도 불구하고 진행한 경우, 남성호르몬 박탈요법을 재개하면 30-40%의 PSA 반응을 보인다[54,55]. 이러한 사실은 거세 저항성 상태에서도 전립선암은 남성호르몬 및 그 수용체를 통한 신호전달체계에 의존하고 있음을 시사한다. 거세 저항성 전립선암의 병인 기전에 대한 전 임상 연구들에서 암세포의 남성호르몬 수용체의 과발현 및 종양주위미세환경(cancer microenvironment)에서 자가분비 또는 주변분비 방식의 남성호르몬 합성 증가가 관찰되었으며, 이러한 변화들은 거세 저항성 전립선암은 여전히 남성호르몬에 의존하고 있으며 종양내 또는 종양 주위에서 새로이 생산된 테스토스테론에 의하여 남아 있는 남성호르몬 감수성 클론의 성장이 자극되고 있음을 의미한다[56,57]. 따라서 외과적 거세 치료를 시행받지 않은 거세 저항성 전립선암 환자에게 남성호르몬 박탈요법을 중단할 경우, 테스토스테론 증가에 따른 악화를 초래할 수 있다. 거세 저항성 전립선암 환자에서 남성호르몬 박탈요법의 중단과 남성호르몬 박탈요법 지속의 효과를 직접 비교한 무작위 배정 임상 시험이 없음에도, 대부분의 진료지침에서는 거세 저항성 전립선암으로 진행하더라도 남성호르몬 박탈요법을 지속할 것을 권고하고 있다[20,18]. 거세 저항성 전립선암에서 새로이 효과가 확립된 약물들의 연구들에서도 외과적 거세술을 시행받지 않는 환자의 경우 남성호르몬 박탈요법을 중지할 경우 급격한 악화를 우려하여 실험군과 대조군 모두에서 지속적으로 남성호르몬 박탈요법을 유지한 상태로 연구를 진행하였다[3,5-8,58]. 따라서 이 연구들은 단순히 새로운 치료제의 효과만을 대조군과 비교한 것이 아니고, 새로운 치료제와 남성호르몬 박탈요법 지속의 병용요법의 효과를 확인한 것이다. 그러므로 특정 치료제의 효과가 증명된 무작위 배정 3상 임상 시험은 실제로는 특정치료제와 남성호르몬 박탈요법 지속의 병용요법의 효과가 증명된 것을 의미하며, 따라서 거세 저항성 전립선암 치료시 도세탁셀 또는 카바지탁셀 등의 세포독성 항암제나 엔잘루타마이드, 아비라테론 등의 2차 호르몬 치료 단독요법과 남성호르몬 박탈요법과의 병행요법의 종양학적 결과를 비교한 임상 시험 결과가 보고되기 전까지는 남성호르몬 박탈요법 병용이 표준 치료가 되어야 한다.



### 2.3. 핵심 질문: 전립선 신경내분비암은 어떤 경우 의심하고 진단하여야 하는가?

**권고안:** 거세 저항성 전립선암 치료 중 혈중 PSA 수치의 변화는 크지 않으나 임상적, 영상의학적, 또는 핵의학적 검사에서 빠르게 진행되는 경우에 신경내분비암이 아닌지 확인하여야 한다(LE: 4; GR: SR).

**논의:** 전립선에 생긴 악성 종양은 대부분 선암이지만, 일부에서는 혈중 PSA 수치는 낮지만 매우 빠르게 진행하며, 간이나 뇌 등 비전형적인 장기로의 전이가 흔하며 혈중 신경내분비 표지자(chromogranin A, synaptophysin, neuron specific enolase)가 상승하는 특징이 있는데, 이러한 암종을 신경내분비암 또는 역형성 전립선암이라고 한다[59]. 정확한 발생률이나 사망률은 모르며 비교적 드문 아형으로 받아들여지고 있지만, 전립선암 환자의 부검 연구 결과를 고려하면 실제로는 인지되고 있는 것보다는 흔한 것으로 생각된다[60]. ADT를 시행한 경우 전립선에서 신경내분비세포의 비율이 증가하는 것이 보고되어 있으며[61], 전립선암 환자에서 장기간 ADT 치료를 받은 경우에 신경내분비암으로의 분화가 증가하는 것으로 알려져 있다[62]. 신경내분비암은 예후나 치료 방법이 전립선암과 다르기 때문에[59], 전술한 특징을 가진 환자를 치료할 때에는 신경내분비암의 가능성을 염두에 두고 임상적으로 필요한 경우 조직검사를 통한 확인이 필요하다. 신경내분비암의 경우 대규모 임상 시험에 근거한 표준 치료는 없으나 소세포폐암에 준한 항암 치료를 시행한다.

### 2.4. 핵심질문: 거세 저항성 전이성 전립선암에서 어떤 치료를 결정하기 전 고려되어야 할 사항은 무엇이며 치료의 목표 설정은 어떻게 하는가?

**권고안:** 치료를 결정하기 전에 환자에게 치료의 효과와 부작용 및 비용에 대한 정보를 제공해야 하며, 환자가 치료의 목적을 이해할 수 있도록 해야 한다(LE: 5; GR: SR). 환자의 동반된 질환을 평가해야 하며, 만성 질환이 2가지 이상인 경우 치료의 복잡성과 불확실성을 고려하여 개인의 상태에 맞는 치료 계획을 세우고, 공동의사결정(shared decision making)을 하도록 한다(LR: 5; GR: SR). 완화적 돌봄(palliative care)은 모든 환자에게 제공되어야 하며, 증상이 있거나 삶의 질이 저하된 환자에게 치료의 종류에 상관없이 제공해야 한다(LE: 5; GR: SR).

**논의:** 의료진은 거세 저항성 전이성 전립선암의 치료를 결정하기 전에 환자에게 치료의 효과와 부작용 및 비용에 대

한 정보를 제공하여야 한다. 미국임상암학회와 캐나다 “온타리오 암치료” 지침에는 환자에게 충분한 정보를 제공하고 돌봄의 목표를 이해하도록 하는 것이 바람직한 진료를 위해 필수적이라고 권고하고 있다[63]. 또한 초기 진단부터 모든 암 환자에게 완화적 돌봄(palliative care)을 표준 치료의 하나로 제공해야 한다고 권장하고 있다. 실제, 완화적 돌봄의 제공은 환자의 삶의 질 향상, 증상의 완화와 만족도 향상과 관련이 있다[63]. 전립선암은 고령의 환자에서 발생하며 상당수의 환자가 만성 질환을 동반하고 있다. Multiple Chronic Conditions란 2가지 이상의 만성 질환이 동반된 경우를 말하며 복잡적이고 다양한 상태로 돌봄이 필요한 경우가 많다. 대부분의 임상 연구에서 이러한 환자가 제외되기 때문에 치료에 대한 효과가 다르게 나타날 수 있음을 고려해야 하며, 이러한 환자들이 가지고 있는 상태의 복잡성과 치료의 불확실성을 고려하여 개인의 상태에 맞는 치료 계획을 세우고, 임상 연구 결과의 적용에 제한이 있는 것에 대하여 설명하고 공동의사결정(shared decision making)을 하도록 권고하고 있다[17]. 전립선 암이 있는 65세 이상의 환자들에게 흔하게 동반되는 10대 질환으로 고혈압, 고지혈증, 당뇨병, 허혈성 심질환, 빈혈, 관절염, 만성 신장 질환, 우울증, 만성 폐쇄성 폐질환과 심부전을 들 수 있다[64]. 각각의 동반 질환에 따른 치료 계획과 의사결정이 또한 무척 중요하다[22].

**실용적 조언:** 많은 환자들은 전이성 단계의 질병 상태에 대한 치료가 완화적(palliative) 목적이 아닌 치료적(curative) 목적에 맞추어져 있다고 오해하고 있다는 것을 인지하고 대처해야 한다. 포괄적 노인 평가(comprehensive geriatric assessment) 또는 G8 geriatric assessment를 시행하여 환자의 취약도에 따라서 건강한 환자는 표준 치료를 하고, 노쇠한 환자는 증상 관리 위주의 적극적인 돌봄을 제공한다.

### 2.5. 핵심질문: 도세탁셀 항암 치료를 받지 않은 거세 저항성 전이성 전립선암에서 아비라테론 또는 엔자루타미드는 효과적인 치료법인가?

**권고안:** 도세탁셀 치료 경험이 없는 무증상 또는 경미한 증상을 가진 거세 저항성 전립선암에서 아비라테론과 프레드니솔론 병용요법 또는 엔자루타미드 요법은 일차 치료로 고려되어야 한다(LE: 1a; GR: WR).

**논의:** 아비라테론 아세테이트는 CYP17을 비가역적으로 차단하여 안드로겐 생성을 차단하는 억제제로, 혈중 테스토스테론을 거세 수준 이하로 유지할 뿐만 아니라 종양 자체의

남성호르몬 생산도 억제한다. 이전에 항암화학요법을 시행받지 않았고, 무증상이거나 경미한 증상을 보이는 전이성 거세 저항성 전립선암 환자를 대상으로 시행한 이중맹검, 무작위 배정 3상 연구에서, 프레드니손과 아비라테론 병용요법은 프레드니손과 위약에 비하여 영상학적 무진행 생존 기간, 임상적 진행까지의 시간, 항암화학요법까지의 시간, 전체 생존 기간 및 삶의 질을 모두 유의하게 향상시켰다[6,65,66]. 엔자루타미드는 남성호르몬 수용체를 통한 신호전달을 차단하는 새로운 항안드로겐으로, 안드로겐 수용체의 리간드 결합을 경쟁적으로 차단할 뿐만 아니라 안드로겐 수용체의 세포핵 내로의 이동과 DNA의 androgen-response element (ARE)와의 결합도 억제한다. 이전에 항암화학요법을 시행받지 않았고, 무증상이거나 경미한 증상을 보이는 전이성 거세 저항성 전립선암 환자를 대상으로 시행한 이중맹검, 무작위 배정 3상 연구에서, 엔자루타미드는 위약에 비하여 영상학적 진행과 사망률을 유의하게 감소시켰고 항암화학요법까지의 기간에서도 우수한 효과를 보였다[7]. 아비라테론과 엔자루타미드를 포함한 거세 저항성 전립선암 치료에 있어서 수술적 거세술을 받지 않은 환자의 경우 ADT 치료는 지속적으로 시행하여 혈중 테스토스테론을 거세 수준 이하로 유지하여야 한다(핵심질문 2.2. 참조).

**실용적 조언:** 양측성 고환절제술을 받지 않은 환자의 경우 LHRH 작용제를 지속적으로 사용하여 혈중 테스토스테론을 거세 수준으로 유지하여야 한다. 권고안 작성 당시 국내에서 아비라테론과 엔자루타미드 모두 도세탁셀 항암화학요법 이전의 거세 불응성 전립선암에 사용시 전액 개인이 부담하여야 한다.

## 2.6. 거세 저항성 전이성 전립선암의 치료에 있어 도세탁셀 항암 치료의 임상적 의의는 무엇인가?

**권고안:** 도세탁셀(3주 간격 또는 2주 간격)과 프레드니솔론의 병용요법은 전이성 거세 저항성 전립선암 환자의 1차 항암 치료의 표준요법이다(LE: 1a; GR: SR). 에스트라무스틴과의 병합치료도 1차 항암 치료로 고려해 볼 수 있다(LE: 1b; GR: WR).

**논의:** TAX 327 연구에서 도세탁셀과 프레드니손 병용요법과 미토잔트론과 프레드니손 병용요법을 비교하였다[4]. 이 연구는 3주 간격 도세탁셀-프레드니손 요법, 1주 간격 도세탁셀-프레드니손 요법, 미토잔트론-프레드니손 병용요법으로 이루어진 세 군의 무작위 배정으로 진행되었다. 총 1,006명의 거세 저항성 전이성 전립선암 환자가 등록되었으

며, 3주 간격 도세탁셀-프레드니손 요법이 미토잔트론-프레드니손 요법에 비해 의미 있는 생존율 증가를 보였다(18.9개월 대 16.5개월; 위험도, 0.79; 95% 신뢰구간, 0.67-0.93;  $p = 0.009$ ). 1주 간격 도세탁셀-프레드니손 요법은 미토잔트론-프레드니손군에 비해 생존을 증가시키기는 하였으나 도세탁셀 3주 요법에 비해서는 열등하였으며 통계적인 차이는 없었다. 이후 2008년에 발표된 추적 관찰 분석 결과도 이전 결과와 유사한 치료 효과를 보였다[67]. 도세탁셀 투여 주기에 대한 연구로 2주 간격 요법과 3주 간격 요법을 비교한 연구가 있었다[68]. 177명의 환자가 2주 간격 도세탁셀( $50 \text{ mg/m}^2$ ) 치료군에 184명의 환자가 3주 간격 도세탁셀( $75 \text{ mg/m}^2$ ) 치료군에 무작위 배정되었다. 이 연구의 1차 목표는 치료 실패까지의 기간이었다. 연구 결과 2주 간격 요법이 통계적으로 의미 있게 치료 실패까지의 기간을 증가시켰다(5.6개월 대 4.9개월;  $p = 0.016$ ). 중앙 생존값은 19.5개월(2주 간격 요법) 대 17.0개월(3주 간격 요법)로 2주 간격 요법에서 생존율의 증가를 보였다( $p = 0.015$ ). 또한 2주 간격 요법에서 3도 이상의 독성 발생률도 통계적으로 유의하게 낮았다. 이 연구 결과 2주 간격 도세탁셀-프레드니손 요법은 3주 간격 요법이 적합하지 않는 환자들에게 충분한 대안이 될 수 있다는 결론을 내었다. 그 외에 도세탁셀과 에스트라무스틴 병합요법과 미토잔트론과 프레드니손 병합요법을 비교한 3상 연구가 있었으며, 이 연구에서는 도세탁셀과 에스트라무스틴 병합요법이 좀 더 우월한 생존율을 보였다(17.5개월 대 15.6개월;  $p = 0.02$ ) [3]. 이후 도세탁셀과 에스트라무스틴을 병합한 요법과 도세탁셀 단독요법 또는 도세탁셀과 비노렐빈 병합요법을 비교한 무작위 배정 2상 또는 3상 임상 연구들이 시행되었다[69-72]. 대부분 소규모 연구이면 검증력이 낮지만 어떠한 연구에서도 도세탁셀과 에스트라무스틴 병용요법이 도세탁셀 단독요법에 비해 우월한 효과를 증명하지 못하였고 에스트라무스틴 병합으로 인한 3도 이상의 독성이 증가되는 결과를 보였다[73]. 도세탁셀을 포함한 거세 저항성 전립선암 치료에 있어서 외과적 거세술을 받지 않은 경우 ADT를 지속적으로 시행하여 혈중 테스토스테론을 거세 수준 이하로 유지하여야 한다(핵심질문 2.2. 참조).

**실용적 조언:** 도세탁셀/프레드니솔론 투여 기간은 치료에 대한 반응 및 독성에 따라 결정해야 하나 후향적 연구 결과 우수한 반응을 보인 환자에 있어 병이 진행하지 않는 한 10주 기까지 시행할 것을 권한다.

**2.7. 핵심질문: 도세탁셀 항암 치료 후 진행하는 거세 저항성 전이성 전립선암에서 아비라테론 또는 엔자루타마이드는 효과적인 치료법인가?**

**권고안:** 이전 아비라테론이나 엔자루타마이드 치료 병력이 없는 거세 저항성 전립선암 환자가 도세탁셀 치료 이후 진행된 경우 아비라테론과 프레드니손 요법 또는 엔자루타마이드 요법을 고려하여야 한다(LE: 1b; GR: SR).

**논의:** 아비라테론과 프레드니손 병용요법은 이전 도세탁셀 치료를 받은 1,195명의 거세 저항성 전립선암 환자를 대상으로 한 3상 연구(COU-AA-301 연구)에서 효과를 입증하였다[5,74]. 아비라테론과 프레드니손 병용요법은 위약과 프레드니손 병용에 비해서 전체 생존 기간의 향상(15.8개월 대 11.2개월; 위험도 0.74; 95% 신뢰구간, 0.64-0.86;  $p < 0.001$ ), PSA 진행까지의 기간의 향상(8.5개월 대 6.6개월; 위험도 0.63; 95% 신뢰구간, 0.58-0.78;  $p < 0.001$ ), 영상학적 무진행 생존 기간의 향상(5.6개월 대 3.6개월; 위험도 0.66; 95% 신뢰구간 0.58-0.76;  $p < 0.001$ ), PSA 반응률의 향상(29.5% 대 5.5%;  $p < 0.001$ )을 보여주었다. 엔자루타마이드는 이전 도세탁셀 치료를 받은 1,199명의 거세 저항성 전이성 전립선암 환자를 대상으로 3상 연구(AFFIRM 연구)에서 효과를 입증하였다[8]. 엔자루타마이드 요법은 위약에 비해 유의하게 향상된 전체 생존 기간(18.4개월 대 13.6개월; 위험도 0.63; 95% 신뢰구간 0.53-0.75;  $p < 0.001$ ), 영상학적 무진행 생존 기간(8.3개월 대 2.9개월; 위험도 0.40;  $p < 0.001$ ), PSA 반응률(54% 대 2%;  $p < 0.001$ ), PSA로 확인한 진행까지 기간(8.3개월 대 3.0개월; 위험도 0.25;  $p < 0.001$ )을 보여주었다.

아비라테론과 엔자루타마이드는 COU-AA-301 연구와 AFFIRM 연구에서 모두 골전이 관련 합병증(Skeletal related event, SRE) 발생까지의 기간을 연장하는 결과(아비라테론: 25.0개월 대 20.3개월,  $p = 0.0001$ ; 엔자루타마이드: 16.7개월 대 13.3개월,  $p < 0.001$ )를 보여주었다. 통증이 완화되는 비율 및 삶의 질 또한 아비라테론과 엔자루타마이드군 모두 위약군보다 높았다[75,76].

안전성의 측면에서 아비라테론의 경우 약의 기전상 미네랄 코르티코이드가 증가됨에 따라서 위약군에 비해 높은 부종과 체액저류를 유발하였다(31% 대 22%) [5]. 엔자루타마이드의 경우 위약군에 비해서 높은 빈도의 피로감(34% 대 29%), 설사(21% 대 18%), 홍조(20% 대 10%), 관절통(14% 대 10%) 및 두통(12% 대 6%)을 유발하였다[8]. 특히, 엔자루타마이드의 경우 0.6% (800명 중 5명)에서 경련이 발생하였으므로 경련의 고위

험군이나 항전간제를 복용하는 경우 주의가 필요하다. 고환절제술을 받지 않은 환자의 경우 아비라테론이나 엔자루타마이드 사용시 ADT는 지속적으로 사용하여 혈중 테스토론을 거세 수준 이하로 유지하여야 한다(핵심 질문 2.2. 참조).

**실용적 조언:** 권고안 작성 당시 엔자루타마이드는 도세탁셀 항암화학요법 이후의 거세 저항성 전립선암에 대해 국민 건강보험 급여 대상으로 인정이 되고 있으나 아비라테론은 전액 본인 부담으로만 사용이 가능하다.

**2.8. 핵심질문: 도세탁셀 항암 치료 후 진행하는 거세 저항성 전이성 전립선암에서 카바지탁셀은 효과적인 치료법인가?**

**권고안:** 카바지탁셀은 프레드니솔론과 병용하여 이전에 도세탁셀을 포함한 화학요법 치료를 받은 적이 있는 거세 저항성 전이성 전립선암의 치료로 고려되어야 한다(LE: 1b; GR: SR).

**논의:** 도세탁셀과 프레드니손 병합치료 도중 또는 치료 후 진행한 거세 저항성 전이성 전립선암 환자를 대상으로 카바지탁셀과 프레드니손 병합요법과 미토잔트론과 프레드니손 병합요법을 비교한 TROPIC 연구에서 카바지탁셀은 전체 생존 기간(15.1개월 대 12.7개월, 위험도 0.7, 95% 신뢰구간 0.59-0.83,  $p < 0.0001$ ), 무진행 생존 기간(위험도 0.74, 95% 신뢰구간 0.64-0.86,  $p < 0.0001$ ), PSA 반응률(39.2% 대 17.8%,  $p = 0.0002$ )에서 미토잔트론에 비해 유의하게 우수하였다. 하위그룹 분석에서도 이러한 추세는 일관되게 유지되었다[9]. 안전성 측면에서 카바지탁셀군의 57.4%에서 미토잔트론군의 39.4%에서 3도 이상의 심각한 부작용이 발생하였다. 가장 흔히 발생한 3도 이상의 부작용은 호중구감소증(82% 대 58%), 설사(6% 대 < 1%) 및 열성 호중구감소증(8% 대 1%)이었다. 이러한 부작용으로 인해 치료를 중단하는 환자는 카바지탁셀군에서 18.3%였고 치료 관련 사망률이 4%에 육박하였다. 이러한 심각한 부작용이 발생할 위험성이 높은 환자(65세 이상, 활동능이 불량한 환자, 이전에 열성 호중구감소증을 경험한 자, 이전 방사선 치료를 광범위하게 받은 자, 영양상태가 좋지 않은 자, 기타 심각한 질환을 동반한 자)에서는 예방적인 과립구 촉진 인자(G-CSF) 사용을 고려해야 하여 이러한 치료는 충분한 경험을 가진 전문가에 의해 시행되어야 한다. 고환절제술을 받지 않은 환자의 경우 카바지탁셀 사용시 ADT는 지속적으로 사용하여 혈중 테스토론 수치를 거세 수준 이하로 유지하여야 한다(핵심 질문 2.2. 참조).

**실용적 조언:** 권고안 작성 당시 카바지탁셀은 급여 인정되는 약제가 아니며 도세탁셀 항암화학요법 이후의 거세 불응성 전립선암에 대해 인정 비급여로 전액 본인 부담으로만 사용이 가능하다. 또한 예방적 G-CSF 사용도 건강보험으로 인정이 되지 않아 본인 부담으로 사용하여야 한다.

## 2.9 핵심질문: 거세 저항성 전이성 전립선암에서 미토잔트론의 효과는?

**권고안:** 미토잔트론과 프레드니손 병합치료는 거세 저항성 전이성 전립선암에서 생존 기간을 연장시켜주지는 못하지만 도세탁셀이나 카바지탁셀을 사용할 수 없는 경우, 증상 호전을 목적으로 사용할 수 있다(LE: 1b; GR: WR).

**논의:** 미토잔트론은 증상을 가진 거세 저항성 전립선암 환자에서 증상을 호전시키는 것으로 두 연구를 통해 증명되었다[77,78]. 통증을 수반한 161명의 거세 저항성 전이성 전립선암 환자를 대상으로 미토잔트론과 프레드니손 병합치료와 프레드니손 단독치료의 NCIC 3상 연구에서 미토잔트론 병합치료는 프레드니손 단독치료에 비해 유의한 통증 감소 효과를 보여주었다(29% 대 12%,  $p = 0.01$ ) [77]. 그 후 미토잔트론이 증상 호전 이외에 생존율 향상을 가져올 수 있는지 알아보기 위해 CALGB 9182 3상 연구가 시행되었다. 증상이 있는 거세 저항성 전이성 전립선암 환자 242명을 무작위로 미토잔트론과 하이드로코티손 병합치료군과 하이드로코티손 단독 치료를 비교하였는데 미토잔트론 병용치료군은 하이드로코티손 단독치료군에 비해 전체 생존 기간, 질병 진행까지의 기간 등에서 차이를 보이지 않았지만 PSA 반응률 및 삶의 질은 병합군에서 유의하게 향상된 결과를 보여주었다[78].

세포독성 항암 치료를 투여받은 적이 없는 거세 저항성 전이성 전립선암 환자의 일차 치료에 있어 도세탁셀 기반 항암 치료가 미토잔트론보다 우수하며 생존율의 호전을 가져온다[3,4]. 또한 도세탁셀에 실패한 환자에서는 카바지탁셀 치료가 미토잔트론보다 우수하며 생존율의 호전을 가져오는 것이 보고되었다[9]. 그러므로 미토잔트론은 증상이 있는 거세 저항성 전립선 환자의 일차 치료 약제로 우선적으로 고려될 수 없다. 단, 도세탁셀이 이 권고되지 않는 환자의 경우에서, 또는 도세탁셀 치료 후 진행된 환자의 경우, 카바지탁셀을 사용할 수 없는 상황에서 증상 완화를 목적으로 고려할 수 있으나 그 효과는 미미하다.

## 2.10. 핵심질문: 거세 저항성 전이성 전립선암에서 케토코나졸, 에스트라무스틴 또는 비카루타미드의 효과는?

**권고안:** 케토코나졸과 코르티코스테로이드 병용요법은 거세 저항성 전립선암의 2차 호르몬 치료로 사용시 객관적 반응률과 PSA 반응률의 효과를 보일 수 있으나 생존 기간의 개선은 보여주지 못하였다(LE: IIb; GR: WR). 거세 저항성 전이성 전립선암의 치료에 있어 에스트라무스틴 및 비카루타미드 등과 같은 불특정 2차 호르몬 치료제들은 단기간 PSA 감소 등과 같은 효과를 가져올 수 있지만, 생존 기간을 증가시킨다는 근거는 없다(LE: 2c; GR: WR)

**논의:** CLAGB 9583은 이전에 항암화학요법이나 면역 치료를 받지 않은 거세 저항성 전이성 전립선암 환자에서 항안드로겐 투여 중지군(132명)과 항안드로겐 투여 중지와 케토코나졸의 병합투여군(128명)으로 무작위 배정하여 객관적 반응률, PSA 반응률 및 PSA 진행까지의 기간을 비교 분석하였다[53]. PSA 반응률과 객관적 반응률은 항안드로겐 투여 중지군에 비해 유의하게 케토코나졸군에서 높았으나(11% 대 27%,  $p = 0.002$ ; 2% 대 20%,  $p = 0.02$ ), PSA 진행까지의 기간(5.9개월 대 8.6개월,  $p = 0.063$ )과 전체 생존 기간(16.7개월 대 15.3개월,  $p = 0.936$ )의 개선 효과는 입증되지 않았다. 부작용 측면에서는 3-4등급의 독성이 투여 중단군 대비 병합군에서 높았으며(7% 대 21%), 병합 투여군의 주된 심각한 독성은 운동신경병증, 이독성(ototoxicity)과 같은 신경계 합병증(4%)과 의욕 저하 및 피곤감(3%) 및 간독성(2%)을 들 수 있다. 에스트라무스틴 및 비카루타미드 등과 같은 불특정 2차 호르몬 치료제들은 거세 저항성 전립선암 환자에게 투여시 단기간 PSA 감소 등을 일으킬 수 있지만 생존 기간을 연장시키거나 삶의 질을 개선한다는 근거가 없다[15,79].

**실용적 조언:** 케토코나졸은 FDA에서 항진균제 용도의 제한적인 사용만 승인되어 있으며, 우리나라에서는 현재 간독성으로 인해 판매가 중단되어 있어 사용하려면 희귀의약품 센터에 의뢰하여야 한다.

## 2.11. 핵심질문: 졸레드로네이트 또는 데노수맵을 거세 저항성 전이성 전립선암 환자에게 사용해야 하는가?

**권고안:** 골 관련 합병증의 위험성이 높은 다발성 골전이를 동반한 거세 저항성 전립선암 환자에게 데노수맵 또는 졸레드로네이트 등 골격을 표적으로 하는 약제들을 사용하여야 한다. 데노수맵 혹은 졸레드로네이트 등의 약제를 사용하기 전 치과 검사를 시행하여야 하며, 치료시 경구 칼슘 및

비타민 D 제제를 같이 사용하고 주기적으로 혈청 칼슘 농도를 측정하여야 한다(LE: 1a; GR: SR).

**논의:** 거세 저항성 전립선암 환자의 90% 이상에서 골전이 가 발생한다. 골전이는 환자들에게 사망, 장애, 삶의 질 저하 및 치료 비용 증가를 초래하는 주요한 원인 중 하나이다. 증상이 없거나 경미한 증상을 동반한 골전이가 있는 거세 저항성 전립선암 환자를 대상으로 졸레드로네이트 혹은 위약을 3주 간격으로 투여한 3상 임상 연구의 24개월 추적 관찰 결과 졸레드로네이트 4 mg을 투여한 군에서 골 관련 합병증의 빈도가 위약군에 비해서 의미 있게 감소하였으며(38% 대 49%,  $p = 0.028$ ), 골 관련 합병증 발병까지의 시간 역시 유의하게 연장되었다(488일 대 321일,  $p = 0.009$ ) [80,81]. 하지만 양 군 간에 생존 기간의 차이는 관찰되지 않았다. 클로드로네이트나 파미드로네이트 등 다른 bisphosphonate 계열 약제들은 동일한 효과를 보여주지 못하여 추천되지 않는다 [82-86].

데노수맵은 RANK ligand에 결합하는 완전 인간화 단클론 항체이다. 이중맹검, 무작위 배정 3상 임상 시험에서 최소 1개 이상의 골전이를 동반한 1,901명의 거세 저항성 전립선 암 환자를 대상으로 데노수맵 120 mg과 졸레드로네이트 4 mg을 4주 간격으로 투여하여 비교하였다. 데노수맵은 졸레드로네이트에 비해서 골관련 합병증이 처음 발생하는 시간을 유의하게 연장하였다(20.7개월 대 17.1개월, 위험도 0.82, 95% 신뢰구간 0.71-0.95,  $p = 0.0002$ ). 하지만 전체 생존 기간과 질병의 진행까지의 시간은 양 군 간에 차이를 보이지 않았다[87].

악골 괴사는 zoledronic acid 혹은 denosumab 치료를 받는 환자에서 흔하게 발생하지는 않지만 일단 발생하면 심각한 장애를 초래할 수 있는 부작용이다. 발생의 위험도는 졸레드로네이트에 비해 데노수맵에서 약간 높은 빈도를 보인다 (1.9% 대 1.3%). 악골 괴사가 일단 발생하면 치료하기가 어렵기 때문에 이를 예방하기 위해서 치료를 시작하기 전에 철저한 치과 검진을 시행하여야 한다[22,79]. 저칼슘혈증은 졸레드로네이트와 데노수맵 치료 중 자주 발생할 수 있는 부작용이기 때문에 경구 칼슘 및 비타민 D 제제를 보충하는 것과 주기적으로 혈청 칼슘 농도를 관찰하는 것을 추천한다.

**실용적 조언:** 졸레드로네이트는 권고안 작성 당시 영상의학적 검사상 골전이를 동반한 전이성 전립선암에서 항암제 또는 호르몬제를 치료받고 있는 경우에 한해 보험 적용을 받아 사용이 가능하며, 졸레드로네이트를 사용 중에도 불구하고 골 관련 합병증(병적 골절, 수술, 방사선 치료)이 발생하

었을 경우에는 보험 급여 혜택을 받을 수 없다. 그러나 전산화단층촬영이나 골스캔 등에서 확인된 골 병변의 진행만으로는 급여 중단 사유가 되지는 않는다. 데노수맵은 국내 시판 허가를 받지 않은 상태이다.

## 2.12. 핵심질문: 골격전이를 동반한 거세 저항성 전이성 전립선암에서 라듐-223 치료는 효과적인가?

**권고안:** 라듐-223 (radium-223)은 내장 장기 전이를 동반하지 않고 증상이 있는 골전이를 동반한 거세 저항성 전립선암 환자에게 사용시 통증을 완화하고 골 관련 합병증을 줄이며 생존 기간을 연장시킨다(LE: 1a; GR: WR).

**논의:** 라듐-223은 알파선을 방출하며 골전이 병변에 특이적으로 작용한다. 골전이를 동반한(그리고 다른 장기에 전이가 없는) 증상을 동반한 거세 저항성 전립선암 환자를 대상으로 한 3상 임상 연구에서 라듐-223은 위약에 대비하여 전체 생존 기간을 유의하게 연장하였으며(14.9개월 대 11.3개월; 위험도 0.70; 95% 신뢰구간, 0.58-0.83;  $p < 0.001$ ), 골 관련 합병증이 처음 나타나는 시간을 유의하게 지연시켜 주었다(15.6개월 대 9.8개월; 위험도 0.66; 95% 신뢰구간, 0.52-0.83;  $p < 0.001$ ) [10]. 라듐-223은 모든 하위 집단에서 동일하게 생존 기간에 유리한 효과를 보여주었으며, 특히 이전의 도세탁셀 치료 여부와 상관없이 동일한 결과를 보여주었다. 또한 라듐-223은 독성 측면에서도 우려할 만한 부작용을 보여주지 않았고, 삶의 질 역시 유의하게 개선되었다.

**실용적 조언:** 라듐-223은 권고안 작성 당시 의료 급여 항목에 해당되지 않으며 전액 개인 부담으로 사용 가능하다.

## 2.13. 핵심질문: 거세 저항성 전이성 전립선암에 치료에 대한 반응 판정은 어떻게 하는가?

**권고안:** 거세 저항성 전립선암 환자에서 반응 판정은 전산화단층촬영이나 자기공명영상과 같은 영상의학적 방법(골전이를 제외한 연부조직 전이 및 내장전이), 골주사 검사와 같은 핵의학적인 방법(골전이), 혈중 PSA 농도 그리고 증상을 고려하여 종합적으로 판단한다(LE: 5; GR: SR).

**논의:** 반응 평가의 관점에서 보면, 거세 저항성 전립선암은 영상의학적으로 보이는 병변이 없이 PSA만 상승하거나, 전이 병변 없이 국소 병변만 진행하거나, 내장전이 없이 골전이만 있거나, 내장전이나 골전이 없이 림프절전이만 있거나, 내장전이가 존재하는 여러 유형으로 나눌 수 있다. 영상의학적 병변뿐 아니라 증상의 존재 유무도 중요한 평가의 요소가 될 수 있다[20]. 각각의 유형에 따라서 평가할 수 있는 방법이 다

르기 때문에, RECIST [88]와 같이 주로 영상의학적으로 측정 가능한 병변으로 평가하는 기준으로는 전이성 전립선암에서 치료의 반응이나 진행을 판단하기가 어렵다[89]. 거세 저항성 전립선암에서 어떠한 평가 방법이 가장 우수한지에 대하여 전향적으로 평가한 연구는 없으며, 반응 평가는 증상, PSA 수치의 변화, 림프절 및 내장 장기 전이의 변화, 골전이 변화 등 다양한 변수를 종합적으로 고려하여 판단하여야 하므로 이들 변수들을 포함하는 PCWG 2.0 또는 3.0 [20,21]을 이용할 것을 권한다. 하지만 PCWG도 또한 임상 시험을 위해 만들어진 기준이므로, 실제 환자를 진료하는 진료실에서의 반응 판정 및 치료 지속에 대한 판단은 다양한 변수를 고려하되 반응뿐만 아니라 독성, 경제-사회적 환경까지 모두 아우르는 주치의의 판단이 가장 중요하다.

**실용적 조언:** PSA 수치나 골주사 검사의 경우 초기 위악화 소견을 보일 수 있으므로 치료 중단 결정에 매우 신중하여야 한다. 효과 있는 치료임에도 불구하고, 치료 초기에 PSA 수치는 일시적인 상승을 보이다가 추적 관찰시 감소하는 경우가 많으며[90,91], 골전이의 경우에도 골주사 검사에서 초기에 일시적인 악화 소견을 보이지만 이후 개선되거나 안정화된 채로 유지되는 경우가 있다[92,93]. 초기에 PSA나 골주사 검사에서 진행 가능성이 있지만 다른 임상 양상으로는 명확한 진행이라고 보기 어려운 경우에는 치료를 중단하지 말고 지속하며 추적 검사에서 진행 여부를 확인하여야 한다. 골전이의 경우 잘 정립된 정량적 측정 방법은 현재까지는 없는 상태이며, 전립선암 골전이는 골모세포성의 양상을 가지므로 단순 X선 검사나 전산화단층촬영으로는 반응 판정이 어렵고, MRI 또는 NaF-PET으로 골전이에 대한 반응을 평가하는 연구가 진행 중이다.

### 전이성 전립선암 치료지침의 한계

본 치료지침의 주된 한계로 가장 먼저 국내의 근거가 매우 제한적이라는 점을 들 수 있다. 둘째, 전이성 전립선암 치료에 충분한 경험과 관심을 가진 전문 인적 자원이 부족한 국내의 척박한 상황에서 소수 위원의 열정에 의해 시행되었다는 점이다. 또한 관계 기관 및 학회의 지원, 진료지침 전문가, 의료 정보학자 및 문헌 검색 전문가의 지원이 미비하여 방법론에 있어 완성도가 높지 않다는 점을 들 수 있다. 향후 전립선암 진료에서도 다학제 진료 및 국내 임상 시험이 활성화되고 많은 전문 종양학자가 양성되어 향후 치료지침의 개정 과정

에서 이러한 한계를 극복할 수 있게 되기를 기대한다.

### Acknowledgements

본 진료지침은 한국임상암학회 전이성 전립선암 치료지침 개발 위원회에서 작성하였으며 대한병리학회, 대한비뇨기과학회, 대한비뇨기종양학회, 대한전립선학회의 인준을 받았습니다. 진료지침의 검토 과정에 직접 참여하여 의견을 주신 각 학회의 참여 전문가 및 대한항암요법 연구회 비뇨기/부인암분과 변재호 위원장에게 심심한 감사를 드립니다.

대한병리학회	윤길숙	경북대학교병원 의과대학 병리과
	조영미	울산대학교 의과대학 서울아산병원 병리과
대한비뇨기과학회	변석수	서울대학교 의과대학 분당서울대병원 비뇨기과
	전성수	성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 비뇨기과
대한비뇨기종양학회	조문기	원지력병원 비뇨기과
	이승환	연세대학교 의과대학 신촌세브란스병원 비뇨기과
대한전립선학회	홍준혁	울산대학교 의과대학 서울아산병원 비뇨기과
	홍성규	서울대학교 의과대학 분당서울대병원 비뇨기과

**중심 단어:** 전립선암; 약물 치료; 전이; 치료지침

### REFERENCES

1. Jung KW, Won YJ, Oh CM, 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, 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. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-1520.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-1512.
5. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005.
6. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-148.
7. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide

- in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.
8. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-1197.
9. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-1154.
10. Parker C, Nilsson S, Heinrich D, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-223.
11. Chang SH, Kim HG. Hormonal therapy of prostate cancer. In: The Korean Urological Oncology Society, ed. Clinical Guidelines on Prostate Carcinoma. 2nd ed. Vol. 1. Seoul: PentAid, 2009:76-97.
12. Kim TH. Castration resistant prostate cancer. In: The Korean Urological Oncology Society, ed. Clinical Guidelines on Prostate Carcinoma. 2nd ed. Vol. 1. Seoul: PentAid, 2009:98-113.
13. Kang TW, Kim WS, Kim YJ. Treatment guidelines of prostate cancer. Seoul: The Korean Prostate Society, 2012.
14. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer [Internet]. Fort Washington (US): National Comprehensive Cancer Network, c2016 [cited 2016 Jun 15]. Available from: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf).
15. Cookson MS, Lowrance WT, Murad MH, Kibel AS; American Urological Association. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. *J Urol* 2015;193:491-499.
16. Loblaw DA, Walker-Dilks C, Winquist E, Hotte SJ; Genitourinary Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2013;25:406-430.
17. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2014;32:3436-3448.
18. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2014;65:467-479.
19. Horwich A, Hugosson J, de Reijke T, Wiegel T, Fizazi K, Kataja V; Panel Members; European Society for Medical Oncology. Prostate cancer: ESMO Consensus Conference Guidelines 2012. *Ann Oncol* 2013;24:1141-1162.
20. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and end points of clinical trials for patients with progressive prostate cancer and castrate levels of testosterone: recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *J Clin Oncol* 2008;26:1148-1159.
21. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM, 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.
22. Droz JP, Aapro M, Balducci L, et al. Management of prostate cancer in older patients: updated recommendations of a working group of the International Society of Geriatric Oncology. *Lancet Oncol* 2014;15:e404-e414.
23. Oxford Center for Evidence-Based Medicine. Level of Evidence [Internet]. Oxford (UK): Oxford Center for Evidence Based Medicine, c2014 [cited 2014 Aug 20]. Available from: <http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>.
24. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
25. Seidenfeld J, Samson DJ, Hasselblad V, et al. Single-therapy androgen suppression in men with advanced prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2000;132:566-577.
26. Klotz L, Boccon-Gibod L, Shore ND, 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;102:1531-1538.
27. Iversen P. Update of monotherapy trials with the new anti-androgen, Casodex (ICI 176,334). International Casodex Investigators. *Eur Urol* 1994;26 Suppl 1:5-9.
28. Tyrrell CJ, Kaisary AV, Iversen P, et al. A randomised comparison of 'Casodex' (bicalutamide) 150 mg monotherapy versus castration in the treatment of metastatic and locally advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1998;33:447-456.
29. Iversen P, Tyrrell CJ, Kaisary AV, et al. Bicalutamide monotherapy compared with castration in patients with non-metastatic locally advanced prostate cancer: 6.3 years of followup. *J Urol* 2000;164:1579-1582.
30. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: an overview of the randomised trials. Prostate Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 2000;355:1491-1498.
31. Schellhammer PF, Sharifi R, Block NL, et al. Clinical benefits of bicalutamide compared with flutamide in combined androgen blockade for patients with advanced prostatic carcinoma: final report of a double-blind, randomized, multicenter trial. Casodex Combination Study Group. *Urology* 1997;50:330-336.
32. Akaza H, Hinotsu S, Usami M, 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;115:3437-3445.
33. Byar DP. Proceedings: the veterans administration cooperative urological research group's studies of cancer of the prostate. *Cancer* 1973;32:1126-1130.
34. Kirk D. Timing and choice of androgen ablation. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2004;7:217-222.
35. Studer UE, Hauri D, Hanselmann S, et al. Immediate versus deferred hormonal treatment for patients with prostate cancer who are not suitable for curative local treatment: results of the randomized trial SAKK 08/88. *J Clin Oncol* 2004;22:4109-4118.
36. Studer UE, Whelan P, Albrecht W, et al. Immediate or deferred androgen deprivation for patients with prostate cancer not suitable for local treatment with curative intent: European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Trial 30891. *J Clin Oncol* 2006;24:1868-1876.
37. Immediate versus deferred treatment for advanced prostatic cancer: initial results of the Medical Research Council Trial. The Medical Research Council Prostate Cancer Working Party Investigators Group. *Br J Urol* 1997;79:235-246.
38. Studer UE, Collette L, Whelan P, et al. Using PSA to guide timing of androgen deprivation in patients with T0-4 N0-2 M0 prostate cancer not suitable for local curative treatment (EORTC 30891). *Eur Urol* 2008;53:941-949.
39. Calais da Silva FE, Bono AV, Whelan P, et al. Intermittent androgen deprivation for locally advanced and metastatic prostate cancer: results from a randomised phase 3 study of the South European Urooncological Group. *Eur Urol* 2009;55:1269-1277.
40. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al. Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:895-903.
41. de Leval J, Boca P, Yousef E, et al. Intermittent versus continuous total androgen blockade in the treatment of patients with advanced hormone-naïve prostate cancer: results of a prospective randomized multicenter trial. *Clin Prostate Cancer* 2002;1:163-171.
42. Hussain M, Tangen CM, Berry DL, et al. Intermittent versus continuous androgen deprivation in prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;368:1314-1325.
43. Langenhuijsen JF, Badhauser D, Schaaf B, Kiemeny LA, Witjes JA, Mulders PF. Continuous vs. intermittent androgen deprivation therapy for metastatic prostate cancer. *Urol Oncol* 2013;31:549-556.
44. Mottet N, Van Damme J, Loulidi S, Russel C, Leitenberger A, Wolff JM; TAP22 Investigators Group. Intermittent hormonal therapy in the treatment of metastatic prostate cancer: a randomized trial. *BJU Int* 2012;110:1262-1269.
45. 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;187:2074-2081.
46. 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;31:2029-2036.
47. Gravis G, Fizazi K, Joly F, 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;14:149-158.
48. Glass TR, Tangen CM, Crawford ED, Thompson I. Metastatic carcinoma of the prostate: identifying prognostic groups using recursive partitioning. *J Urol* 2003;169:164-169.
49. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-746.
50. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387:1163-1177.
51. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016;17:243-256.
52. 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;56:1021-1024.
53. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with ketoconazole in androgen-independent prostate cancer patients: a phase III trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004;22:1025-1033.
54. Shamash J, Davies A, Ansell W, et al. A phase II study investigating the re-induction of endocrine sensitivity following chemotherapy in androgen-independent prostate cancer. *Br J Cancer* 2008;98:22-24.
55. Lee JL, Eun Kim J, Ahn JH, et al. Role of androgen deprivation treatment in patients with castration-resistant prostate cancer, receiving docetaxel-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 2011;34:140-144.
56. Knudsen KE, Scher HI. Starving the addiction: new opportunities for durable suppression of AR signaling in prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2009;15:4792-4798.
57. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, et al. Maintenance of intratumoral androgens in metastatic pros-



- tate cancer: a mechanism for castration-resistant tumor growth. *Cancer Res* 2008;68:4447-4454.
58. Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-422.
59. Wang HT, Yao YH, Li BG, Tang Y, Chang JW, Zhang J. Neuroendocrine Prostate Cancer (NEPC) progressing from conventional prostatic adenocarcinoma: factors associated with time to development of NEPC and survival from NEPC diagnosis-a systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol* 2014;32:3383-3390.
60. Brawn PN, Speights VO. The dedifferentiation of metastatic prostate carcinoma. *Br J Cancer* 1989;59:85-88.
61. Ismail AH, Landry F, Aprikian AG, Chevalier S. Androgen ablation promotes neuroendocrine cell differentiation in dog and human prostate. *Prostate* 2002;51:117-125.
62. Hirano D, Okada Y, Minei S, Takimoto Y, Nemoto N. Neuroendocrine differentiation in hormone refractory prostate cancer following androgen deprivation therapy. *Eur Urol* 2004;45:586-592; discussion 592.
63. Smith TJ, Temin S, Alesi ER, et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: the integration of palliative care into standard oncology care. *J Clin Oncol* 2012;30:880-887.
64. Houterman S, Janssen-Heijnen ML, Hendriks AJ, van den Berg HA, Coebergh JW. Impact of comorbidity on treatment and prognosis of prostate cancer patients: a population-based study. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;58:60-67.
65. Basch E, Autio K, Ryan CJ, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1193-1199.
66. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, et al. Final overall survival analysis of COU-AA-301, a randomized phase 3 study of abiraterone acetate (AA) in metastatic castration-resistant prostate cancer (MCRPC) patients without prior chemotherapy. *Ann Oncol* 2014;25:iv255.
67. Berthold DR, Pond GR, Soban F, de Wit R, Eisenberger M, Tannock IF. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-245.
68. Kellokumpu-Lehtinen PL, Harmenberg U, Joensuu T, et al. 2-Weekly versus 3-weekly docetaxel to treat castration-resistant advanced prostate cancer: a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:117-124.
69. Caffo O, Sava T, Comploj E, et al. Docetaxel, with or without estramustine phosphate, as first-line chemotherapy for hormone-refractory prostate cancer: results of a multicentre, randomized phase II trial. *BJU Int* 2008;102:1080-1085.
70. Eymard JC, Priou F, Zannetti A, et al. Randomized phase II study of docetaxel plus estramustine and single-agent docetaxel in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1064-1070.
71. Hahn NM, Marsh S, Fisher W, et al. Hoosier Oncology Group randomized phase II study of docetaxel, vinorelbine, and estramustine in combination in hormone-refractory prostate cancer with pharmacogenetic survival analysis. *Clin Cancer Res* 2006;12(20 Pt 1):6094-6099.
72. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:5261-5268.
73. Qi WX, Shen Z, Yao Y. Docetaxel-based therapy with or without estramustine as first-line chemotherapy for castration-resistant prostate cancer: a meta-analysis of four randomized controlled trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2011;137:1785-1790.
74. Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012;13:983-992.
75. Harland S, Staffurth J, Molina A, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer* 2013;49:3648-3657.
76. Fizazi K, Scher HI, Miller K, et al. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1147-1156.
77. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, 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;14:1756-1764.
78. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, 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;17:2506-2513.
79. Horwich A, Parker C, de Reijke T, Kataja V; ESMO Guidelines Working Group. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 6:vi106-vi114.
80. Saad F, Gleason DM, Murray R, 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;96:879-882.
81. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo-

- bo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458-1468.
82. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, Petrone S, Kowalski MO. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4277-4284.
83. Elomaa I, Kylmälä T, Tammela T, et al. Effect of oral clodronate on bone pain. A controlled study in patients with metastatic prostatic cancer. *Int Urol Nephrol* 1992;24:159-166.
84. Kylmälä T, Taube T, Tammela TL, Risteli L, Risteli J, Elomaa I. Concomitant i.v. and oral clodronate in the relief of bone pain--a double-blind placebo-controlled study in patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 1997;76:939-942.
85. Strang P, Nilsson S, Brändstedt S, et al. The analgesic efficacy of clodronate compared with placebo in patients with painful bone metastases from prostatic cancer. *Anticancer Res* 1997;17:4717-4721.
86. Ernst DS, Tannock IF, Winkquist EW, et al. Randomized, double-blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J Clin Oncol* 2003;21:3335-3342.
87. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011;377:813-822.
88. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-247.
89. Schwartz LH, Seymour L, Litière S, et al. RECIST 1.1 - standardisation and disease-specific adaptations: perspectives from the RECIST working group. *Eur J Cancer* 2016;62:138-145.
90. 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.
91. 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;17:993-996.
92. Ryan CJ, Shah S, Efstathiou E, et al. Phase II study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve metastatic castration-resistant prostate cancer displaying bone flare discordant with serologic response. *Clin Cancer Res* 2011;17:4854-4861.
93. Smith PH, Bono A, Calais da Silva F, 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.