

비전이성 전립선암 치료법으로서의 CyberKnife™

CyberKnife™ for the Treatment of Non-Metastatic Prostate Cancer

Seung Joon Lee, Kanghyon Song, Jong Wook Park, Myung Cheol Gil, Moon Ki Jo

From the Department of Urology, Korea Cancer Center Hospital, Seoul, Korea

Purpose: The radiobiology of prostate cancer favors a hypofractionated dose regimen. We report here our experience with the CyberKnife™, demonstrating its efficacy, safety, and feasibility as a treatment modality for non-metastatic prostate cancer.

Materials and Methods: Between October 2002 and April 2006, 20 patients with biopsy-proven prostate cancer were treated with the CyberKnife™. The distribution of clinical risks, as assessed by using D'Amico's definition for risk grouping, was as follows: low (4), intermediate (5), and high (11). Three patients received 32 Gy, 7 patients received 34 Gy, and 10 patients received 36 Gy. All patients received the radiation doses in 4 fractions. The rectal and bladder toxicities were graded by using the criteria set forth by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG).

Results: The mean patient age was 71.4 years (range, 52-79 years), and the mean follow-up period was 35.5 months (range, 8-74 months). There were 2 acute and 1 late grade 2 gastrointestinal toxicities, and 1 acute and 2 late grade 2 urinary toxicities. The 5-year overall survival rate was 100%, respectively. The 5-year biochemical failure-free rate of the low-risk, intermediate-risk, and high-risk patients was 100%, 100%, and 90.9%, respectively.

Conclusions: CyberKnife™ is a safe, well-tolerated, and rather effective treatment for non-metastatic prostate cancer. We obtained a 100% 5-year biochemical failure-free rate in low-risk and intermediate-risk patients. CyberKnife™ is a viable option for the treatment of non-metastatic prostate cancer. (*Korean J Urol* 2009;50:744-750)

Key Words: Prostatic neoplasms, Radiation, Radiosurgery

Korean Journal of Urology
Vol. 50 No. 8: 744-750, August 2009

DOI: 10.4111/kju.2009.50.8.744

원자력병원 비뇨기과

이승준 · 송강현 · 박종욱
길명철 · 조문기

Received : June 23, 2009
Accepted : July 27, 2009

Correspondence to: Moon Ki Jo
Department of Urology, Korea
Cancer Center Hospital, 215-4,
Gongneung-dong, Nowon-gu,
Seoul 139-706, Korea
TEL: 02-970-1299
FAX: 02-978-2005
E-mail: andrea@kcch.re.kr

© The Korean Urological Association, 2009

서론

전립선암은 서양에서 남성의 가장 흔한 악성종양으로 국내에서도 평균 수명 증가, 서구화된 식생활로 발생률 및 그로 인한 사망률이 증가하고 있다. 특히 전립선특이항원(prostate-specific antigen; PSA)의 도입 이후 전립선암의 조기진단이 증가함에 따라 전립선암 발생률도 급증하는 추세를 보이면서 국소 전립선암의 비율도 반수 이상으로 증가함이 보고되었다.¹ 국소 전립선암의 근치적 치료방법으로는 근치적 전립선절제술과 방사선치료가 있으며, 방사선치료의 방법에는 외부 방사선치료(external beam radiothera-

py), 근접치료(interstitial brachytherapy) 등이 있다.

방사선생물학에 의하면 전립선암은 증식속도가 느리며, 이러한 전립선암의 특징으로 인해 기존의 외부 방사선치료에서 정상조직의 부작용을 줄이기 위해 사용하는 과분할법(hyperfractionation)을 사용하는 경우 전립선암을 치료하기 위해 공급되는 선량이 너무 적어진다는 단점이 발생한다.² 특히 최근 외부 방사선치료의 많은 연구에서 전립선암의 국소조절과 장기생존율을 증가시키기 위해 이전에 투여되는 양보다 더 많은 양의 방사선량이 투여되어야 한다고 강조하고 있다.^{3,5} 이러한 이유로 최근 일부 연구자들은 몇 회에 고선량을 나누어 조사하는 저분할법(hypo-fractionation)을 시도하여 치료에 충분한 양을 단기간에 공급함으로써

우수한 치료효과와 함께 낮은 급성독성 발생률이 나타났다고 보고한 바 있다.⁶

하지만, 기존의 외부 방사선 조사법은 주변장기독성을 최소화하면서 충분한 고선량을 전립선에 투여하기에는 기술적인 한계점을 보였기에 근래에는 3차원입체조형치료 (3-dimensional conformal radiotherapy; 3D-CRT)나 세기변조 방사선치료 (intensity modulated radiation therapy; IMRT)와 같이 종양의 모양에 따라 입체적으로 정교하게 방사선 선량 분포를 맞추어 보다 안전하게 고선량을 전립선에 투여하는 방법이 시도되고 있다. 특히 최근에는 정위적으로 정의된 표적에 많은 양의 방사선을 높은 정확도로 집중 조사하여 실제 수술로써 병소를 절제하는 것과 같은 효과를 얻을 수 있다는 방사선수술이 도입되어 시행되고 있다.

CyberKnife™는 방사선수술 장치의 하나로 최근 로봇 기술의 발전과 소형화된 선형가속기 장치를 이용하여 실시간 영상추적기술이 가능한 정위방사선치료 (stereotactic radio-surgery) 장비로 스탠포드 대학의 뇌신경외과 의사 Adler 등⁷에 의해 Accuray 제작사 (Accuray Inc., Sunnyvale, USA)에서 개발된 장비이다. 두개강 내에서만 사용가능하였던 기존의 감마나이프와 달리 미국식품의약국 (FDA)에 의해 두개강 내외를 포함한 모든 해부학적 위치의 치료에 적용가능하다는 것을 인정받은 CyberKnife™는 컴퓨터에 의해 구동되는 고정밀 로봇팔 (computer controlled robotic arm)에 6 MV의 초경량 선형가속기를 장착하고 있으며 영상추적장비, 치료 계획장치 등으로 구성된 통합시스템으로 효과적인 정위적 방사선수술이 가능하게 개발되었다. 종래의 정위방사선치료 시스템에서는 정위의 수단으로 침습적인 고정용 틀 (frame)이 필요하지만 사이버나이프는 영상추적장치에 의해 간단한 고정으로 정위방사선치료가 가능하게 되었다. 게다가 다수의 non-isocentric, non-coplanar arcs를 형성함으로써 전립선 주위 정상 조직의 조사량을 줄이면서 병변 부위의 조사량을 증가시킬 수 있도록 하여 치료효과를 증대시키고 부작용을 최소화할 수 있는 장점을 지니고 있다. 따라서 CyberKnife™는 저분할법을 이용한 방법이면서 정위적 방사선수술이 가능하기에 고선량이 필요한 전립선암의 치료에 적합한 안전성을 지니고 높은 효과를 보일 것으로 예상된다.

이와 같은 장점에도 불구하고 현재까지 이 장치를 전립선암 치료에 사용한 경우는 제한적으로 보고되고 있으며, 따라서 안전성 및 유효성에 대한 연구결과가 필요하다.

저자들은 2002년부터 일부 비전이성 전립선암 환자들에 대해 CyberKnife™ 치료를 시행하였으며, 그 결과 기존의 four field box technique에 비해 높은 안전성을 보인다는 것을 확인하여 2006년도에 보고한 바 있으며,⁸ 이후 현재까지

의 추적관찰 결과를 보고하고자 하였다.

대상 및 방법

2002년 10월부터 2006년 4월까지 본원에서 비전이성 전립선암으로 진단받고 CyberKnife™ 치료를 받은 환자로, 2006년에 초기 결과를 보고하였던 20명의 환자를 대상으로 하였다. 경직장초음파를 이용한 전립선생검을 통해 선암으로 확진된 환자를 대상으로 하였으며, 모든 환자에서 흉부 X선 촬영, 골주사, 직장수지검사, 골반전산화단층촬영 또는 자기공명영상을 시행하였다. 조직검사에서 분화도는 Gleason grading system을 이용하였고, 임상병기는 2002년 American Joint Committee on Cancer (AJCC)의 종양 병기 분류방식에 따라 검사결과를 종합하여 결정하였다.

치료 전 PSA 수치, Gleason 점수, 임상병기를 고려하여 D'Amico 등⁹이 보고한 방식에 따라 위험도를 구분하였으며, 호르몬치료는 고위험군에서 CyberKnife™ 치료 전, 치료 중, 치료 후에 걸쳐 다양하게 시행되었다.

대상 환자들은 치료 4-5일 전 전산화단층촬영 유도 하에 전립선에 4개의 금침 (gold fiducial marker)을 삽입하였으며, 치료 계획을 위해 골반전산화단층촬영을 시행하였고 전립선 침부의 구분을 위하여 요도조영술도 함께 시행하였다.

치료 계획은 도치방사선계획법 (inverse treatment planning)을 사용하여 비뇨기과 의사, 방사선종양학과 의사, 방사선 기사가 함께 협의하여 수립하였다. 방사선 조사량은 총 32-36 Gy를 4회 분할하여 1회당 8-9 Gy를 조사하였다 (Fig. 1).

치료는 4일간 외래를 방문하여 시행하였으며, 모든 환자는 treatment couch에서 골반을 고정시킨 상태로 시행하였다. CyberKnife™는 치료 중간에 서로 직각으로 위치한 두 개의 X-ray camera를 통해 실시간 영상을 얻을 수 있기 때문에 실시간으로 얻어진 영상은 치료 전의 영상과 비교하여 전립선의 위치와 움직임을 파악하여 6개의 축에 의해 자유롭게 움직일 수 있는 컴퓨터에 의해 구동되는 로봇팔이 자동으로 조사할 부위를 교정하여 6 MV 선형가속기로 조사하였다. 실시간으로 방사선 조사를 조정하기 때문에 정밀도는 0.5 mm 미만의 오차를 보였으며, tracking error는 1 mm 미만으로 측정되었다. 치료 중 환자의 상태는 closed circuit TV를 통해 관찰하였으며, 치료 시간은 1회당 약 40분-1시간 정도 소요되었다.

술 후 PSA 추적은 매 3-6개월 간격으로 시행하였고, 생화학적 재발은 Abramowitz 등¹⁰이 발표한 Phoenix 정의에 따라 시술 후 추적관찰 중 PSA값이 최저치보다 2 ng/ml 이상 증가할 경우로 정의하였다.

독성의 평가는 치료 시작 전과 치료 종료 90일 내에 발생

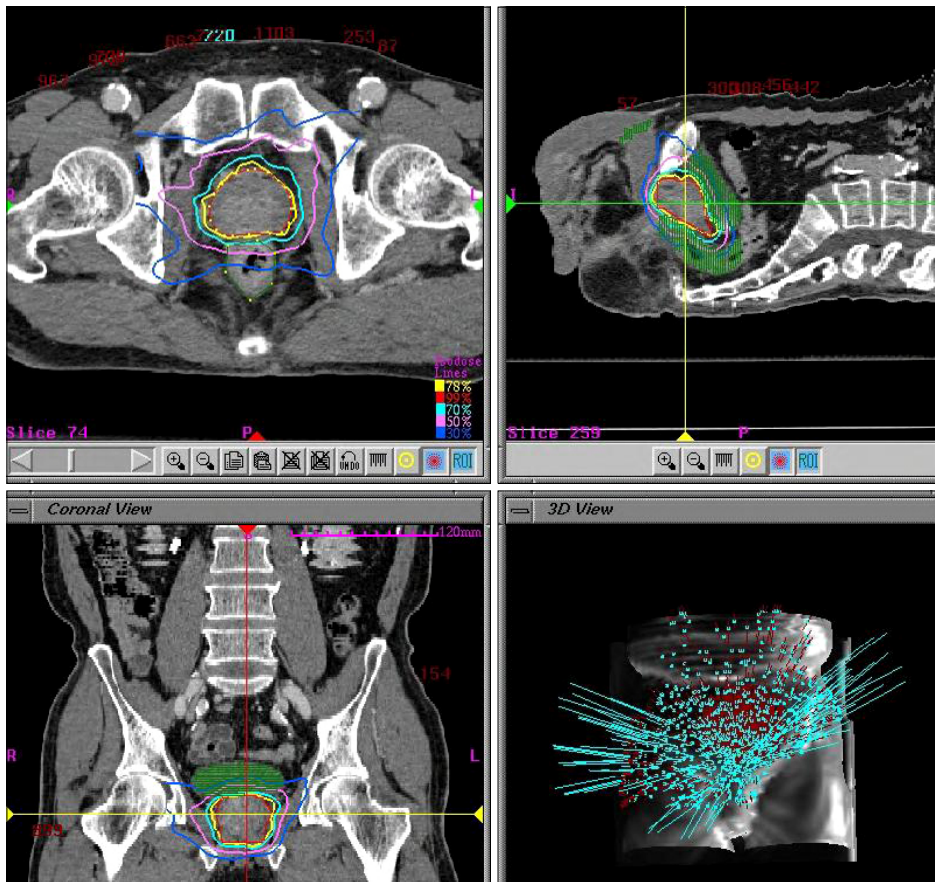


Fig. 1. CyberKnife™ treatment planning for prostate and critical organs in the Accuray multiplan system.

한 경우를 급성독성, 치료 종료 90일 이후부터 추적관찰 중에 발생한 경우를 후기독성으로 정의하여 측정하였으며 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) scoring criteria를 이용하여 환자가 호소하는 증상을 바탕으로 의사가 기록하였다.¹¹ 등급은 0에서 5로 나누었으며 0은 치료 전후에 변화가 없는 경우이고 5는 치료가 직접적인 원인이 된 사망으로 정의하였다.

대상 환자들의 나이, 술 전 PSA, Gleason 점수, 임상병기, 술 후 PSA의 변화 추이, 생화학적 재발 여부, 독성의 유무, 독성의 등급 등을 비교하여 분석하였다. SPSS for Windows 15.0을 이용하여 분석하였으며, Kaplan-Meier 법을 이용하였다.

결 과

대상자의 평균 연령은 71.4세 (52-79)였고, 평균 추적관찰 기간은 35.5개월 (8-74)이었다. 임상병기는 T1, T2, T3 병기가 각각 7명 (35%), 10명 (50%), 3명 (15%)이었다. 진단 당시 대상 환자 20명의 PSA의 중앙값은 14.9 ng/ml (1.7-115.0)였으며, 호르몬치료를 받지 않은 군의 PSA의 평균은 7.5

ng/ml였고, 호르몬치료를 받은 환자군의 PSA의 평균은 42.9 ng/ml였다. Gleason 점수는 6 이하가 10명 (50%), 7이 4명 (20%), 8 이상이 6명 (30%)이었다. 대상 환자를 D'Amico 위험도에 따라 세 군으로 구분하였을 때 저위험군이 4명 (20%), 중간위험군이 5명 (25%), 그리고 고위험군이 11명 (55%)이었다 (Table 1).

방사선 조사량은 36 Gy가 총 10명, 34 Gy가 총 7명, 32 Gy가 총 3명이었으며, CyberKnife™ 초기 시행 시 36 Gy로 조사하던 중, Grade 2의 독성이 발생하여 34, 32 Gy로 낮추어 조사하였다. 호르몬치료는 고위험군 11명에서 평균 12.1개월 (1-38)동안 받았으며, 시술 전에만 받은 경우가 5명, 시술 후에만 받은 경우가 2명이었으며, 시술 전과 시술 후에 함께 받은 경우가 4명이었다.

최저 PSA 농도 (nadir PSA)의 평균은 0.2 ng/ml (0-1.13)였으며, 최저 PSA 농도에 도달하는 기간은 평균 13개월 (1-39)이었다 (Fig. 2). 총 18명의 환자에서 최저 PSA 농도가 0.5 ng/ml 미만이었으며, 0.5-1 ng/ml와, >1 ng/ml가 각 1명씩이었다 (Table 2).

5년 전체 생존율 (overall survival)은 100%였으며, Phoenix 정의에 따른 생화학적 재발은 1명의 환자 (case number 13)에

Table 1. Clinical characteristics of the 20 consecutive prostate cancer patients treated with the CyberKnife™

Case number	Age (years)	Pre-treatment PSA	Gleason score	Clinical stage	Prognostic groups ^a
Non-hormonal treatment group					
1	70	7.5	3+3	2a	Low
2	79	5.4	3+3	1c	Low
3	68	7.7	2+2	1c	Low
4	78	1.7	3+3	2a	Low
5	73	14.9	2+2	2a	Intermediate
6	74	11.9	2+2	2a	Intermediate
7	65	11.0	3+3	1c	Intermediate
8	77	19.6	4+3	1c	Intermediate
9	75	10.5	4+3	1c	Intermediate
Hormonal treatment group					
10	76	4.0	4+4	2a	High
11	76	29.9	1+1	2a	High
12	77	19.6	4+5	3a	High
13	70	115.0	4+4	3a	High
14	66	40.9	2+2	2c	High
15	75	78.6	4+3	1c	High
16	69	38.0	3+3	2b	High
17	75	20.6	4+4	3b	High
18	65	7.5	4+3	2c	High
19	67	62.7	4+4	2c	High
20	52	32.5	4+4	1c	High

PSA: prostate-specific antigen, ^a: low-risk: PSA level ≤ 10 ng/ml and Gleason score ≤ 6 , stage T1c, T2a, intermediate-risk: PSA level > 10 and ≤ 20 ng/ml or Gleason score 7 or stage T2b, high-risk: PSA level > 20 ng/ml or Gleason score ≥ 8 or stage $\geq T2c$

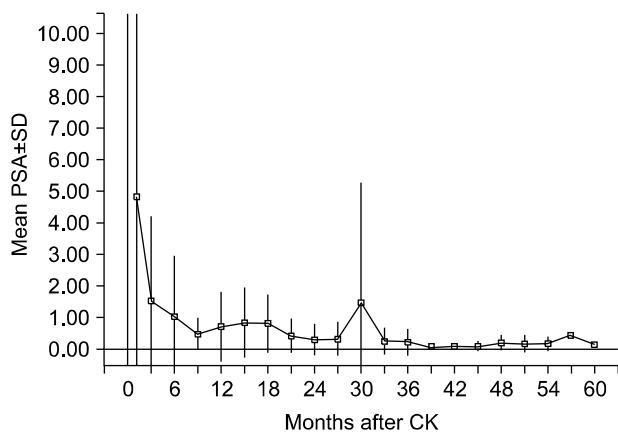


Fig. 2. Prostate-specific antigen (PSA) response plotted as mean PSA as a function of time after CyberKnife™ treatment. The error bar indicates ± 1 SD from the mean. SD: standard deviation, CK: CyberKnife™.

서 발생하였다. 생화학적 재발이 발생한 환자는 진단 당시 PSA가 115 ng/ml였으며, Gleason 점수는 8 (4+4)이었고, 진단 당시 임상병기는 T3a였다. 수술 전 1개월, 수술 후 13개월의 총 14개월 동안의 호르몬 치료를 받았으며, CyberKnife™ 조사량은 총 34 Gy를 받았다. 최저 PSA 농도는 0.01 ng/ml였

Table 2. Number of patients achieving a given PSA nadir threshold as a function of time after CyberKnife™ treatment

PSA nadir	No. of patients achieving PSA nadir by follow-up time		
	At 1 year (10 patients)	At 2 year (5 patients)	At 3 year (5 patients)
0-0.2 ng/ml	7	2	3
0.2-0.5 ng/ml	3	2	1
0.5-1.0 ng/ml	0	1	0
> 1.0 ng/ml	0	0	1

PSA: prostate-specific antigen

으며, 최저 PSA 농도에 도달하는 기간은 13개월이었다. 독성은 발생하지 않았으며, 수술 후 25개월째에 PSA가 3.9 ng/ml로 오르면서 생화학적 재발이 진단되었다.

CyberKnife™ 후 전체 환자의 1년, 3년, 5년 생화학적 무병 생존율 (biochemical failure free survival rate)은 각각 100%, 95%, 95%였으며, 위험도에 따라 구분한 경우, 5년 생화학적 무병 생존율은 저위험군과 중간위험군이 100%, 고위험군이 90.9%였다 (Fig. 3).

모든 환자에서 치료 중 고통이나 부작용으로 중도 포기

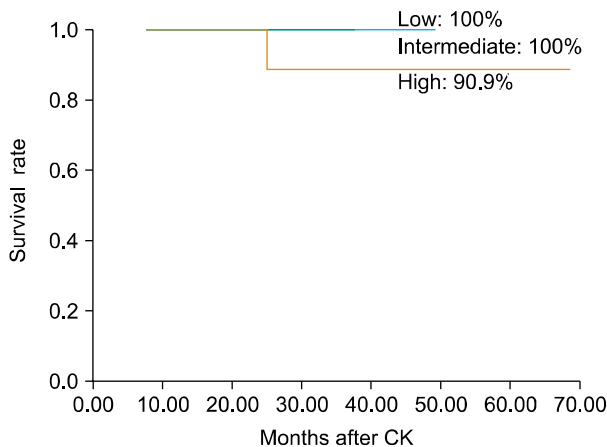


Fig. 3. Kaplan-Meier actuarial probability of the biochemical failure-free survival rate according to risk group. CK: CyberKnife™.

한 경우는 없었으며, 독성이 발생한 전체 환자 수는 14명 (70%)이었다. 방사선 조사량에 따라 분류를 해보면, 36 Gy를 조사받은 경우 10명 가운데 7명에서, 34 Gy를 조사받은 경우 7명 가운데 5명에서, 32 Gy를 조사받은 경우 3명 가운데 2명에서 독성이 발생하였으며, 방사선 조사량에 따른 독성 발생의 차이는 없었다. 독성의 발생 부위에 따라 분류를 해보면, 위장관계 독성이 발생한 환자는 총 7명 (35%)이었으며, 급성 위장관계 독성은 혈변과 후중감이 주를 이루었고, Grade 1이 5명 (25%), Grade 2가 2명 (10%)이었다. 후기 위장관계 독성은 역시 혈변과 후중감이 주를 이루었으며, Grade 1이 2명 (10%), Grade 2가 1명 (5%)이었다. Grade 3 이상의 위장관계 독성은 발생하지 않았다. 비뇨기계 독성은 총 9명 (45%)이었으며, 급성 비뇨기계 독성은 빈뇨와 배뇨통이 주를 이루었으며, Grade 1이 3명 (15%), Grade 2가 1명 (5%)이었다. 후기 비뇨기계 독성은 빈뇨, 배뇨통, 요실금, 야간뇨, 불완전배뇨감이었으며, Grade 1이 5명 (25%), Grade 2가 2명 (10%)이었다. Grade 3 이상의 비뇨기계 독성은 발생하지 않았다 (Table 3). 모든 독성들은 자연적으로 소실되거나 보존적 치료 후에 잘 조절되었다.

고 찰

비전이성 전립선암 치료의 목적은 최소한의 부작용으로 환자의 생존율과 삶의 질을 증가시키는데 있다. 임상적으로 종양의 완치를 위한 치료는 근적절 절제술 또는 방사선 치료가 적용되는데, 대체적으로 완치율은 비슷한 것으로 알려져 있으나 두 방법 간의 정확한 치료효과에 대한 비교는 제한적이며 일부 보고에서 나타나는 치료성적의 차이는

Table 3. Acute and late lower gastrointestinal and urinary toxicity on the RTOG scale after CyberKnife™ treatment

		RTOG grade					
		0	1	2	3	4	5
Lower gastrointestinal toxicity % (no. of patients)	Acute	65% (13)	25% (5)	10% (2)	-	-	-
	Late	85% (17)	10% (2)	5% (1)	-	-	-
Urinary toxicity % (no. of patients)	Acute	80% (16)	15% (3)	5% (1)	-	-	-
	Late	65% (13)	25% (5)	10% (2)	-	-	-

RTOG: radiation therapy oncology group

대상 환자의 selection bias에 기인한 것으로 이해되고 있다.¹²⁻¹⁶ 수술과 방사선치료를 병용하는 경우 각각의 단독치료에 비해 부작용이 증가하므로 가능하면 한 가지 치료만을 시행하는 것이 바람직하다. 따라서 처음부터 최소한의 치료 합병증으로 완치를 시킬 수 있는 치료방법을 선택하는 것이 매우 중요하다고 할 수 있다.

방사선치료는 조직 내 삽입 근접치료, 외부 방사선치료, 또는 두 가지를 병용해서 시행될 수 있다.^{15,16} 최근 수술과 같은 효과를 얻을 수 있는 방사선수술이 도입되어 보다 많은 선량을 정확하게 종양에 집중 조사할 수 있게 되었다.¹⁷ 감마나이프 치료법은 표적용적에 방사선을 집중 조사함으로써 주위 조직의 방사선량을 최소화하는 치료법이나, 적용부위가 뇌 부위에 국한되어 체부의 방사선수술은 불가능하였다. 반면 고정밀 로봇, 초경량 선형가속기, 영상추적장비, 치료계획장치 등의 통합시스템으로 이루어진 CyberKnife™ 치료기의 개발은 방사선수술 영역을 뇌 부위의 종양 뿐 아니라 전신으로 확대하여 적용할 수 있게 되었다.

방사선을 이용한 전립선 치료는 방광, 직장과 같은 인접장기의 위치관계를 고려할 때 안전성이 중요한 문제가 된다. CyberKnife™는 고선량으로 치료를 행하기 때문에 일반적인 방사선치료보다 더 높은 정확성 유지가 필요하다. 실제 CyberKnife™ 방사선 조사의 정확성에 대한 연구에서 오차범위는 1 mm 이내로 보고 되고 있다.¹⁸ 또한, 영상추적장치를 이용하여 급침의 위치를 파악하고, 과거의 위치와 비교하여 실시간으로 표적 장기의 위치와 움직임을 파악하여 조사 부위를 교정함으로써 더욱 정확도를 높일 수 있다. 최근 연구에서 CyberKnife™가 IMRT보다 방광과 직장을 보존하는 면에서 동등하거나 우수할 수 있다는 자료를 제시하여 전립선암의 치료에서 이론적으로 충분히 안전할 수 있다고 하였다.¹⁹

또한, 과분할 법을 사용한 기존의 방사선치료가 35-40일 정도 소요되는 것에 비해 CyberKnife™는 4-5일 정도의 짧은 기간에 치료를 진행하므로 환자의 편의를 향상시킬 뿐만 아니라 제반 비용을 줄일 수 있다는 부수적인 장점도 있다.

전립선암에 대한 외부 방사선치료 시 생화학적 재발의 정의로서 많이 사용되었던 American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) 정의는 환자를 조기에 실패로 정의하여 일찍 환자를 이탈시키게 되고, 정의 당시의 임상 결과를 바탕으로 정의가 되지 못하며, 방사선치료 후에 오는 PSA 튜프 현상 (PSA bounce phenomenon)을 반영하지 못하여 정확한 재발시점의 정의가 힘든 한계점이 있다. 이러한 ASTRO 정의를 보완하기 위해 ASTRO 정의와 비교하는 여러 연구가 있었으며, ASTRO 정의를 수정한 Phoenix 정의는 원발성 전이 발생률, 중앙특이 생존율이나 전체 생존율에서 우수한 결과를 보고하고 있다.¹⁰ 또한 호르몬 치료 여부에 관계없이 사용가능하여, 본 연구에서는 최근에 보다 널리 사용되고 있는 Phoenix 정의를 사용하였다.²⁰

그동안 전립선암에서의 외부 방사선 조사량은 64-86 Gy 까지 보고되고 있으며, 방사선 조사량이 증가함에 따라 낮은 재발률을 보인다고 보고하고 있다.³⁻⁵ 그러나, CyberKnife™의 조사량에 대한 연구는 극히 제한적이며, 본 연구에서는 총 32-36 Gy를 4회 분할하여 8-9 Gy씩 조사하는 방법을 사용하였다. 생물학적 등가 선량 (biologic equivalent dose; BED) 계산법을 이용하여 본 연구의 조사량을 기존의 외부 방사선 조사량과 비교하면 32-36 Gy의 CyberKnife™의 조사량은 202.6-228.0 Gy의 BED에 해당하며, 이는 기존의 2 Gy씩 조사하는 외부 방사선 조사량으로는 86.9-97.7 Gy에 해당된다. 본 연구에서는 5년 생화학적 무병 생존율이 95%를 보였으며 기존의 연구에서 보고된 81-96%의 4년 생화학적 무병 생존율과 비슷하거나 보다 우수하였고, 이러한 방사선 조사량의 증가가 생화학적 재발에 영향을 미쳤을 것이라 생각한다.^{13,15,16,21-23}

전립선암에서의 외부 방사선치료 시 독성은 4년 추적관찰시 RTOG grade 3 이상의 위장관계 및 비뇨기계 독성이 0-15%까지 보고되고 있다.^{13,15,16,21-23} 본 연구에서는 CyberKnife™가 외부 방사선치료의 효과만큼 우수하며, 합병증 역시 적은 치료임을 증명해주고 있다. 그렇지만 대상 환자 수가 적으며, RTOG Grade 2의 독성이 보고가 있었던 만큼 CyberKnife™의 적절한 조사량에 대해서는 향후 보다 많은 연구가 필요할 것이다.

본 연구에서는 대상군을 비전이성 전립선암으로 정의함에 따라 고위험군 가운데 T3 임상병기인 환자들 3명 포함되게 되었으며, 이들 중 1명에서 생화학적 재발이 관찰되

었다. 그간의 CyberKnife™ 연구들은 T3 임상병기인 환자들을 포함하지 않았으며, 비전이성 전립선암 환자 가운데 고위험군 환자들은 치료 방법에 관계없이 높은 재발률과 낮은 생존율을 보고하고 있다.²⁴ 따라서, CyberKnife™의 대상군에 대해서는 다수의 환자를 대상으로 한 장기적인 추적관찰이 필요하며, 고위험군이며, 특히 T3 임상병기인 경우, PSA가 100 ng/ml 이상이 될 정도로 높은 경우에는 보다 신중하게 CyberKnife™ 여부를 고려해야 할 것이다. 또한 방사선치료 후 최저 PSA 농도에 도달하는 기간이 1년 이내인 경우로 짧을수록 생화학적 재발이 적다는 보고가 있어,²⁵ 추적관찰 도중 최저 PSA 농도에 도달하는 기간이 긴 환자에서는 주의 깊게 PSA 추적관찰을 해야 할 것이다.

본 연구는 후향적 연구의 한계점으로 대상 환자에서 계획적으로 호르몬치료가 시행되지 못하였으며, 호르몬치료가 시행된 환자에서 치료방식이 다양하다는 점이다. 그리고 기존의 방사선치료 및 전립선절제술을 시행한 환자군과의 비교가 시행되지 못한 점과 처음 치료 시행 당시 환자 대상군을 고위험군까지 포함한 점 등이 제한점이다. 또한, 대상 환자의 수가 적어 재발에 영향을 미치는 인자에 대한 연구가 포함되지 못하였다. 그렇지만 비전이성 전립선암에서의 CyberKnife™ 치료에 대한 국내 보고가 제한적인 만큼 향후 보다 많은 환자군을 대상으로 한 전향적 연구의 방향 및 계획에 좋은 지침이 될 수 있을 것이다.

결론

비전이성 전립선암에서 CyberKnife™는 충분히 적용이 가능하였으며, 장기적 추적관찰 결과 높은 치료효과와 낮은 독성발생률을 보인 효과적인 치료방법이었다. 특히 본 연구에서는 저위험군과 중간위험군에서 100%의 5년 생화학적 무병 생존율을 보였다. CyberKnife™는 근치적 전립선절제술을 받지 못하는 비전이성 전립선암 환자에서 대안적인 1차 치료 방법이 될 수 있을 것이며, 이를 위해서는 향후 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 장기적인 추적관찰이 필요할 것이다.

REFERENCES

1. 2001 Annual Report of the Korea Central Cancer Registry (based on registered data from 134 hospitals). Korea central cancer registry, ministry of health and welfare republic of Korea, 2003
2. Grills IS, Martinez AA, Hollander M, Huang R, Goldman K, Chen PY, et al. High dose rate brachytherapy as prostate cancer monotherapy reduces toxicity compared to low dose ra-

- te palladium seeds. *J Urol* 2004;171:1098-104
3. Horwitz EM, Hanlon AL, Pinover WH, Anderson PR, Hanks GE. Defining the optimal radiation dose with three-dimensional conformal radiation therapy for patients with nonmetastatic prostate carcinoma by using recursive partitioning techniques. *Cancer* 2001;92:1281-7
4. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, et al. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904-11
5. Zelefsky MJ, Leibel SA, Gaudin PB, Kutcher GJ, Fleshner NE, Venkatramen ES, et al. Dose escalation with three-dimensional conformal radiation therapy affects the outcome in prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41:491-500
6. King CR, Lehmann J, Adler JR, Hai J. CyberKnife radiotherapy for localized prostate cancer: rationale and technical feasibility. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2:25-30
7. Adler JR Jr, Chang SD, Murphy MJ, Doty J, Geis P, Hancock SL. The Cyberknife: a frameless robotic system for radiosurgery. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997;69:124-8
8. Kim GH, Park K, Jo MK, Lee CW, Yang KM, Cho CG. CyberKnife for the treatment of nonmetastatic prostate cancer: preliminary results. *Korean J Urol* 2006;47:1172-7
9. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen MH. Cancer-specific mortality after surgery or radiation for patients with clinically localized prostate cancer managed during the prostate-specific antigen era. *J Clin Oncol* 2003;21:2163-72
10. Abramowitz MC, Li T, Buyyounouski MK, Ross E, Uzzo RG, Pollack A, et al. The Phoenix definition of biochemical failure predicts for overall survival in patients with prostate cancer. *Cancer* 2008;112:55-60
11. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1341-6
12. Roehl KA, Han M, Ramos CG, Antenor JA, Catalona WJ. Cancer progression and survival rates following anatomical radical retropubic prostatectomy in 3,478 consecutive patients: long-term results. *J Urol* 2004;172:910-4
13. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippy AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:1415-9
14. Han M, Partin AW, Zahurak M, Piantadosi S, Epstein JI, Walsh PC. Biochemical (prostate specific antigen) recurrence probability following radical prostatectomy for clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2003;169:517-23
15. Sylvester JE, Grimm PD, Blasko JC, Millar J, Orio PF 3rd, Skoglund S, et al. 15-year biochemical relapse free survival in clinical Stage T1-T3 prostate cancer following combined external beam radiotherapy and brachytherapy; Seattle experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:57-64
16. Oh MM, Bahk YW, Tropper SE. Preliminary report of clinical experience of iodine-125 seed implant for early prostatic cancer: the first case in Korea. *Korean J Urol* 2001;42:1235-40
17. Webb S. Optimizing the planning of intensity-modulated radiotherapy. *Phys Med Biol* 1994;39:2229-46
18. Jang J, Lee DH, Kang YN, Shin DO, Kim MC, Yoon SC, et al. The development of quality assurance program for CyberKnife. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 2006;24:185-91
19. King CR, Lehmann J, Adler JR, Hai J. CyberKnife radiotherapy for localized prostate cancer: rationale and technical feasibility. *Technol Cancer Res Treat* 2003;2:25-30
20. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, Schellhammer P, Shipley WU, Sokol GH, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:965-74
21. Lee WR, Bae K, Lawton C, Gillin M, Morton G, Firat S, et al. Late toxicity and biochemical recurrence after external-beam radiotherapy combined with permanent-source prostate brachytherapy: analysis of Radiation Therapy Oncology Group study 0019. *Cancer* 2007;109:1506-12
22. Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Yanagi T, Mizoe JE, Kanai T, et al. Carbon ion radiation therapy for prostate cancer: results of a prospective phase II study. *Radiation Oncol* 2006; 81:57-64
23. Park W, Huh SJ, Choi HY, Lee HM, Chai SE, Ahn YC, et al. Results of definitive radiotherapy in the treatment of prostate cancer. *Korean J Urol* 2005;46:221-8
24. Albertsen PC, Hanley JA, Penson DF, Barrows G, Fine J. 13-year outcomes following treatment for clinically localized prostate cancer in a population based cohort. *J Urol* 2007; 177:932-6
25. Hancock SL, Cox RS, Bagshaw MA. Prostate specific antigen after radiotherapy for prostate cancer: a reevaluation of long-term biochemical control and the kinetics of recurrence in patients treated at Stanford University. *J Urol* 1995;154:1412-7