

전립선암의 방사선치료

박 원 | 성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학과

Radiotherapy for prostate cancer

Won Park, MD

Department of Radiation Oncology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Radiotherapy has an important role in the management of prostate cancer patients. It can be used as definitive treatment in place of surgery, postoperative adjuvant radiotherapy, or salvage treatment when recurrences develop after surgery. During definitive radiotherapy treatment, dose escalation can improve biochemical control but has not led to improved survival to date. Hypofractionated radiotherapy is applied for prostate cancer treatment, since prostate cancer has a low α/β ratio. Contrary to theoretical expectations, hypofractionated treatment does not show improved therapeutic results and decreased toxicity, but it can reduce overall treatment time. Ongoing non-inferiority trials may assist in determining optimal hypofractionated treatment regimens. Adjuvant radiotherapy in patients with pathological T3 or positive resection margins can improve biochemical control and might increase overall survival. However, there is debate regarding the superiority of adjuvant radiotherapy over early salvage radiotherapy in high-risk patients after surgery. To address this issue, it will be necessary to wait for the results of current randomized trials.

Key Words: Prostatic neoplasms; Dose escalation; Hypofractionation; Proton therapy; Adjuvant radiotherapy

서론

암치료에서 방사선치료는 중요한 역할을 한다. 방사선 생물학 측면에서 방사선 조사선량이 많으면 많을수록 종양세포 살상효과가 크다고 알려져 있으나, 방사선치료 시 주변 정상조직의 방사선 허용선량은 방사선 조사선량을 무한정 늘릴 수 없는 제한요인으로 작용한다. 근래에 방사선치료기술이 발전하면서 전립선 주위에 있는 정상조직 손상을 최

소화하면서 치료표적 부위에 국한하여 고선량의 방사선치료를 줄 수 있는 세기조절방사선치료(intensity modulated radiation therapy, IMRT)와 kilo-voltage 또는 mega-voltage X-ray를 이용하여 방사선치료 전후에 치료부위 영상을 획득하여 치료표적의 위치를 정확히 확인하고 치료할 수 있는 영상유도방사선치료(image-guided radiation therapy, IGRT)가 국내에서도 보편적으로 적용되고 있다.

전립선암에서 방사선치료는 원격전이 없는 경우 병기에 관계없이 근치적 목적으로 사용되며, 근치적 목적의 방사선치료 시 재발가능성이 높은 중등도, 고등도 위험인자를 가진 환자에게 호르몬치료와 병행되기도 한다. 또한, 수술 후 조직병리상 재발의 고위험 인자를 가진 환자나 전립선암 수술 후 추적관찰 중 전립선특이항원(prostate-specific antigen, PSA)이 올라가거나 국소재발이 발견된 경우에도 구제 목적

Received: October 5, 2014 Accepted: October 19, 2014

Corresponding author: Won Park

E-mail: wonro.park@samsung.com

© Korean Medical Association

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Randomized controlled phase III studies about dose escalation of definitive radiotherapy for prostate cancer

Study (periods)	Number	Total dose (Gy)	Stage	Treatment outcomes	Late toxicities
MDACC [6,7] (1993-1998)	301	70 vs. 78	T1b-T3	8 yr FFS 59% vs. 78% ($P=0.004$) 8 yr OS 78% vs. 79% ($P=0.315$)	GI grade ≥ 2 13% vs. 26% ($P=0.013$) GU grade ≥ 2 8% vs. 13% ($P=0.692$)
PROG 9509 [8,9] (1996-1999)	393	70.2 vs. 79.2	T1b-T2b	5 yr BFFS 61% vs. 80% ($P<0.001$) 10 yr OS 78.4% vs. 83.4% ($P=0.41$)	GI grade ≥ 2 13% vs. 24% ($P=0.09$) GU grade ≥ 2 25% vs. 29% ($P=0.79$)
Dutch [10,11] (1997-2003)	664	68 vs. 78	T1b-T4	10 yr BFFS 43% vs. 61% ($P=0.046$) 7 yr OS 75% vs. 75% ($P=0.45$)	GI grade ≥ 2 25% vs. 35% ($P=0.04$) GU grade ≥ 2 41% vs. 40% ($P=0.6$)
GETUG 06 [12] (1999-2002)	306	70 vs. 80	T1b-T3a	5 yr biochemical relapse rate 39% vs. 28% ($P=0.036$)	GI grade ≥ 2 14% vs. 20% ($P=0.22$) GU grade ≥ 2 10% vs. 18% ($P=0.046$)

MDACC, M.D. Anderson Cancer Center; FFS, freedom free biochemical failure or clinical failure; GI, gastrointestinal; OS, overall survival; GU, genitourinary; PROG, Proton Radiation Oncology Group; BFFS, biochemical failure free survival; GETUG, Genito-Urinary Tumor Group.

으로 방사선치료가 시행된다. 근치적 방사선치료는 외부방사선치료와 근접방사선치료 단독 혹은 두 가지 치료를 병행하여 시행되는데, 이 글에서는 외부 방사선치료를 국한하여 서술하겠다.

근치적 방사선치료

1. 선량증가 연구

고전적으로 전립선암의 방사선량은 70 Gy 미만이었으나 방사선 조사선량을 증가하여 치료 성적을 향상시키려는 시도(dose escalation trials)가 많이 있었다. Fox Chase Cancer Center (FCCC), M.D. Anderson Cancer Center (MDACC), Memorial Sloan-Kettering Cancer Center에서 많은 환자들을 대상으로 후향적으로 분석한 연구들에서 방사선 조사선량을 증가시킴으로써 생화학적 무병생존율 향상 및 일부 보고에서는 생존율 향상까지도 보고하였다[1-5]. 그리고, 3차원 입체조형치료(3-dimensional conformal radiation therapy, 3D-CRT)로 치료 시 방사선 조사선량 증가에 따라 부작용 빈도도 높아졌으나, 고선량을 IMRT로 조사 시 부작용을 3D-CRT에 비해 현저히 낮출 수 있었다.

전립선암의 근치적 방사선치료(definitive radiotherapy) 시 조사선량 증가의 효과를 검증하기 위한 무작위 전향적 연구들도 많이 시행되었는데, 이들 연구 중 PSA가 종양표지자로 사용된 이후에 시행된 주요 연구들만 살펴보겠다(Table 1)

[6-12]. 무작위임상연구는 맨 처음 MDACC에서 시행되었는데, T1-T3인 환자 301명을 대상으로 70 Gy와 78 Gy로 나누어 비교하였다[6,7]. 방사선치료 범위는 두 군 모두 전립선과 정낭에 국한하여 조사되었다. 8년 생화학적 또는 임상적 무병 생존율은 59%와 78%로 차이를 보였는데, 저위험군에서 63%와 88% ($P=0.042$) 고위험군에서 26%와 63% ($P=0.004$)로 차이가 있었으나 중위험군은 76%와 86% ($P=0.36$)이었고, 중위험군 중 PSA가 10 ng/mL보다 큰 경우에는 65%와 94%로 차이를 나타냈다($P=0.076$). 8년 임상적 무병생존율만 따로 살펴보면 85%와 93% ($P=0.014$)로 차이를 보였고, 원격전이 무병생존율은 95%와 99% ($P=0.059$)로 나타났지만, 고위험군에서는 83%와 96% ($P=0.035$)로 고선량군이 원격전이 억제에 효과가 있었으나, 8년 전체생존율은 두 치료군간 차이를 보이지 않았다. 2등급 이상 소화기계 부작용은 13%와 26% ($P=0.013$)로 고선량군이 많았고, 특히 3등급 소화기 부작용도 1%와 7%로 현저한 차이를 보였다. 2등급 이상 비뇨기계 부작용은 8%와 13%로 두 군간 차이는 없었다. PROG 95-09 trial은 T1b-T2b이고 PSA가 15 ng/mL 이하인 초기 전립선암 393명 환자에게 방사선 조사선량 70.2 Gy와 79.2 Gy를 비교하였다[8,9]. 모든 환자는 50.4 Gy까지 X선을 이용하여 전립선과 정낭조사 후 19.8 GyE와 28.8 GyE를 전립선에만 양성자치료를 하였다. 5년 생화학적 무병 생존율이 61%와 80%로 고선량군에서 높았고, 국소제어율도 48%와 67%로 고선량군이 좋았으나 10년 전체생존율에서 두 치료군간 차이는 없었다. 2등급 이상 소화기계와 비뇨기계 부작용은 13%와 24%, 25%와 29%

로 고선량군에서 높았다. Dutch trial은 T1a-T4 669명을 68 Gy 치료군과 78 Gy 치료군으로 나누고 방사선치료 범위는 정남 침윤 위험성을 계산하여 위험도 정도에 따라 전립선 단독 또는 전립선과 정낭을 함께 치료하였다[10,11]. Phoenix 정의에 따른 10년 생화학적 무병 생존율은 43%와 61%로 차이가 있었으나 임상적 재발률과 전체생존율은 두 치료군간 차이가 없었다. 2등급 이상의 소화기계 부작용이 고선량군에서 많았으나, 3등급 이상 소화기 부작용은 차이가 없었다(4% vs. 6%). GETUG 06연구는 T1b-T3a환자 306명을 모집하여 70 Gy와 80 Gy 치료군을 비교하였다. 모든 환자에서 46 Gy까지 전립선과 정낭에 방사선조사 후 전립선에만 국한하여 각각 24 Gy와 34 Gy를 조사하였다[12]. 5년 생화학적 재발률이 American Society for Radiation Oncology (ASTRO) 정의에 따라 39%와 28% ($P=0.036$), Phoenix 정의에 따라 32%와 23.5% ($P=0.09$)로 차이가 있었으며, PSA 수치가 15 ng/mL보다 큰 경우에는 고선량군에서 생화학적 재발률이 현저히 낮았으나 PSA 15 ng/mL 미만인 경우에는 두 치료군 간에 차이를 나타내지 않았다. 치료 후 부작용 면에서 다른 보고들과는 차이를 보였는데, Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) scale에 따른 2등급 이상 소화기계 부작용은 14%와 20%로 두 치료군간 차이가 없었으나 2등급 이상 비뇨기계 부작용은 10%와 18%로 의미 있는 차이를 나타냈다. 성기능은 두 치료군에서 35%와 33%씩 유지되었다.

전립선암에서 방사선 조사선량 증가 시 생화학적 재발은 현저히 줄어들 수 있으나 아직까지 생존율 향상을 나타내지 못하고 있는데, 생화학적 무병상태가 생존율 향상으로 연결되기 위해서는 장기적인 추적관찰이 필요하겠다. 또한, 선량 증가 시 부작용이 증가할 수 있는데, 이는 IMRT와 IGRT를 적용함으로써 줄일 수 있겠다.

2. 소분할 방사선치료

방사선 생물학에서 α/β 비는 다양한 신체 조직의 방사선 효과를 추정하고, 방사선 분할치료 및 조사선량을 비교하는데 이용되는데, 조기반응조직(피부, 점막, 종양 등)은 α/β 비가 >10 Gy 이고, 후기반응조직(근육, 결체조직 등 대부분 정

상조직)은 α/β 비가 3-5 Gy로 알려져 있다. 그러나 전립선암은 다른 종양과 달리 α/β 비가 3-4 Gy 미만이며 많은 연구결과들에서 α/β 비가 매우 낮은 1-1.5 Gy로 추정된다. 전립선암은 낮은 α/β 비로 소분할 방사선치료를 함으로써 전체 조사선량은 낮추지만, 종양제어율은 높이고 정상조직의 부작용을 줄일 수 있는 장점을 얻을 수 있다. 소분할 방사선치료(hypofractionated radiotherapy)는 일회 조사선량 및 치료기간에 따라 매일 2.4-4 Gy씩 4-5주 시행되는 경우(moderate hypofractionation)와 6.5-10 Gy씩 1-2주에 걸쳐 시행되는 경우(extreme hypofractionation)로 나눌 수 있다.

통상적 방사선치료와 소분할 방사선치료를 비교한 전향적 무작위연구 중 앞서 시행된 두 가지 연구는 전립선암의 낮은 α/β 비가 알려지기 전에 시작된 연구이고, 통상적 방사선량이 66 Gy 미만으로 근래의 통상적 조사선량에 비해 낮게 시행되었다(Table 2)[13-19]. Lukka 등[13]은 936명의 T1-T2 환자에게 66 Gy를 6.5주 동안 33회 분할치료와 52.5 Gy를 4주 동안 20회 분할치료를 비교하는 non-inferiority 연구를 시행하였다. 5년 생화학적 재발이 53%와 60%로 통상적 분할치료가 좋았으나 전체 생존율과 치료 후 2년째 시행된 조직검사 양성률은 차이가 없었고, 3등급 이상 소화기계나 비뇨기계 독성은 두 치료군에서 차이가 없었다. Yeoh 등[14]은 217명의 T1-T2 전립선암 환자를 64 Gy를 6.5주 동안 32회 분할치료와 55 Gy를 4주 동안 20회 분할치료를 비교하였다. 7.5년 생화학적 무병 생존율이 34%와 53%로 소분할 치료군이 좋았으나 전체 생존율은 차이가 없었다. 앞의 두 연구와 달리 전립선암의 낮은 α/β 비를 고려하고 75 Gy 이상 조사한 통상적 방사선치료와 소분할 방사선치료를 비교한 세 개의 superiority 연구가 있다. Arcangeli 등[15,16]은 168명 고위험군 전립선암 환자를 대상으로 일회 2 Gy씩 총 80 Gy를 8주 동안 치료하는 군과 1회 3.1 Gy를 총 62 Gy까지 5주 동안 치료하는 소분할 치료군을 비교하였는데, 두 치료군간 종양제어율은 비슷하고, 소분할 치료군에서 부작용이 적을 것이라고 가정하였다. 방사선치료 범위는 전립선과 정낭에 국한하였으며 모든 환자는 9개월 동안 호르몬치료가 병행되었다. 5년 생화학적

Table 2. Phase III randomized controlled studies for prostate cancer comparing conventional fractionation and moderate hypofractionation

Study (periods)	Number	Inclusion	Treatment scheme	BED (Gy, $\alpha/\beta=1.5$)	Treatment outcomes	Late toxicities
Old randomized trials						
Lukka et al. [13]	936	T1-T2	1) 66 Gy/33 frs/6.5 wk	1) 154	5 yr BCF 53% vs. 60%	GI grade ≥ 3 1.3% vs. 1.3%
Canada (1995-1998)			2) 52.5 Gy/20 frs/4 wk	2) 144	5 yr OS 85% vs. 88%	GU grade ≥ 3 1.9% vs. 1.9%
Yeoh et al. [14]	217	T1-T2	1) 64 Gy/32 frs/6.5 wk	1) 149	7.5 yr BFFS 34% vs. 53% ($P<0.05$)	
Australia (1996-2003)			2) 55 Gy/20 frs/4 wk	2) 156	7.5 yr OS 76% vs. 78% ($P=NS$)	
Modern randomized trials: superiority trials						
Arcangeli et al. [15-17]	168	High risk	1) 80 Gy/40 frs/8 wk	1) 187	5 yr BFFS 79% vs. 85% ($P=0.065$)	GI grade ≥ 2 16% vs. 17% ($P=0.571$)
Regina Elena (2003-2007)			2) 62 Gy/20 frs/5 wk	2) 190	5 yr OS 92% vs. 98% ($P=0.157$)	GU grade ≥ 2 11% vs. 14% ($P=0.098$)
Pollack et al. [18]	303	Intermediate and high risk	1) 76 Gy/38 frs/7.5 wk	1) 177	5 yr BCF 15% vs. 19% ($P=0.268$)	GI grade ≥ 2 22% vs. 18% ($P=0.39$)
FCCC (2002-2006)			2) 70.2 Gy/26 frs/5 wk	2) 197		GU grade ≥ 2 13% vs. 22% ($P=0.16$)
Hoffman et al. [19]	203	Low and intermediate risk	1) 75.6 Gy/42 frs/8.5 wk	1) 166	5 yr BFFS 92% vs. 96% ($P=0.23$)	GI grade ≥ 2 5% vs. 11% ($P=0.11$)
MDACC (2001-2010)			2) 72 Gy/30 frs/6 wk	2) 187		GU grade ≥ 2 17% vs. 16% ($P=0.97$)
Ongoing non-inferiority trials						
CHHiP (MRC)	3216	Low and intermediate risk	1) 74 Gy/37 frs	1) 173		
			2) 57 Gy/3 Gy	2) 180		
			3) 60 Gy/3 Gy	3) 171		
RTOG 0415	1067	Low risk	1) 73.8 Gy/41 frs	1) 162		
			2) 70 Gy/28 frs	2) 186		
PROFIT (OCOG)	1204	Intermediate risk	1) 78 Gy/39 frs	1) 182		
			2) 60 Gy/20 frs	2) 180		

BED, biologically equivalent dose; BCF, biochemical failure; GI, gastrointestinal; OS, overall survival; GU, genitourinary; BFFS, biochemical failure free survival; NS, not significant; FCCC, Fox Chase Cancer Center; MDACC, M.D. Anderson Cancer Center; CHHiP, Conventional or Hypofractionated High-dose Intensity-modulated radiotherapy in Prostate cancer; MRC, Medical Research Council; RTOG, Radiation Therapy Oncology Group; PROFIT, Prostate Fractionated Irradiation Trial; OCOG, Ontario Clinical Oncology Group.

무병 생존율은 79%와 85%로 소분할 치료군이 높았으나 국소재발률이나 원격전이 제어율은 두 치료군간 차이는 없었다. 그리고, 두 군간 소화기계와 비뇨기계 부작용은 차이를 나타내지 않았다. 올해 2014년 ASTRO annual meeting에서 발표한 최신 보고에서 고위험군에서 생화학적 무병 생존율이 소분할치료군이 hazard ratio 0.46으로 통상적 치료군보다 좋았고($P=0.041$), 원격전이 및 전립선암 사망률도 줄이는 경향을 보였다[17]. FCCC에서 소분할치료로 생물학적 조사선량을 높임으로써 종양제어를 높일 수 있는지 밝히고자 일회 2 Gy씩 총 76 Gy를 조사한 통상적 치료군과 일일 2.7 Gy씩 총 70.2 Gy를 조사하는 소분할 치료와 비교하였다. α/β 비를 1.5로 가정할 때, 일회 2.7 Gy씩 70.2 Gy는 일

회 2 Gy씩 조사하면 84.4 Gy에 상응하는 조사선량이다[18]. 모든 환자들은 IMRT로 방사선치료가 시행되었으며 위험군에 따라 치료범위를 달리하였고, 고위험군은 2년 동안 호르몬치료가 시행되었고, 고위험군이 아닌 일부 환자는 4개월 이상 호르몬치료가 시행되었다. 5년 생화학적 또는 임상적 재발률은 15%와 19%로 차이가 없었고, 국소재발률, 원격전이율과 전체생존율도 차이가 없었다. 2등급 이상 소화기계 부작용은 22%와 18%로 두 치료군간 차이가 없었으며, 2등급 이상 비뇨기계 부작용은 13%와 22%로 통상적 방사선치료가 적은 경향을 보였다. MDACC도 소분할치료가 통상적 방사선치료에 비해 종양 제어율을 향상시킬 수 있다는 가정하에 1.8 Gy씩 75.6 Gy를 조사하는 경우와 2.4 Gy씩

Table 3. Extreme hypofractionation phase I/II trials for prostate cancer

Study	Number	Regimen (total dose/fraction size, Gy)	Median follow-up (mo)	Freedom free biochemical recurrence	Grade ≥ 2 toxicities (%)
Madsen et al. [20]	40	33.5/6.7	41	90	GI 7.5 GU 20
King et al. [21]	67	36.25/7.25	32	94	GI 2 GU 8.5
Katz et al. [22]	304	35/7 36.25/7.25	60	Low risk 97% Intermediate risk 91% High risk 74%	GI 2-5 GU 4-11
McBride et al. [23]	45	37.5/7.5 36.25/7.25	44.5	98	GI 12 GU 19
Boike et al. [24]	45	45/9 47.5/9.5 50/10	30 18 12	100	GI 18 GU 31

GI, gastrointestinal; GU, genitourinary.

72 Gy까지 조사하는 경우를 비교하였는데, 소분할치료군이 통상적 방사선치료군에 비해 생물학적 유효선량이 9.4 Gy 높았다[19]. 방사선치료는 전립선과 근위부 정낭을 포함하여 IMRT로 시행되었다. 5년 생화학적 무병 생존율은 92%와 96%로 차이가 없었으며, 만성 소화기계 및 비뇨기계 부작용도 두 치료군에서 차이가 없었다. 이 밖에도 현재 moderate hypofractionation의 대규모 3상 non-inferiority 연구가 Medical Research Council, Radiation Therapy Oncology Group, Ontario Clinical Oncology Group에 의해 각각 시행되고 있다(Table 2). 지금까지 보고된 전향적 임상연구 결과에 의하면 낮은 α/β 를 갖는 전립선암에서 소분할 방사선 치료가 통상적 방사선치료에 비해 생존율이나 부작용 면에서 아직까지 우위를 보여주지 못하나 통상적 방사선치료에 비해 짧은 치료기간에 치료를 마칠 수 있는 장점이 있다. 소분할 방사선치료의 효과를 검증하기 위해서는 오랜 기간 추적관찰이 필요하며, 현재 진행 중인 대규모 non-inferiority 연구 결과가 앞으로 소분할 방사선치료 일정을 정하는데 중요하겠다.

Extreme hypofractionation은 IMRT와 IGRT의 치료기술을 적용한 stereotactic body radiotherapy (SBRT)를 통해 이루어진다. 그러나 extreme hypofractionation을 이용한 치료 결과는 3상 연구는 없으며, 지금까지 보고된 연구들은 1-2상 임상연구들이다 (Table 3) [20-24]. Madsen 등

[20]이 처음으로 보고한 연구에서 40명 환자에게 33.5 Gy를 5회 걸쳐 SBRT를 시행하였다. 4년 생화학적 무병 생존율이 90%였고, 만성 2등급 이상 소화기계 및 비뇨기계 부작용이 각각 7.5%와 20%였고, 3등급 이상의 부작용은 나타나지 않았다. 이 외에도 다른 1-2상 임상연구들에서도 33.5-50 Gy를 5회에 나누어 SBRT를 시행하여 추적관찰 기간이 다양하지만 90% 이상의 생화학적 무병 생존율을 보고하였고, 2등급이상 만성 소화기계 부작용은 2-18%, 비뇨기계 부작용은 8.5-31%까지 보고하였

다[21-24]. 특히, Katz 등[22]은 위험군에 따라 5년 생화학적 무병 생존율이 저위험군 97%, 중위험군 91%, 고위험군 74%로 보고하였다. 그러나 아직까지 extreme hypofractionation의 치료 효과에 대해서는 뚜렷한 결론을 내리기 어렵겠다. 현재 extreme hypofractionation과 관련된 무작위 연구가 진행 중인데, RTOG 0938은 저위험군 환자에서 일회 7.25 Gy, 5회 총 36.25 Gy를 조사하는 군과 일회 4.3 Gy, 12회 총 51.6 Gy를 조사하는 군으로 나누어 174명을 목표로 모집 중이다. 유일한 3상 임상연구는 HYPO-RT-PC study (ISRCTN 45905321)로서 중위험군에서 2 Gy씩 8주에 걸쳐 78 Gy를 조사하는 군과 일회 6.1 Gy씩 7회 총 42.7 Gy를 2.5주에 걸쳐 조사하는 군으로 총 592명을 목표로 진행 중이다.

3. 양성자치료

양성자치료(proton therapy)는 X-선과 다른 물리적 특성을 이용한다. 양성자는 체내 일정 깊이에서 에너지를 모두 전달하여 표적 도달 전에 방사선조사를 최소화하고, 표적 이후에는 방사선이 전혀 전달되지 않을 수 있다. 에너지가 최고로 전달되는 지점을 Bragg peak라 하나 Bragg peak는 매우 좁아 다양한 양성자 에너지를 이용하여 Bragg peak를 넓혀 표적 전체를 치료한다(spread-out Bragg peak). 전립선암의 양성자치료 시 치료 표적에는 효율적으로 방사선을 조

Table 4. Phase 3 randomized trials evaluating adjuvant radiotherapy versus observation after radical prostatectomy

Study	Number	Inclusion	Outcomes (control vs. ART)	Toxicities (control vs. ART)
ARO 9602 [32] (1997-2004)	307	pT3 with undetectable PSA	10 yr FFBR: 35 vs. 56 ($P<0.0001$)	GI and GU grade ≥ 1 : 4 vs. 22 ($P<0.0001$)
EORTC 22911 [33] (1982-2001)	1005	pT3 positive RM	10 yr FFBR: 41 vs. 61 ($P<0.0001$) 10 yr locoregional relapse: 17 vs. 7 ($P<0.0001$) 10 yr distant metastasis: 11 vs. 10 ($P=NS$) 10 yr overall survival: 81 vs. 77 ($P=NS$)	GI grade ≥ 2 : 2 vs. 3 ($P=0.47$) GU grade ≥ 2 : 14 vs. 21 ($P=0.003$)
SWOG 8794 [34,35] (1988-1997)	425	pT3 positive RM	10 yr FFBR: 25 vs. 51 ($P<0.001$) 10 yr metastasis-free survival: 61 vs. 71 ($P=0.016$) 10 yr overall survival: 66 vs. 74 ($P=0.023$)	GI and GU grade ≥ 1 : 12 vs. 24 ($P=0.002$)

ART, adjuvant radiotherapy; ARO, Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie; PSA, prostate specific antigen; FFBR, freedom free biochemical recurrence; GI, gastro-intestine; GU, genitourinary; EORTC, European Organization for Research and Treatment of Cancer; RM, resection margin; SWOG, Southwest Oncology Group.

사하고, 주변 정상조직에는 방사선 조사선량을 낮출 수 있을 것으로 기대되는데, 이는 dosimetric analysis에서 확인된다. Vargas 등[25]은 IMRT와 양성자치료의 선량분포를 비교하였는데, 양성자치료 시 직장 V_{50} 과 방광 V_{30} 이 IMRT보다 16.7%와 15.1% 조사선량을 낮출 수 있고, 직장과 방광의 평균 조사선량도 양성자치료 시 각각 59%와 35% 낮출 수 있었다. 또한, Mock 등[26]도 3D-CRT, IMRT, 양성자치료 계획을 비교하여, 양성자치료가 X-선 치료에 비해 주변 정상 조직의 조사선량을 낮출 수 있음을 보여주었다. 그러나, 이런 양성자치료의 이론적 우위에도 불구하고 아직까지 양성자치료와 3D-CRT나 IMRT를 비교한 무작위임상연구 보고는 없다.

Loma Linda 대학병원에서 최초로 양성자치료 경험을 2004년에 발표하였는데, 731명은 45 Gy 3D-CRT 후 추가 치료를 양성자로 30 Gy 조사하였고 524명은 양성자치료 단독으로 74 Gy 시행되었다[27]. 5년과 8년 생화학적 무병 생존율은 각각 75%와 73%였고, 3등급 이상 소화기계와 비뇨기계 부작용이 0.2%와 1%에 불과하였다. 또한, Uppsala 대학 병원에서는 50 Gy X-선 치료 후 20 Gy를 4회에 걸쳐 양성자로 추가 치료한 278명 환자 결과를 보고하였고, 5년 생화학적 무병 생존율은 저위험군, 중위험군, 고위험군에서 각각 100%, 95%, 74%였고, 만성 2등급 이상 소화기계와 비뇨기계 부작용은 10%와 31%였다[28]. 또한, 최근에 Florida 대학병원에서는 211명 환자에게 78-82 Gy 양성자치료를 시행한 결과를 발표하였다. 5년 생화학적 임상적 무병 생존율은 저위험군, 중위험군, 고위험군에 따라 각각 99%, 99%,

76%로 높았고, 만성 3등급 이상 소화기계와 비뇨기계 부작용은 0.5%와 1%로 낮게 보고하였다[29]. 일본에서 보고한 양성자치료 부작용을 보기 위한 2상 연구는 151명의 전립선에 국한된 환자에서 양성자치료 74 Gy를 조사하였고, 2 등급 이상 소화기계와 비뇨기계 부작용이 2%와 4%로 매우 낮게 보고하였다[30]. 또한, American College of Radiology 2상 연구(ACR 0312)는 양성자치료를 이용해 선량을 높이는 연구로서 85명의 환자에게 82 Gy까지 양성자치료를 시행하여 만성 2-3등급 소화기계와 비뇨기계 부작용을 각각 26%와 7%로 보고하였다[31].

양성자치료가 X-선보다 이론적으로 선량분포상 유리하고 후향적 분석과 2상 임상연구에서 비교적 좋은 치료결과를 보이긴 하지만, 아직까지 무작위 전향적 임상연구가 없었기에 양성자치료가 IMRT보다 우위에 있다고 단정할 수는 없겠다. 현재 진행중인 양성자치료와 IMRT를 비교하는 임상연구(NCT01617161)의 결과가 양성자치료의 임상적 우월성에 해답을 내리는데 도움이 될 것 같다.

수술 후 방사선치료

전립선암의 근치적 수술 후 방사선치료는 수술 후 보조적 요법(adjuvant radiotherapy)과 수술 후 추적 관찰 중 PSA가 상승하거나 임상적으로 재발이 보여 구제적 요법(salvage radiotherapy)으로 시행될 수 있다. 수술 후 고위험군에서 보조적 방사선치료의 효과는 주요한 3개의 전향적 무작위

3상 연구를 통하여 입증되었다(Table 4) [32–35]. ARO 9602연구는 수술 후 조직학적으로 T3–T4인 환자 307명을 대상으로 wait and see군과 수술 후 6–12주 내에 전립선 적출 부위에 60 Gy의 방사선을 조사한 군을 비교하였다 [32]. 10년 생화학적 무병 생존율이 35%와 56%로 방사선치료 군에서 유의하게 좋았으며, 특히, pT3b이거나 수술 변연이 양성인 경우 방사선치료군이 월등히 좋았다. 그러나 두 치료군간 원격전이율과 사망률은 차이가 없었다. EORTC 22911연구는 수술 후 조직병리상 pT3이거나 수술 변연 양성인 1,005명의 환자를 ARO 9602 연구처럼 두 군으로 나누어 분석하였다[33]. 10년 생화학적 무병 생존율과 국소림프절 재발면에서 방사선치료군이 월등히 좋았으나 원격전이율이나 전체 생존율에서 두 군간 차이는 없었다. 그러나 SWOG 8794연구에서는 수술 후 wait and see군과 방사선치료군을 비교한 10년 추적 관찰 결과에 의하면 생화학적 무병 생존율뿐 아니라 원격전이가 무병 생존율과 전체 생존율 모두 의미 있게 방사선치료군이 wait and see군에 비해 좋았다[34,35].

이처럼 전립선암 수술 후 pT3이거나 수술 변연 양성인 경우 보조적 방사선치료를 추가함으로써 생화학적 무병 생존율을 높일 수 있고, 전체 생존율을 향상 시킬 수 있으리라 기대된다. 그러나, 앞의 연구들에서 wait and see군에서 추적관찰 중 재발이 발생했을 때 방사선치료가 시행되지 않았거나 PSA 수치가 높은 상태에서 구제 방사선치료가 시행된 환자들이 있음을 생각한다면 수술 후 모든 고위험군에서 방사선치료가 추가되어야 할지는 의문이다. 특히 수술 후 재발 시 조기 구제 방사선치료가 시행됐을 때 치료결과에 대한 임상연구는 아직까지 없지만, 현재 진행중인 수술 후 보조적 방사선치료와 조기 구제 방사선치료를 비교하는 RADICALS trial, GETUG AFU 17 trial, RAVES trial 결과가 이에 대한 해답을 줄 수 있을 것이다.

결론

전립선암 치료에서 방사선치료는 수술을 대신하는 근치적

목적 외에도 수술 후 보조적 요법이나 수술 후 재발했을 때 구제적 목적으로 방사선치료는 시행된다. 전립선암은 방사선 조사선량을 높임으로써 생화학적 무병 생존을 향상되고, 또는 소분할 방사선치료를 이용해서 치료기간을 줄임으로써 환자에게 편의성과 경제적 이득을 줄 수 있다. 그리고, 선량 증가와 소분할 방사선치료를 따른 부작용의 증가는 IMRT나 IGRT를 이용함으로써 낮출 수 있겠다. 수술 후 고위험군에서 조기 구제적 방사선치료와 보조적 방사선치료를 비교한 임상연구 결과가 나오기 전까지는 수술 후 고위험군은 보조적 방사선치료가 필요하다.

찾아보기말: 전립선암; 조사선량 증가; 소분할 방사선치료; 양성자치료; 보조적 방사선치료

ORCID

Won Park, <http://orcid.org/0000-0003-4686-2071>

REFERENCES

1. Eade TN, Hanlon AL, Horwitz EM, Buyyounouski MK, Hanks GE, Pollack A. What dose of external-beam radiation is high enough for prostate cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007; 68:682–689.
2. Jacob R, Hanlon AL, Horwitz EM, Movsas B, Uzzo RG, Pollack A. The relationship of increasing radiotherapy dose to reduced distant metastases and mortality in men with prostate cancer. *Cancer* 2004;100:538–543.
3. Pollack A, Smith LG, von Eschenbach AC. External beam radiotherapy dose response characteristics of 1127 men with prostate cancer treated in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:507–512.
4. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, Lee HJ, Lombardi D, Ling CC, Reuter VE, Venkatraman ES, Leibel SA. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001; 166:876–881.
5. Zelefsky MJ, Chan H, Hunt M, Yamada Y, Shippey AM, Amols H. Long-term outcome of high dose intensity modulated radiation therapy for patients with clinically localized prostate cancer. *J Urol* 2006;176:1415–1419.
6. Pollack A, Zagars GK, Smith LG, Lee JJ, von Eschenbach AC, Antolak JA, Starkschall G, Rosen I. Preliminary results of a randomized radiotherapy dose-escalation study comparing 70 Gy with 78 Gy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:3904–3911.

7. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, Lee AK, Pollack A. Long-term results of the M. D. Anderson randomized dose-escalation trial for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:67-74.
8. Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, Rossi CJ Jr, Miller DW, Adams JA, Shipley WU. Comparison of conventional-dose vs high-dose conformal radiation therapy in clinically localized adenocarcinoma of the prostate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005;294:1233-1239.
9. Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, Bush DA, Lunt M, Spiegel DY, Skowronski R, Jabola BR, Rossi CJ. Randomized trial comparing conventional-dose with high-dose conformal radiation therapy in early-stage adenocarcinoma of the prostate: long-term results from proton radiation oncology group/american college of radiology 95-09. *J Clin Oncol* 2010;28:1106-1111.
10. Al-Mamgani A, van Putten WL, Heemsbergen WD, van Leenders GJ, Slot A, Dielwart MF, Incrocci L, Lebesque JV. Update of Dutch multicenter dose-escalation trial of radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:980-988.
11. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol* 2014;110:104-109.
12. Beckendorf V, Guerif S, Le Prise E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, Salem N, Chapet O, Bourdain S, Bachaud JM, Maingon P, Hannoun-Levi JM, Malissard L, Simon JM, Pommier P, Hay M, Dubray B, Lagrange JL, Luporsi E, Bey P. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056-1063.
13. Lukka H, Hayter C, Julian JA, Warde P, Morris WJ, Gospodarowicz M, Levine M, Sathya J, Choo R, Prichard H, Brundage M, Kwan W. Randomized trial comparing two fractionation schedules for patients with localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6132-6138.
14. Yeoh EE, Botten RJ, Butters J, Di Matteo AC, Holloway RH, Fowler J. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate carcinoma: final results of phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1271-1278.
15. Arcangeli G, Saracino B, Gomellini S, Petrongari MG, Arcangeli S, Sentinelli S, Marzi S, Landoni V, Fowler J, Strigari L. A prospective phase III randomized trial of hypofractionation versus conventional fractionation in patients with high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;78:11-18.
16. Arcangeli S, Strigari L, Gomellini S, Saracino B, Petrongari MG, Pinnaro P, Pinzi V, Arcangeli G. Updated results and patterns of failure in a randomized hypofractionation trial for high-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;84:1172-1178.
17. Saracino B, Arcangeli G, Strigari L, Petrongari M, Gomellini S, Giordano C, Ferraro A, Landoni V, Sanguineti G. Hypo versus conventionally fractionated 3DCRT for high risk prostate cancer: updated results of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;90(1S):S53.
18. Pollack A, Walker G, Horwitz EM, Price R, Feigenberg S, Konski AA, Stoyanova R, Movsas B, Greenberg RE, Uzzo RG, Ma C, Buyyounouski MK. Randomized trial of hypofractionated external-beam radiotherapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:3860-3868.
19. Hoffman KE, Voong KR, Pugh TJ, Skinner H, Levy LB, Takiar V, Choi S, Du W, Frank SJ, Johnson J, Kanke J, Kudchadker RJ, Lee AK, Mahmood U, McGuire SE, Kuban DA. Risk of late toxicity in men receiving dose-escalated hypofractionated intensity modulated prostate radiation therapy: results from a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:1074-1084.
20. Madsen BL, Hsi RA, Pham HT, Fowler JF, Esagui L, Corman J. Stereotactic hypofractionated accurate radiotherapy of the prostate (SHARP), 33.5 Gy in five fractions for localized disease: first clinical trial results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:1099-1105.
21. King CR, Brooks JD, Gill H, Presti JC Jr. Long-term outcomes from a prospective trial of stereotactic body radiotherapy for low-risk prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:877-882.
22. Katz AJ, Santoro M, Diblasio F, Ashley R. Stereotactic body radiotherapy for localized prostate cancer: disease control and quality of life at 6 years. *Radiat Oncol* 2013;8:118.
23. McBride SM, Wong DS, Dombrowski JJ, Harkins B, Tapella P, Hanscom HN, Collins SP, Kaplan ID. Hypofractionated stereotactic body radiotherapy in low-risk prostate adenocarcinoma: preliminary results of a multi-institutional phase 1 feasibility trial. *Cancer* 2012;118:3681-3690.
24. Boike TP, Lotan Y, Cho LC, Brindle J, DeRose P, Xie XJ, Yan J, Foster R, Pistenmaa D, Perkins A, Cooley S, Timmerman R. Phase I dose-escalation study of stereotactic body radiation therapy for low- and intermediate-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:2020-2026.
25. Vargas C, Fryer A, Mahajan C, Indelicato D, Horne D, Chellini A, McKenzie C, Lawlor P, Henderson R, Li Z, Lin L, Olivier K, Keole S. Dose-volume comparison of proton therapy and intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:744-751.
26. Mock U, Bogner J, Georg D, Auberger T, Potter R. Comparative treatment planning on localized prostate carcinoma conformal photon-versus proton-based radiotherapy. *Strahlenther Onkol* 2005;181:448-455.
27. Slater JD, Rossi CJ Jr, Yonemoto LT, Bush DA, Jabola BR, Levy RP, Grove RI, Preston W, Slater JM. Proton therapy for prostate cancer: the initial Loma Linda University experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:348-352.
28. Johansson S, Astrom L, Sandin F, Isacson U, Montelius A, Tureson I. Hypofractionated proton boost combined with external beam radiotherapy for treatment of localized prostate cancer. *Prostate Cancer* 2012;2012:654861.
29. Mendenhall NP, Hoppe BS, Nichols RC, Mendenhall WM, Morris CG, Li Z, Su Z, Williams CR, Costa J, Henderson RH. Five-year outcomes from 3 prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014;88:596-602.

30. Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, Hishikawa Y. Multi-institutional Phase II study of proton beam therapy for organ-confined prostate cancer focusing on the incidence of late rectal toxicities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:390-396.
31. Coen JJ, Bae K, Zietman AL, Patel B, Shipley WU, Slater JD, Rossi CJ. Acute and late toxicity after dose escalation to 82 GyE using conformal proton radiation for localized prostate cancer: initial report of American College of Radiology Phase II study 03-12. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81:1005-1009.
32. Wiegel T, Bartkowiak D, Bottke D, Bronner C, Steiner U, Siegmann A, Golz R, Storkel S, Willich N, Semjonow A, Stockle M, Rübe C, Rebmann U, Kalble T, Feldmann HJ, Wirth M, Hofmann R, Engenhart-Cabillic R, Hinke A, Hinkelbein W, Miller K. Adjuvant radiotherapy versus wait-and-see after radical prostatectomy: 10-year follow-up of the ARO 96-02/AUO AP 09/95 trial. *Eur Urol* 2014;66:243-250.
33. Bolla M, van Poppel H, Tombal B, Vekemans K, Da Pozzo L, de Reijke TM, Verbaeys A, Bosset JF, van Velthoven R, Colombel M, van de Beek C, Verhagen P, van den Bergh A, Sternberg C, Gasser T, van Tienhoven G, Scalliet P, Haustermans K, Collette L; European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Radiation Oncology and Genito-Urinary Groups. Postoperative radiotherapy after radical prostatectomy for high-risk prostate cancer: long-term results of a randomised controlled trial (EORTC trial 22911). *Lancet* 2012;380:2018-2027.
34. Thompson IM Jr, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathologically advanced prostate cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2006;296:2329-2335.
35. Thompson IM, Tangen CM, Paradelo J, Lucia MS, Miller G, Troyer D, Messing E, Forman J, Chin J, Swanson G, Canby-Hagino E, Crawford ED. Adjuvant radiotherapy for pathological T3N0M0 prostate cancer significantly reduces risk of metastases and improves survival: long-term followup of a randomized clinical trial. *J Urol* 2009;181:956-962.

Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 고령화 추세와 더불어 증가하고 있는 전립선암의 방사선치료에 대하여 주요 연구 결과를 근거로 설명한 논문이다. 특히 최근에 치료 기간 단축을 위해 시도되고 있는 소분할 치료, 양성자 치료 및 수술 후 방사선치료와 구제 방사선치료에 대한 내용을 체계적으로 소개하였다. 전립선암의 외부 방사선치료의 현재 상황을 일목요연하게 검토하여 앞으로의 변화 방향을 명확하게 보여준 점에서 의의가 높은 논문으로 판단된다.

[정리: 편집위원회]

자율학습 2014년 12월호 정답 (흉부 대동맥류의 진단과 치료)

1. ④

2. ①

3. ④

4. ③

5. ①

6. ④

7. ④

8. ①

9. ③

10. ③