



## 양성자치료

# Proton Beam Therapy

김 대 용 · 박 성 용 | 국립암센터 양성자치료센터 | Dae Yong Kim, MD · Sung Yong Park, MD

Proton Therapy Center, National Cancer Center

E-mail : radiopia@ncc.re.kr

J Korean Med Assoc 2008; 51(7): 638 - 642

### Abstract

Proton is quite different from x-ray in terms of energy emission. As it enters a cancer patient's body through skin and tissue, it releases a relatively low dose of energy before it reaches the target. It, however, hits the targeted tumor by depositing the biggest dose of energy on it, then suddenly stopping its activity afterwards. The point where the highest energy is released is called as the Bragg peak. The proton beam has many advantages over the conventional x-ray beam because the proton beam radiates primarily the tumor site, leaving the surrounding healthy tissue and organs totally unharmed or relatively less damaged. Thus, the patients can enjoy much more enhanced quality-of-life during and after the treatment as well as have a high probability to be cured from their diseases.

**Keywords:** Proton; Bragg peak; X-ray

**핵심용어:** 양성자; 브래그 피크; X선

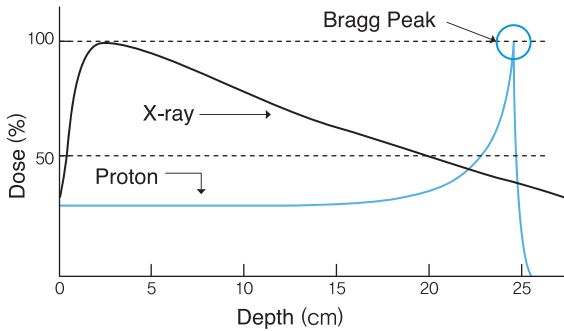
## 서론

암은 현재 국내 사망원인 1위를 차지하는 중요한 질병이며 방사선치료는 외과적 수술, 항암제를 이용하는 화학요법과 더불어 3대 암 치료방법 중의 하나이다. 방사선 치료는 크게 고 에너지 X선 또는 감마선 등의 전자기파 방사선치료와 양성자 또는 탄소 등의 중이온 입자를 이용하는 입자 방사선치료 두 가지로 나눌 수 있으며 이를 이용하여 암과 같은 악성 종양을 파괴시키거나 성장을 지연시킨다. 방사선치료의 궁극적인 목적은 종양 부위에는 최대한의 방사선량을 조사하고 주위 정상조직을 최대한 보호하는 것이다. 이러한 목적을 달성하기 위하여 지난 수십년간 방사선 치료 분야는 CT, MRI 및 PET 등 진단 영상장비의 개발과

컴퓨터 기술의 발전에 힘입어 혁혁한 발전을 해왔다. 초기의 방사선치료는 2차원 영상을 이용하여 종양을 중심으로 평면적인 2차원 치료만이 가능하였으나, 최근 들어 주로 CT나 MRI 등의 영상장비로부터 종양과 기타 정상조직을 3차원 입체적으로 재구성하여 정상조직을 최대한 보호하면서 종양의 모양과 거의 비슷한 선량분포를 갖는 3차원 입체조형 방사선치료가 가능하게 되었다.

### 왜 양성자는 X선보다 우수한가?

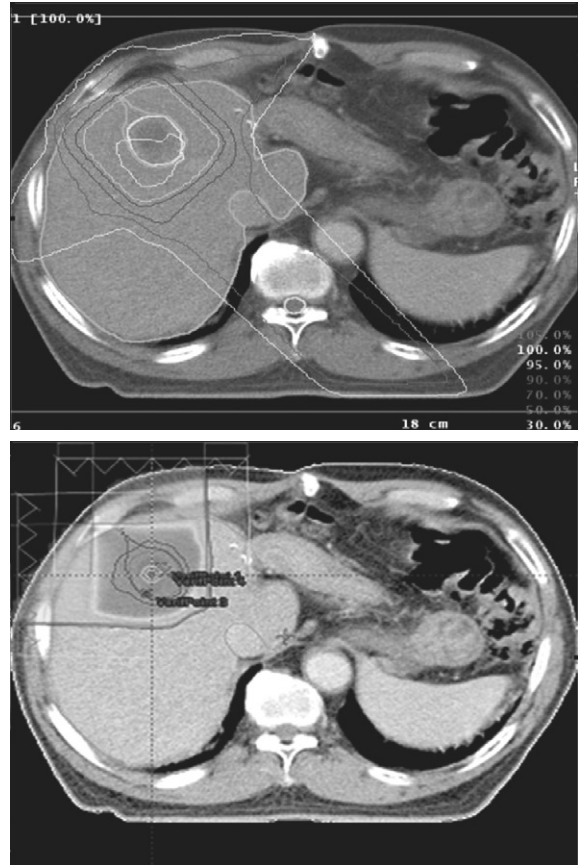
원자들은 암을 포함하여 모든 물질을 구성하는 기본적인 원소이다. 모든 원자들의 중심에는 양전하를 띤 하나 또는 여러개의 양성자를 포함하는 원자핵이 있다. 음전하를 띤



**Figure 1.** Dose distribution of proton beam and x-ray.

전자들은 이 원자핵 주위를 회전한다. 전하를 띠고 에너지를 가진 양성자와 같은 입자가 궤도를 도는 전자들의 근처를 지나갈 때 양성자를 띠고 있는 양성자는 음전하를 띠고 있는 전자들을 끌어당기고 궤도를 이탈하게 한다. 이것은 이온화라고 불리며 원자의 특성을 변화시키거나 원자로 구성된 분자의 특성을 변화시킨다. 이러한 변화는 모든 종류의 방사선치료에 있어서 기본이 되는 유용한 현상이다. 이온화 때문에 방사선은 세포 안에서 분자들에 손상을 주며, 특히 DNA나 유전과 관련된 물질에 손상을 주어 세포의 분열이나 증식과 같은 특정한 기능에 영향을 미친다. 세포 안에서 만들어지는 효소는 DNA의 손상된 부분을 고치려고 하지만 반복되는 방사선으로부터의 손상이 많아지면 고치는 과정이 점점 더 실패하게 된다. 정상세포와 암세포 모두 이러한 복구 과정이 일어나지만 암세포는 이러한 복구 과정에 정상세포에 비해 비정상적인 복구 기능으로 말미암아 보다 빈번하게 문제가 발생한다. 결과적으로 암세포들은 정상세포보다 방사선에 대한 손상이 보다 많이 발생하고 이러한 과정이 암세포의 선택적인 손상이 되도록 한다.

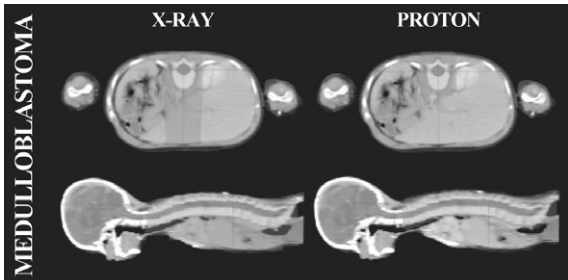
일반적인 방사선치료는 X선이 모든 암세포에서 충분한 이온화 과정을 일으켜서 손상을 입히기에 충분한 선량이 몸에 전달하도록 한다. 그런데 X선은 전하와 질량이 없기 때문에 X선의 대부분 에너지는 몸의 표면 근처에 있는 정상조직에 전달된다. 따라서 바라지 않는 에너지가 암 덩어리 외의 부분에 전달된다. 에너지 전달의 이러한 바람직하지 않은 경향은 정상조직에 불필요한 손상을 일으킬 수 있으므로 종종 방사선종양학 의사들이 암세포를 제거하기 위하여 충



**Figure 2.** Computer planning of proton therapy for patient with hepatocellular carcinoma. The normal liver volume irradiated with x-ray beam (upper) is much larger than proton beam (lower).

분한 방사선량을 사용하지 못하도록 한다. 다른 한편으로 양성자들은 특정한 운동 속도에 상응하는 에너지들을 가진다. 이러한 에너지는 몸 속의 어떤 깊이에서 양성자의 최대 에너지를 전달하는지를 결정한다. 양성자들은 몸을 통하여 진행하면서 느려지고 궤도 전자와 상호작용이 증가한다. 궤도 전자와 상호작용은 양성자가 멈추는 지점에 접근하면서 증가하여 최대에너지가 암 덩어리에 전달된다. 에너지가 최대로 전달되는 고선량 영역을 Bragg peak라고 하고 이 영역을 통과한 양성자는 급격히 소멸되는 특성을 지니고 있다(Figure 1).

이러한 양성자의 흥미로운 특징은 양성자가 가지고 있는 전하와 전자의 1,835배에 달하는 질량 때문이다. 이러한 특



**Figure 3.** Comparison between conventional x-ray therapy and proton therapy for whole spinal irradiation.

징들은 의사들로 하여금 환자의 몸 안에서 운동하는 깊이를 예상하고 제어하도록 한다. 환자의 몸에 들어가는 양성자의 에너지와 양성자가 지나가는 경로에 있는 조직의 밀도는 양성자 빔의 투과 깊이를 결정한다. 즉 Bragg peak의 위치를 결정한다. 이 Bragg peak는 빔의 축을 따라 있는 암 덩어리의 두께에 따라 그 폭을 조절할 수도 있어 환자에서 조사시 기존의 X선 방사선치료에 비해 부작용을 줄이고 치료 효과를 최대로 높여준다. 예를 들면 간암의 경우, 병변의 앞 또는 뒤쪽에 위치하는 정상 간조직이 X선의 경우에는 많은 선량의 방사선에 노출되어 방사선으로 인한 간조직 손상을 초래하게 되나, 양성자의 경우 빔이 들어가는 앞쪽 부위에는 소량의 방사선에 노출되고 종양에는 막대한 방사선량이 투여되어 바로 소실되어 버린다(Figure 2). 따라서 병변 뒤쪽의 정상 간조직에서 발생할 수 있는 방사선 손상을 최소화하면서 종양에 충분한 방사선량을 조사하여 치료 성적을 극대화 시킬 수 있다(1).

## 양성자치료의 역사

양성자치료는 1946년 맨하탄 프로젝트에 참가했던 미국의 핵물리학자인 로버트 윌슨 박사에 의해 양성자를 의료용으로 사용할 것을 처음으로 제안하였다. 이후에 방사선 의학 연구가 활발히 진행되면서 1980년 중반 미국 캘리포니아 팜 스프링즈 인근의 로마린다 대학병원에서 환자 전용으로 양성자 치료시설의 건립을 결정한 이후 10여년 사이에 물리학 연구소 치료시설에서 환자 전용 양성자치료 시설로의 전환이 전 세계적으로 급속히 확산되고 있다. 로마린다 대학

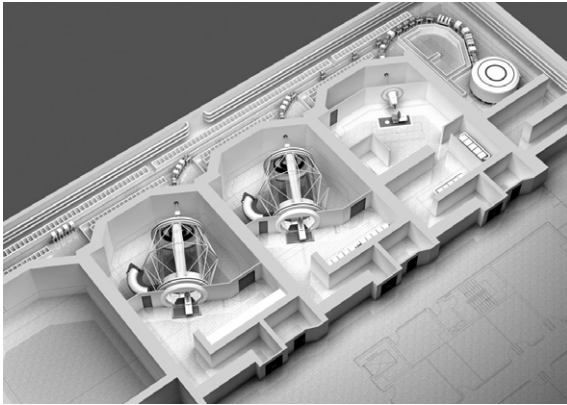
병원은 소규모 병원이지만 양성자치료로 일약 세계적으로 유명한 병원이 되었고 현재까지 이 곳에서 양성자치료를 받은 암환자 수는 8,000여명 이상이며 지금은 연간 1,300명이 치료를 받을 정도로 폭발적인 인기를 누리고 있다. 일본의 경우 1983년 츠크바 대학병원에서 양성자치료를 시작하였고 현재 여섯 곳에서 양성자 또는 탄소치료가 이루어지고 있다. 또한 세계적으로는 한국의 국립암센터를 비롯하여 중국, 미국 및 유럽 등 30여 기관에서 환자 전용 양성자 치료 시설의 건립이 활발히 이루어지고 있다.

## 양성자치료의 적응증

양성자치료의 임상 적응증은 초기에는 표재성 질환에 국한되었으나 최근에는 진단 영상 및 부속 기기의 발달로 점차 심부 종양까지 확대되고 있다. 양성자치료의 초기에는 주로 뇌하수체 선종, 동정맥 기형, 맥락막 흑색종 등의 안구 종양 등(2~6) 정밀성과 국소 집중도를 요구하는 한정된 종양에서 시도되었고 임상적으로 기존의 방사선치료에 비해 월등한 결과를 보고하였다. 그러나 최근에는 전립선암(7), 뇌종양 및 두개저의 육종(8~11), 두경부종양(12, 13), 소아 고형암(14~16), 폐(17~19), 식도암(20), 자궁경부암(21), 간암(22, 23) 등 인체 전 부분에 걸쳐 골고루 치료를 행하고 있으며 기존 치료에 비해 정상조직에 대한 부작용의 증가없이 종양 제어율 및 생존율에 우수한 결과를 보고하고 있다.

특히 양성자치료의 가장 이상적인 치료 대상은 소아환자이다. 소아는 성인과는 달리 성장과 발달이 암치료 후에도 지속적으로 이루어져야 한다는 점을 비추어 볼 때 방사선의 영향이 가장 최소화될 수 있는 양성자치료가 가장 적합하다. Figure 3과 같이 전척추를 조사하는 소아암의 경우 방사선이 척추부위만 조사되면서 소멸하는 특성을 지닌 양성자치료로 치료하면 흉부와 복부를 모두 빔이 통과하는 일반 방사선치료에 비해 현저히 정상조직이 보호된다.

그러나 양성자 치료가 본격화 되어도 기존의 방사선치료법이 배제되는 것은 아니며 어느 한 가지 치료방법보다 여러 가지 방법을 서로 조합해 치료 효과를 높일 수 있다. 예를 들면 미국의 로마린다 대학병원에서는 두경부종양 및 전



**Figure 4.** Graphic structural design of Proton Therapy Center in National Cancer Center (Goyang, Korea), which is composed of cyclotron, beam transport system, two rotating gantry and one fixed beam rooms.

립선암 치료에서 먼저 넓은 부위를 X선으로 치료를 한 다음 양성자 빔을 사용하여 암세포가 집중되어 있는 부분을 치료하여 좋은 효과를 얻고 있다(12, 24).

### 국립암센터 양성자치료

정부에서는 우리나라 암 관련 연구기반 강화와 암 치료의 선진화를 위하여 국립암센터 내에 양성자치료기를 설치·운영토록 하여, 최첨단 암 치료기를 가동함으로써 세계적인 암치료 수준으로 도약의 계기를 마련하였다. 맥락막 흑색종 등 지금까지 치료가 어려웠던 부위에 주위 정상조직을 최대한 보호하면서 암의 치료율을 향상시키고, 관련기술의 국내 이전 등 국내 암 연구수준 향상 및 암 치료기술의 선진화를 도모할 목적으로 2002년부터 2004년까지 3개년에 걸쳐 총 480억의 사업비를 투자하였다. 국립암센터는 2002년 7월에 미국의 FDA와 유럽의 CE 인증을 받은 사이크로트론 제작업체인 벨기에의 IBA (Ion Beam Application)사를 양성자치료 장비 회사로 선정한 후 5년간의 건물 건축 및 기계 설치, 시험가동 기간을 거쳐 2007년 3월 첫 환자를 치료하였다. 이 장비는 미국의 하버드 대학병원의 양성자치료센터에서 사용하는 장비와 동일한 기종으로 치료시설의 규모는 에너지 230MeV를 방출하는 사이크로트론에 회전치료기 2대, 수평식 고정치료기 1대 그리고 실험용 1대가 설치되었다

(Figure 4). 이중 회전치료기 1대는 기존의 X선 치료에서 탁월한 치료 효과를 보이고 있는 세기변조기법이 도입된 세기변조양성자치료(Intensity Modulated Proton Therapy 또는 Pencil Beam Scanning)로 업그레이드될 예정이며 나머지 회전치료기 1대에는 움직이는 종양 부위를 빔이 추적하는 호흡추적치료시스템 기능이 추가되어 방사선치료의 새로운 장이 열릴 것으로 기대된다.

### 참고문헌

1. Kim DY, Kim TH. Proton therapy for hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol 2008; 14(S2): 75-79.
2. Damato B, Kacperek A, Chopra M, Campbell IR, Errington RD. Proton beam radiotherapy of choroidal melanoma: the Liverpool-Clatterbridge experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62: 1405-1411.
3. Dendale R, Lumbroso-Le Rouic L, Noel G, Feuvret L, Levy C, Delacroix S, Meyer A, Nauraye C, Mazal A, Mammar H, Garcia P, D'Hermies F, Frau E, Plancher C, Asselain B, Schlienger P, Mazon JJ, Desjardins L. Proton beam radiotherapy for uveal melanoma: results of Curie Institut-Orsay proton therapy center (ICPO). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65: 780-787.
4. Egger E, Schalenbourg A, Zografos L, Bercher L, Boehringer T, Chamot L, Goitein G. Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 51: 138-147.
5. Höcht S, Bechrakis NE, Nausner M, Kreusel KM, Kluge H, Heese J, Heufelder J, Cordini D, Homeyer H, Fuchs H, Martus P, Foerster MH, Wiegel T, Hinkelbein W. Proton therapy of uveal melanomas in Berlin. 5 years of experience at the Hahn-Meitner Institute. Strahlenther Onkol 2004; 180: 419-424.
6. Kodjikian L, Roy P, Rouberol F, Garweg JG, Chauvel P, Manon L, Jean-Louis B, Little RE, Sasco AJ, Grange JD. Survival after proton-beam irradiation of uveal melanomas. Am J Ophthalmol 2004; 137: 1002-1010.
7. Zhang X, Dong L, Lee AK, Cox JD, Kuban DA, Zhu RX, Wang X, Li Y, Newhauser WD, Gillin M, Mohan R. Effect of anatomic motion on proton therapy dose distributions in prostate cancer treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67: 620-629.
8. Igaki H, Tokuuye K, Okumura T, Sugahara S, Kagei K, Hata M, Ohara K, Hashimoto T, Tsuboi K, Takano S, Matsumura A, Akine Y. Clinical results of proton beam therapy for skull base chordoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 60: 1120-1126.
9. Weber DC, Rutz HP, Pedroni ES, Bolsi A, Timmermann B, Verwey J, Lomax AJ, Goitein G. Results of spot-scanning proton radiation therapy for chordoma and chondrosarcoma of the skull base: the Paul Scherrer Institut experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 401-409.

10. Fitzek MM, Thornton AF, Rabinov JD, Lev MH, Pardo FS, Munzenrider JE, Okunieff P, Bussi re M, Braun I, Hochberg FH, Hedley-Whyte ET, Liebsch NJ, Harsh GR 4th. Accelerated fractionated proton/photon irradiation to 90 cobalt gray equivalent for glioblastoma multiforme: results of a phase II prospective trial. *J Neurosurg* 1999; 91: 251-260.
11. No l G, Habrand JL, Mammar H, Haie-Meder C, Pontvert D, Dederke S, Ferrand R, Beaudr e A, Gaboriaud G, Boisserie G, Mazeron JJ. Highly conformal therapy using proton component in the management of meningiomas. Preliminary experience of the Centre de Protontherapie d'Orsay. *Strahlenther Onkol* 2002; 178: 480-485.
12. Slater JD, Yonemoto LT, Mantik DW, Bush DA, Preston W, Grove RI, Miller DW, Slater JM. Proton radiation for treatment of cancer of the oropharynx: early experience at Loma Linda University Medical Center using a concomitant boost technique. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 494-500.
13. Tokuyue K, Akine Y, Kagei K, Hata M, Hashimoto T, Mizumoto T, Ohshiro Y, Sugahara S, Ohara K, Okumura T, Kusakari J, Yoshida H, Otsuka F. Proton therapy for head and neck malignancies at Tsukuba. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 96-101.
14. St Clair WH, Adams JA, Bues M, Fullerton BC, La Shell S, Kooy HM, Loeffler JS, Tarbell NJ. Advantage of protons compared to conventional X-ray or IMRT in the treatment of a pediatric patient with medulloblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 727-734.
15. Lee CT, Bilton SD, Famiglietti RM, Riley BA, Mahajan A, Chang EL, Maor MH, Woo SY, Cox JD, Smith AR. Treatment planning with protons for pediatric retinoblastoma, medulloblastoma, and pelvic sarcoma: how do protons compare with other conformal techniques? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 362-372.
16. Hug EB, Sweeney RA, Nurre PM, Holloway KC, Slater JD, Munzenrider JE. Proton radiotherapy in management of pediatric base of skull tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52: 1017-1024.
17. Bush DA, Slater JD, Shin BB, Cheek G, Miller DW, and Slater JM. Hypofractionated proton beam radiotherapy for stage I lung cancer. *Chest* 2004; 126: 1198-1203.
18. Shioyama Y, Tokuyue K, Okumura T, Kagei K, Sugahara S, Ohara K, Akine Y, Ishikawa S, Satoh H, Sekizawa K. Clinical evaluation of proton radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 7-13.
19. Nihei K, Ogino T, Ishikura S, Nishimura H. High-dose proton beam therapy for Stage I non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 107-111.
20. Sugahara S, Tokuyue K, Okumura T, Nakahara A, Saida Y, Kagei K, Ohara K, Hata M, Igaki H, Akine Y. Clinical results of proton beam therapy for cancer of the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 76-84.
21. Kagei K, Tokuyue K, Okumura T, Ohara K, Shioyama Y, Sugahara S, Akine Y. Long-term results of proton beam therapy for carcinoma of the uterine cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 1265-1271.
22. Chiba T, Tokuyue K, Matsuzaki Y, Sugahara S, Chuganji Y, Kagei K, Shoda J, Hata M, Abei M, Igaki H, Tanaka N, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3799-3805.
23. Hata M, Tokuyue K, Sugahara S, Kagei K, Igaki H, Hashimoto T, Ohara K, Matsuzaki Y, Tanaka N, Akine Y. Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer* 2005; 104: 794-801.
24. 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.

## Peer Reviewers Commentary

본 논문은 암 치료의 한 축을 담당하고 있는 방사선치료 분야에서 최근 큰 관심을 일으키고 있는 양성자 치료에 관한 논문으로 양성자선의 물리적 특성, 양성자선 치료의 역사 및 적응증에 대한 간략한 소개와 함께 국립암센터의 양성자선 치료장비에 대하여 소개하고 있다. 국립암센터에서 양성자선 치료가 시작되었고 최근 모 일간지에서도 입자선의 장점 및 필요성이 연재되어 이에 대한 관심이 고조되고 있는 시점에서 적절한 내용으로 생각된다. 국민보건에서 암의 중요성은 매우 높게 인식되고 있으나 방사선치료의 중요성은 상대적으로 잘 알려져 있지 않은 우리나라에 전 세계에 30여 기관에만 설치되어 있는 양성자선 치료가 도입된 것은 매우 고무적인 사실이다. 필자가 기술한 바와 같이 양성자선은 물리적 특성 때문에 기존의 X선 치료에 비하여 부작용을 줄이고 치료 효과를 높이는 장점이 알려져 있다. 그러나 설치비 및 치료비가 매우 비싸고 아직까지 제3상 연구 결과가 없기 때문에 적응증의 선택에 있어서 매우 주의가 필요하다. 양성자 치료가 가지고 있는 이론적인 장점을 임상적인 효과로 연결시키기 위한 부단한 노력이 필요하며 향후 국립암센터를 중심으로 활발한 임상연구의 진행을 기대해 본다.

[정리: 편집위원회]