

전립선암의 방사선치료 (Radiotherapy for localized and locally advanced prostate cancer)



김영석
서울아산병원 방사선종양학과

AT A GLANCE

고령화와 서구화된 생활습관, 전립선암 선별검사의 증가로 전립선암의 발생이 크게 증가하고 있다. 이에 따라 수술과 함께 국소치료의 표준인 방사선치료에 대한 관심이 커지고 있으며, 컴퓨터 기술의 발전에 따라 방사선치료 기법의 발전하고 있다. 여기서는 전립선암의 방사선치료의 최신지견에 대해 알아보기로 한다.

I 외부 방사선치료 (External Beam Radiotherapy, EBRT)

1. 세기변조 방사선치료 (Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT)

현재 외부 방사선치료의 표준기법은 IMRT이다. 치료 중 방사선조사의 세기를 조절함으로써 불규칙적인 타겟의 모양에 맞추어 방사선을 전달할 수 있는 방법으로서 이를 통해 70 Gy 중반의 고선량 방사선조사가 가능해졌다. IMRT를 정확히 시행하기 위해서는 타겟 범위의 적절성, 타겟 및 주변 장기의 조사선량 등에 있어 quality assurance 과정이 필수적이며, 매 치료 마다 CT, 초음파, x선 사진 등을 통해 타겟을 시각적으로 확인하는 영상유도 방사선치료(image guided radiotherapy, IGRT)가 동반되어야 한다. 고위험군의 국소진행된 전립선암 환자들에게 골반 림프절 치료에 IMRT가 이용될 수 있다.

고선량 방사선조사를 통해 생존을 향상이 여러 전향적 연구에서 밝혀진 바 있다. 또한 전립선암에서 적극적 관찰, 수술과 EBRT를 비교한 전향적 연구에서도 전립선암 관련 사망률 면에서 수술과 EBRT는 동등한 성적을 거두었

는데, 이 때의 EBRT는 IMRT 이전의 기법으로서 고선량 방사선조사가 이루어지지 않았음을 염두에 두어야 한다. 현재 유럽 비뇨기암 가이드라인(EAU)에 따르면 저위험군에서는 74-78 Gy의 EBRT 단독요법, 중등도 위험군에서는 EBRT 76-78 Gy + 6개월 정도의 단기간 호르몬차단요법(androgen deprivation therapy, ADT)이 권고된다(고위험군에 대해서는 후술 예정). 이 때 1회 조사량은 2 Gy이므로 총 치료횟수는 37-39회로서, 주 5회 치료를 가정하면 7.5-8주가 소요된다.

2. 소분할 방사선치료(hypofractionation, HFX)

HFX는 통상적인 EBRT에 비해 1회 조사량을 증가하는 것을 말하는데, 1회 조사량 5Gy를 기준으로 그 이하를 moderate HFX, 이를 초과할 경우 extreme HFX로 편의상 구분한다. Extreme HFX은 주로 체부 정위적 방사선치료 (SBRT) 기법을 사용한다. 1) 방사선생물학적 실험을 통해 전립선암은 1회 조사량을 증가시켰을 때 생물학적 효과가 클 것이라고 생각되며, 2) 컴퓨터 및 방사선조사기법의 발전으로 1회 고선량을 조사하는 것이 가능해졌고, 3) IMRT의 경우 8주까지 소요되는 단점을 보완하기 위해 HFX가 주목을 받고 있다.

2.1. Moderate HFX

최근 다양한 기법을 통한 moderate HFX를 통상적인 방사선치료와 비교한 3상 임상연구 결과들이 연이어 발표되고 있다. 그 중 RTOG 0415 연구는 2.5 Gy씩 28회의 moderate HFX와 통상적인 치료(1.8 Gy씩 41회, 총 73.8 Gy)로 무작위 배정하여 70개월을 추적 관찰한 연구인데, 무병생존율 면에서 양군에 차이가 없음을 밝혔다. 또한 CHHiP 연구에서는 2 Gy * 37회 vs. 3 Gy * 20회 vs. 3 Gy * 19회를 비교하였는데, 5년 째 생화학적 재발율 면에서 유의한 차이가 나지 않음을 보였다. 이들 연구결과를 바탕으로 EAU 가이드라인에서는 moderate HFX를 전립선암의 치료로서 제공될 수 있음을 명시하였다. 주로 사용되고 있는 moderate HFX은 2.5 Gy씩 28회 또는 3 Gy씩 20회로서 7.5-8주가 소요되는 통상적인 IMRT에 비해 치료기간을 각각 5.5주, 4주로 단축할 수 있다.

2.2. Extreme HFX

1회 조사량을 주로 5 Gy 이상 사용하게 되는 extreme HFX에서는 높은 치료 정밀도가 요구되는데, 이를 위해서 주로 체부 정위적 방사선치료(Stereotactic Body Radiotherapy, SBRT) 기법을 이용한다. SBRT란 뇌암 치료에 종종 사용되는 감마나이프 방사선치료와 같이 x, y, z 좌표를 이용하고, 점묘화를 그리듯 작은 범위에 고선량을 집중시켜서 전달하게 된다. 전립선암의 extreme HFX에는 사이버나이프 방사선치료 시스템이 많이 사용되는데, 감마나이프와 달리 frame을 이용하지 않고, 로봇 팔이 자유로운 각도에서 방사선을 조사하고, 전립선에 삽입된 금속 탐지자를 이용하여 치료 중에도 전립선의 위치를 실시간 확인 및 추적하여 치료가 가능하다. 최근 개발된 IMRT/IGRT 기능이 탑재된 선형가속기 역시 extreme HFX가 가능하다. 기술개발에 따라 비교적 늦게 시작되었기 때문에 extreme HFX의 경우 통상적인 IMRT와 비교한 3상 연구가 아직 없으며, 여러 기관에서 다양하게 사용되어 왔다. 대부분 7-7.25 Gy를 5회(매일 또는 격일) 치료하여 총 35-36.25 Gy를 조사하게 되는데, 총 선량에 비해 1회 조사량이 크기 때문에 생물학적 유효선량은 통상적인 IMRT보다 높다고 할 수 있다. 주로 저위험 또는 중등도 위험군의 전립선암에 단독으로 사용되는데 7년

생화학적 재발 없는 생존율이 각각 95, 90%로 보고되고 있다.

| 근접 방사선치료(Brachytherapy, BT)

BT는 방사선 동위원소를 직접 체내에 삽입하는 치료로서, 일시적으로 또는 영구적으로 삽입하는지에 따라 각각 high dose rate(HDR), low dose rate(LDR) BT로 구분한다. LDR BT의 경우 전립선에 삽입된 동위원소에서 천천히 방사선이 나오는 것인데, 주로 요오드를 사용한다. HDR BT는 전립선에 여러 개의 needle catheter를 삽입해두고, 이를 통해 동위원소를 주입 및 회수하는 것인데 제한된 시간 동안 방사선조사가 이루어져야 하기 때문에 dose rate가 높은 이리듐을 주로 이용한다. LDR의 경우 1회에 치료가 끝나지만, HDR의 경우 2-3차례에 걸쳐 시행되는 경우가 대부분이다.

BT는 대부분 당일 수술센터에서 전신 또는 척추 마취 하에 진행된다. Lithotomy 자세를 취한 채, 경직장 초음파를 이용하여 회음부를 통해 동위원소(LDR) 또는 catheter(HDR)을 삽입한다. MRI와 초음파를 이용하여 타겟을 정하고, 주위 정상조직(직장, 방광 및 요도)에 너무 과한 선량이 들어가지 않도록 동위원소 또는 catheter의 수, 위치를 조정하게 된다. 유럽방사선종양학회(ESTRO)에서 이에 대한 가이드라인을 발표한 바 있다. 평소 배뇨장애 증상이 있는 환자들은 BT 이후 뇨폐색 증상이 심해질 수 있기 때문에, IPSS(International Prostate Symptom Score) 9점 미만의 환자가 이상적이며, 15점 미만에서 시행 가능하다. 전립선 비대가 큰 환자들에게는 크기를 줄이기 위해 3-6개월의 단기간 호르몬 차단치료가 시행되기도 한다.

저위험군 또는 중등도 위험군 환자들에게 LDR BT를 시행한 결과, 5년 생화학적 무병생존율은 각각 93%, 85%로 보고된다. 전립선을 벗어난 종양의 경우 BT가 단독으로 시행되지는 않으며, EBRT 이후 boost 치료로서 이용된다. 이 경우 EBRT 단독에 비해 PSA 조절이 향상되었으나 비뇨기계 부작용이 증가된 바 있다. EAU에서는 저위험군 또는 일부 중등도 위험군 환자에게 IPSS 점수가 양호하고 전립선의 크기가 50 mL 미만일 경우 LDR BT 시행이 가능하다고 권고하고 있다. 한편 HDR BT는 대부

본 EBRT 이후 boost로 시행되는 경우가 많은데, 5 Gy * 3회, 6-11 Gy * 2회, 12-15 Gy * 1회 시행하는 경우가 흔하다.

고위험군에서 외부 방사선치료와 ADT의 병합요법

고위험군 또는 국소진행된 전립선암에서는 EBRT에 ADT를 병합하여 방사선치료 효과를 높이고 타겟 밖에 위치한 microscopic disease를 박멸하는 것의 효과가 입증되었다. ADT의 기간에 대해서는 3상 연구들을 통해 2년 이상의 장기간의 ADT가 표준임이 증명되었다. 많은 연구에서 ADT가 전립선의 크기를 줄이고 하부요로계 증상을 호전시키기 위해 EBRT 이전 3개월부터 시행되었다. 고위험군 또는 국소진행된 전립선암에 대해 EAU에서는 76-78 Gy의 EBRT + 2-3년의 장기간 ADT를 권고하고 있다. 이 경우 골반림프절에 대해 예방적인 방사선치료가 포함되어야 하는가에 대해서는 확실한 근거가 없다. 다만 여러 임상연구들과 실제 진료환경에서 골반림프절을 흔히 포함하여 치료하고 있다. 특히 임상적 그리고 병리결과에서 골반림프절 전이가 확인된 경우에는 골반림프절을 포함하는 EBRT + 장기간의 ADT를 통해 향상된 치료성적을 얻을 수 있었다. URworld

References

1. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, et al. Members of the EAU-ESTRO-ESUR-SIOG. Guidelines panel on prostate cancer. 2017. <http://uroweb.org/guideline/prostate-cancer>
2. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, et al. 10-year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *New Eng J Med* 2016;375:1415
3. Fowler JF, Toma-Dasu I, Dasu A. Is the α/β ratio for prostate tumours really low and dose it vary with the level of risk at diagnosis? *Anticancer Res* 2013;33:1009
4. Lee WR, Dignam JJ, Amin MB, et al. Randomized phase III noninferiority study comparing two

radiotherapy fractionation schedules in patients with low-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:2325

5. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomized, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial. *Lancet Oncol* 2016;17:1047
6. Zaorsky NG, Ohri N, Showalter TN, et al. Systematic review of hypofractionated radiation therapy for prostate cancer. *Cancer Treat Rev* 2013;39:728
7. Salembier C, Lavagnini P, Nickers P, et al. Tumour and target volumes in permanent prostate brachytherapy: a supplement to the ESTRO/EAU/EORTC recommendations on prostate brachytherapy. *Radiother Oncol* 2007;83:3
8. Hoskin PJ, Colombo A, Henry A, et al. GEC/ESTRO recommendations on high dose rate afterloading brachytherapy for localized prostate cancer: an update. *Radiother Oncol* 2013;107:325
9. Bolla M, van Tienhoven G, Warde P, et al. External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomized study. *Lancet Oncol* 2010;11:1066
10. Lin CC, Gray PJ, Jemal A, et al. Androgen deprivation with or without radiation therapy for clinically node-positive prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:1