노인 전립선암 환자에서 나선형 토모테라피의 적용

부산대학교 의학전문대학원 방사선종양학교실¹, 부산대학교병원 방사선종양학과², 부산대학교병원 의생명연구원³,
양산부산대학교병원 방사선종양학과⁴

기용간^{1,2,3} · 남지호^{1,4} · 김원택^{1,2,3} · 박 달^{2,3} · 김동현^{2,3} · 이주혜^{2,3} · 전호상⁴ · 김동원^{1,2,3}

Helical Tomotherapy in Elderly Prostate Cancer Patients

Yong Kan Ki, MD^{1,2}, Ji Ho Nam, MD^{1,3}, Won Taek Kim, MD^{1,2}, Dahl Park, PhD²,
Dong Hyun Kim, MD², Ju Hye Lee, MD², Ho Sang Jeon, PhD³, Dong Won Kim, MD^{1,2}

¹Department of Radiation Oncology, Pusan National University School of Medicine, Busan,

²Department of Radiation Oncology, Biomedical Research Institute, Pusan National University Hospital, Busan,

³Department of Radiation Oncology, Pusan National University Yangsan Hospital, Yangsan, Korea

Background: Helical tomotherapy is a new form of image-guided intensity modulated radiation therapy that may improve local control and decrease radiation toxicity. The aim of this study was to evaluate if high-dose helical tomotherapy is tolerated by patients aged 75 years or older and if the side effects are comparable with those experienced by younger patients.

Methods: Between January 2011 and August 2012, patients with prostate cancer who underwent helical tomotherapy without elective pelvic irradiation as definitive aim were reviewed and divided into two age groups: ≥ 75 years and < 75 years. Acute genitourinary (GU) and lower gastrointestinal (GI) toxicities between the two groups were compared.

Results: Twenty patients aged 75 years or older and 23 patients younger than 75 years were evaluated. Radiotherapy was administered to a total dose of 76–78 Gy in 38–39 fractions or 70 Gy in 28 fractions. There was no grade 3 or 4 acute toxicity and no grade 2 acute lower GI symptom, but the patients complained of grade 2 acute GU toxicity, 25.0% for the older group and 13.0% for the younger group. There was no significant difference in the rate of acute toxicity between the age groups. Hypofractionation showed a significant association with higher grade 2 acute GU toxicity ($p=0.024$) with the grade 2 acute GU toxicity having no significant correlation with T-stage, Gleason score, prostate specific antigen level, androgen deprivation therapy, and comorbidities.

Conclusion: High-dose helical tomotherapy to the prostate without pelvic irradiation was well tolerated by elderly prostate cancer patients 75 years and older.

Key Words: Helical tomotherapy, Prostate cancer, Elderly

서론

기대수명의 연장과 전립선 특이항원(prostate specific anti-

gen, PSA) 선별 검사의 도입으로 인해¹⁾ 해마다 전립선암으로 진단받는 노인 환자의 수는 증가하고 있다. 2010년 국가암등록통계 발표 자료에 의하면 전립선암은 조발생률이 10만 명당 31.4명으로 남성 전체 암 중 다섯 번째로 흔한 종양이며, 65세 이상인 경우 10만 명당 274.1명으로 폐암, 위암, 대장암에 이어 네 번째로 높은 발생률을 보인다고 한다. 전립선암의 치료 방법으로는 수술, 방사선 치료, 남성호르몬 차단요법(androgen deprivation therapy), 대기요법(watchful waiting) 등이 있으며, 이 중 수술과 방사선 치료가 근치적 치료에 속한다.

▶ Received: February 5, 2013 ▶ Revised: March 24, 2013

▶ Accepted: March 26, 2013

Address for correspondence: Ji Ho Nam, MD

Department of Radiation Oncology, Pusan National University Yangsan Hospital, 20 Geumo-ro, Yangsan 626-787, Korea

Tel: +82-55-360-3453, Fax: +82-55-360-3449

E-mail: jihonam@hanmail.net

전립선암은 비교적 진행이 느리기 때문에 보존요법만을 시행 하더라도 전립선암으로 인한 사망률은 10년이 경과한 후에야 급증 한다고 보고되고 있고²⁾, 수술이나 방사선 치료에 의한 합병증의 위험 때문에 노인 전립선암 환자에서는 치료 방법을 결정할 때 병기, PSA 수치, Gleason 점수 외에도 나이를 매우 중요한 인자로 고려하고 있다³⁾. 일반적으로 근치적인 치료는 기대수명이 10년 이상인 경우에 적용되며, 고령이나 다른 동반 질환으로 인해 10년 이상의 생존을 기대하기 어려운 경우에는 남성호르몬 차단요법이나 대기요법과 같은 소극적인 치료를 하게 되고⁴⁾, 75세 이상의 환자 중 60% 정도에서 소극적 치료가 일차적으로 시행되는 것으로 보고되고 있다⁵⁾. 노인 환자의 경우 진단 당시 적극적인 치료가 필요한 고위험군 (high-risk group)의 비율이 젊은 환자에 비해 많지만⁶⁾, 많은 경우에 소극적인 치료만을 시행하게 되어 전립선암으로 인한 사망률이 상대적으로 높게 보고되고 있다⁷⁾. 소극적인 치료 중 대기요법은 환자에게 암이 진행할 수 있다는 지속적인 불안감을 줄 수 있고, 적극적인 치료와 적절하게 비교된 연구가 없어 근거가 부족하다는 주장이 있고⁸⁾, 남성호르몬 차단요법은 당뇨병, 이상지질혈증, 심혈관 질환, 우울증의 이환율이 증가 한다는 보고가 있을 뿐 아니라⁹⁻¹¹⁾ 장기간 지속 시 3년 이내에 호르몬 불응성으로 진행하게 된다고 한다¹²⁾. 이런 이유로 노인 전립선암 환자에서도 삶의 질 향상과 생존율 향상을 위해서 적극적인 치료의 필요성이 제기되고 있다.

방사선 치료는 수술에 비해 상대적으로 급성 합병증의 가능성이 낮기 때문에 동반 질환이나 신체 상태로 인해 수술이 힘들거나 진행된 병기 등으로 완전 절제가 힘든 경우, 또는 환자가 원하는 경우에 근치적 치료로 시행된다. 일반적으로 노인 전립선암 환자에서는 수술보다 급성 부작용의 위험이 적은 방사선 치료가 권장되고 있지만, 노인 환자에서 방사선 부작용의 빈도와 정도가 상대적으로 더 높은 것으로 보고되고 있어¹³⁾ 적극적으로 고선량의 방사선 치료를 권장하기에는 어려움이 있었다. 최근 방사선 치료 기술의 발전으로 나선형 토모테라피(helical tomotherapy)와 같이 영상유도 세기변조 방사선 치료(image-guided intensity modulated radiation therapy)가 가능한 장비들이 국내에 도입되면서 기존 방사선 치료의 부작용을 최소화하고 치료 효과는 최대화할 수 있게 되었다. 더구나 매회 치료 때마다 컴퓨터 단층 영상을 얻어 치료 부위를 확인하고 방사선을 조사할 수 있어 기존의 방사선 치료보다 더욱 정밀한 치료가 가능해졌다. 토모테라피를 이용하여 고선량의 방사선 치료를 노인 전립선암 환자에게 적용했을 때 방사선에 의한 급성 부작용의 빈도와

정도가 심하지 않다면 노인 전립선암 환자에서도 고선량의 방사선 치료를 안전하게 시행할 수 있을 것이다.

대상 및 방법

1. 대상

2011년 1월부터 2012년 8월까지 조직 검사 결과 전립선암으로 진단받고, 근치적 목적으로 나선형 토모테라피 치료를 시행 받은 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자 중 방사선 치료 전 컴퓨터 단층 영상이나 자기공명 영상에서 림프절전이 확인된 경우와 뼈 스캔 영상에서 뼈 전이가 확인된 경우는 제외하였다. 방사선 치료 전 전립선비대증이나 전립선암으로 절제술을 받은 환자는 제외하였고, 남성호르몬 차단요법을 받았거나 받고 있는 환자는 대상에 포함시켰다. 대상 환자를 75세를 기준으로 75세 이상과 75세 미만, 두 군으로 나누어 비교 분석하였다.

본 연구는 부산대학교병원 기관생명윤리위원회 승인을 거쳐 진행하였다.

2. 방사선 치료

모든 환자는 촬영 1시간 전에 관장을 하여 방광과 직장을 비우고 500 mL의 물을 마셔서 방광을 채운 뒤 모의 치료(simulation)를 진행하였다. 전신 진공 쿠션(whole body vacuum cushion)을 사용하여 환자를 고정하고, 2 mm 간격의 전산화 단층 촬영(computed tomography, CT)을 시행하여 계획용 영상을 얻었다. 이 과정은 방사선 치료 중에도 똑같이 시행한 후 진행하였고, 매회 치료 전마다 고에너지 전산화 단층 촬영(mega-voltage CT)을 실시하여 계획용 영상과 비교, 확인한 후 치료를 진행하였다. 고에너지 전산화 단층 촬영 영상에서 직장 내 가스가 있는 경우 환자 스스로 배출하게 한 뒤 재확인하여 진행하였고, 방광도 같은 방법으로 조절하여 진행하였다.

방사선 치료는 토모테라피(TomoTherapy Hi-Art Treatment System, TomoTherapy Inc., Madison, WI, USA)를 이용하여 시행하였다. 치료 부위는 T1-T2 환자들은 전립선만을 T3 이상의 환자들은 전립선과 정낭을 임상 표적체적(clinical target volume)으로 정하였다. 임상 표적체적에서 후방으로 3-5 mm의 여유(margin)을 두고 나머지 방향으로 5-7 mm의 여유를 두어 계획용 표적체적(planning target volume)을 얻었

다. 계획용 표적체적의 100% 체적에 처방선량의 95% 이상이 조사되게 계획하였다. 주위 정상 조직인 직장은 일회조사량 2 Gy를 기준으로 하여 70 Gy, 60 Gy, 50 Gy, 40 Gy 이상 조사되는 체적이 각각 10%, 20%, 30%, 40% 이내가 되도록 계획하였고, 방광은 70 Gy, 60 Gy, 50 Gy 이상 조사되는 체적이 각각 20%, 30%, 50% 이하가 되게 하였는데, 정낭이 임상 표적체적에 포함된 경우에는 5%씩 확장하여 계획하였다.

Fig. 1. Incidence rates of (A) acute genitourinary (GU) and (B) gastrointestinal (GI) toxicity after beginning of radiotherapy.

3. 방사선 부작용

방사선 치료 부작용은 방사선 치료 중 일주일에 1-2회 시행된 진료 기록과 치료 완료 후 1-3개월마다 시행된 추적 관찰 기록을 근거로 하여 Radiation Therapy Oncology Group acute radiation morbidity scoring criteria¹⁴⁾을 기준으로 후향적 분석하였다. 급성 부작용은 방사선 치료 완료 후 2개월까지를 기준으로 하였다. 비뇨기 부작용은 빈뇨, 절박뇨, 배뇨통, 혈뇨를 분석하였고, 하부위장관 부작용은 배변 습관 변화, 복통, 설사, 혈변을 분석하였다. 방사선 부작용의 발생 시점은 방사선 치료 시작일을 기준으로 하였고, 회복 기간은 방사선

치료 완료일로 부터 기간을 계산하였다.

4. 통계

두 군 사이의 방사선 항목별 변수의 비교는 chi-square test 또는 Fisher exact test를 이용하였고, 연속형 변수는 Mann-Whitney U test를 통하여 비교하였다. 2등급 이상의 방사선 부작용 발생 시기는 Kaplan-Meier method를 이용하여 분석하였고, 단변량과 다변량 분석은 각각 log-rank test와 Cox 회귀분

Table 1. Patients and treatment characteristics according to age group

Characteristic	Age ≥75 yr	Age <75 yr	p-value*
No. of patients	20 (46.5)	23 (53.5)	
ECOG performance status			
0	15 (75.0)	16 (69.6)	0.592
1	3 (15.0)	6 (26.1)	
2	2 (10.0)	1 (4.3)	
T stage			0.346
T1	0 (0.0)	3 (13.0)	
T2	8 (40.0)	9 (39.1)	
T3	9 (45.0)	10 (43.5)	
T4	3 (15.0)	1 (4.3)	
Gleason score			0.781
5-6	4 (16.7)	5 (26.3)	
7	6 (25.0)	5 (26.3)	
8-9	14 (58.3)	9 (47.4)	
Pretreatment PSA level (ng/mL)			0.676
<10	8 (40.0)	10 (43.5)	
10-19.99	6 (30.0)	9 (39.1)	
≥20	6 (30.0)	4 (17.4)	
Androgen deprivation therapy			0.501
Yes	16 (80.0)	16 (69.6)	
No	4 (20.0)	7 (30.4)	
Benign prostatic hyperplasia medication			0.728
Yes	14 (70.0)	18 (78.3)	
No	6 (30.0)	5 (21.7)	
Fractionation			0.711
Conventional	15 (75.0)	19 (82.6)	
Hypofractionated	5 (25.0)	4 (17.4)	

Values are presented as number (%).

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PSA, prostate specific antigen.

*p-value obtained by Fisher exact test.

Table 2. Concomitant disease according to age group

Concomitant disease	Age ≥ 75 yr	Age < 75 yr	p-value*
Hypertension	9 (45.0)	11 (47.8)	0.853
Coronary artery disease	2 (10.0)	0 (0)	0.120
Diabetes mellitus	2 (10.0)	2 (8.7)	0.883
Chronic kidney disease	1 (5.0)	1 (4.3)	0.919
Cerebrovascular accident	1 (5.0)	2 (8.7)	0.635

*p-value obtained by Fisher exact test.

석을 통하여 유의성을 검정하였다. 모든 분석은 IBM SPSS ver. 19.0 (IBM Co., Armonk, NY, USA)을 이용하였다.

결 과

1. 환자 특성 및 동반 질환

총 67명의 전립선 환자가 나선허 토모테라피를 시행받았고, 이전에 수술을 받은 적이 있거나 골반부 방사선 치료를 받은 경우를 제외한 환자는 총 44명이었다. 이 중 방사선 치료 완료 후 추적 관찰이 되지 않은 환자 1명을 제외하고 총 43명을 대상으로 분석하였다. 중앙 추적 관찰 기간은 11개월(5-23 개월)이었고, 전체 환자의 중앙 나이는 74세(56-85 세)였다. 이 중 75세 이상은 20명, 75세 미만은 23명이었고, 각 군 나이의 중앙값은 각각 78세와 66세였다. T병기는 75세 이상에서는 T2가 8명, T3가 9명이었고, 75세 미만에서는 T2와 T3가 각각 9명과 10명이었다. 방사선 치료는 34명(79.1%)의 환자에서 통상 분할조사(conventional fractionation)로 2 Gy씩 36-38회, 총 76-78 Gy가 조사되었고, 거주지 또는 재정과 관련된 환자 사정에 의해 장기간의 방사선 치료가 힘든 9명(20.9%)에서는 일회 조사량을 증가시켜서 2.5 Gy씩 28회, 총 70 Gy의 소분할 조사(hypofractionation)가 시행되었다(Table 1). 모든 환자는 외래로 통원 치료를 받았고, 중단 없이 계획된 치료를 완료하였다. 동반 질환으로는 고혈압, 당뇨병, 만성신장병, 관상동맥 질환, 뇌졸중 등이 있었고 고혈압이 총 20명(46.5%)으로 가장 많은 비중을 차지하였다. 두 군 사이에 동반 질환의 차이는 없었으며, 자세한 내용은 Table 2에 정리하였다.

2. 급성 방사선 부작용

전체 환자 중 34명(79.1%)의 환자에서 1등급 이상의 부작용

Table 3. Acute radiation toxicity according to age group

	Age ≥ 75 yr	Age < 75 yr	p-value*
Acute genitourinary toxicity			
Grade 0	3 (15.0)	6 (26.1)	0.484
Grade 1	12 (60.0)	14 (60.9)	
Grade 2	5 (25.0)	3 (13.0)	
Day of onset	23 (12-43)	22 (14-33)	0.522
Acute gastrointestinal toxicity			
Grade 0	16 (80.0)	19 (82.6)	0.826
Grade 1	4 (20.0)	4 (17.4)	
Grade 2	0 (0)	0 (0)	
Day of onset	33 (28-42)	32 (25-37)	0.773

*p-value obtained by Fisher exact test and Mann-Whitney U test

을 호소하였고, 이 중 2등급 이상의 부작용을 호소하는 환자는 8명(18.6%)이었다. 비뇨기 부작용이 방사선 치료 시작 후 평균 23일(12-43일)에 나타나기 시작했고 일부 환자에서는 평균 41일(29-57일)에 2등급 부작용으로 진행하였다. 하부 위장관 부작용은 비뇨기 부작용보다 평균 10일 정도 늦게 나타났고, 치료 시작 33일경(25-42일)에 호소하기 시작하였다(Fig. 1). 전체 부작용 중 빈뇨가 24명(55.8%)로 가장 많았고, 다음으로 배뇨통 13명(30.2%), 절박뇨 10명(23.3%) 순이었다. 2등급의 부작용은 비뇨기 부작용에서만 나타났는데, 빈뇨가 5명(11.6%), 배뇨통이 3명(7.0%)이었다. 하부위장관 부작용은 각각 4명(9.3%)의 환자에서 1등급의 하복부 통증과 배변 양상의 변화를 호소한 것 외에 설사, 혈변 등의 부작용을 호소하는 환자는 없었다. 75세를 기준으로 한 두 군 사이에 비뇨기와 하부위장관 부작용 모두에서 빈도와 발생일의 차이를 찾을 수 없었고(Table 3), 대부분의 부작용은 방사선 치료 완료 후 27-83일 (중앙값, 33일) 이내에 치료 전 상태로 회복되었다. 2등급 이상의 비뇨기 부작용은 75세 이상에서 5명, 75세 미만에서 3명이 호소하였고, 발생률은 두 군 사이에 차이를 찾을 수 없었다($p=0.329$). 소분할 조사를 시행한 9명의 환자 중 4명에서 2등급 급성 비뇨기 부작용이 나타났는데($p=0.024$), 그 중 3명이 배뇨통을 호소하였다. 소분할 조사는 다변량분석에서도 의미있는 위험 인자로 분석되었다($p=0.041$). 이 외에 활력 징후와 질병 상태, 남성호르몬 차단요법, 전립선비대증 약물 치료 등에서는 의미있는 상관관계를 찾을 수 없었다. 다른 동반 질환으로 치료를 받고 있는 환자 30명 중 6명에서 2등급 비뇨기 부작용을 호소하였는데, 고혈압 3명, 당뇨병 2명, 심혈관 질환이 1명이었다. 하지만, 동반 질환과의 분석에

Table 4. Factors associated with acute urinary toxicity grade 2

Factor	Hazard ratio (95% CI)*	p-value†
Age (≥ 75 yr)	2.012 (0.481–8.423)	0.329
ECOG performance status	1.067 (0.352–3.240)	0.729
T-stage	1.261 (0.556–2.858)	0.846
Gleason score	1.521 (0.768–3.011)	0.250
Pretreatment PSA level	1.018 (0.990–1.047)	0.207
Androgen deprivation therapy	0.531 (0.127–2.224)	0.368
Benign prostatic hyperplasia medication	0.298 (0.074–1.198)	0.004
Hypofractionation	4.259 (1.063–17.061)	0.024
Concomitant diseases‡	1.420 (0.339–5.941)	0.630

CI, confidence interval; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; PSA, prostate specific antigen.

*Hazard ratio obtained by Cox regression. †p-value obtained by Kaplan-Meier for univariate analysis. ‡Concomitant diseases included hypertension, coronary artery disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, and cerebrovascular accident.

서도 의미있는 상관관계를 찾지는 못하였다(Table 4).

고 찰

75세 이상의 노인 환자에서 나선행 토모테라피를 이용하여 전립선 또는 정낭 부위에만 76–78 Gy의 고선량 국소 방사선 치료를 시행했을 때 심각한 급성 부작용 없이 치료를 완료할 수 있었다. 한 연구에 의하면 전립선암의 방사선 치료 결과 급성 방사선 부작용이 70세 이상의 노인 환자에서 1–2주 더 빨리 나타나고, 특히 2등급 이상의 급성 비뇨기 부작용이 더 흔하게 나타난다고 보고하였다¹³⁾. 하지만, 골반부 조사를 제외하고 전립선과 정낭 부위에만 70 Gy까지 삼차원 입체조형 방사선 치료를 시행한 다른 연구에서는 이번 연구 결과와 같이 75세 이상과 미만 환자군 사이에 급성 부작용의 차이가 없었고, 오히려 노인 환자에서 더 우수한 생화학적 무병생존율을 보여 국소 방사선 치료가 노인에서 안전하고 효과적임을 보고하였다¹⁵⁾.

남성호르몬 차단요법은 근치적인 치료가 어려운 경우 또는 노인 환자에서 흔히 이용되는 치료법으로 75세 이상의 전립선암 환자 40% 이상에서 남성호르몬 차단요법이 일차적으로 적용되고 있다고 한다¹⁶⁾. 하지만, 남성호르몬 차단요법은 체지방량을 증가시키고 인슐린 감수성을 떨어뜨려서⁹⁾ 당뇨병 1.44배, 심혈관 질환 1.16배, 돌연 심장사를 1.16배 증가시킨다고 보고되고 있고¹⁰⁾, 남성호르몬 차단요법을 받는 환자 중 12.8%

Fig. 2. Comparison of isodose curves for (A) helical tomotherapy and (B) 3 dimensional-conformal radiotherapy.

에서 우울증이 나타난다는 보고되고 있어¹¹⁾ 부작용에 대한 주의가 필요하다. 이러한 부작용 등으로 인해 일차적 남성호르몬 차단요법은 최근 감소하는 추세를 보이고 있으며¹⁶⁾, 국소적 전립선암에서는 적용하지 않는 것을 권장하고 있다¹⁷⁾.

방사선 치료 기술의 발전으로 나선행 토모테라피 외에도 원뿔형빔 전산화 단층촬영(cone beam CT)를 이용한 영상유도 세기변조 방사선 치료, 입체적 세기변조 회전 방사선 치료(volumetric modulated arc therapy) 등과 같은 첨단 방사선 치료 기법들이 도입되면서 전립선암 환자에서 기존의 이차원 또는 삼차원 방사선 치료에 비해 방광이나 직장과 같은 주위 정상 조직의 방사선 노출을 최소화하고, 전립선에만 고선량의 방사선을 조사할 수 있게 되었다(Fig. 2). 78 Gy 전후의 고선량 방사선 치료는 기존의 70 Gy 정도의 통상적인 방사선 치료에 비해 생화학적 재발률(biochemical recurrence rate)을 의미 있게 낮출 수 있다고 알려져 있고¹⁸⁾, 특히 T1-T2의 국소 전립선암 환자에서는 고선량의 방사선 치료가 전립선 절제술과 비슷한 생화학적 제어율(biochemical control rate)을 보이는 것으로 보고되고 있어 전립선암의 방사선 치료에서 세기변조 방사선 치료를 이용한 고선량 방사선 조사가 주요 치료법으로 자리잡게 되었다¹⁹⁾.

고위험군 환자에서 림프절 전이의 예방 목적으로 골반부

방사선 치료(elective pelvic radiotherapy)가 시행되기도 하는데, 소장의 방사선 노출이 많아 설사와 복통, 오심, 구토 등의 급성 위장관 부작용의 주요 원인 중 하나로 알려져 있다²⁰⁾. 최근에는 예방적 골반부 조사가 국소 재발, 원격 전이, 생화학적 재발 등의 무진행 생존율(progression-free survival)에 영향을 주지 못한다는 연구 결과들로 인해 그 중요성이 줄어들고 있는 경향이 있지만²¹⁾, 고위험군에서는 여전히 논란이 남아 있는 상태이다. 이번 연구에서는 전립선과 정낭 주위에 국소 방사선 치료를 받은 환자들만을 분석하였고, 2등급 이상의 위장관 부작용을 호소하는 환자는 전체 환자에서 한 명도 없었다. 고위험군만을 대상으로 한 연구 결과가 나와야 하겠지만, 뚜렷한 이득이 증명되지 않는다면 림프절 전이가 없는 노인 환자에서 급성 방사선 부작용의 주요 원인 중 하나인 예방적 골반부 조사²⁰⁾를 제외하고 국소 조사만 시행하는 것도 치료 순응도를 높이는 방법이 될 수 있을 것이라 생각된다.

이번 연구에서 2등급의 급성 방사선 부작용은 8명(18.6%)의 환자에서 비뇨기에서만 나타났고, 나이에 따른 발생이나 정도의 차이는 없었다. 다만 소분할 조사의 시행 여부가 2등급의 급성 비뇨기 부작용과 의미 있는 상관관계를 보였는데, 소분할 조사는 일회 조사량을 증가시켜서 치료 기간과 총조사량을 줄이는 방사선 치료법이다. α/β 비가 정상 조직보다 낮은 전립선암의 조직 특성 때문에 통상 분할조사 보다는 소분할 조사가 전립선암에서 효과적일 것으로 예상되었고, 이와 관련된 많은 연구 결과들이 보고되고 있다. 여러 연구에서 소분할 조사가 통상 분할 조사와 방사선 부작용이 비슷하거나 더 적을 뿐 아니라 생화학적 제어율이 더 우수하다는 결과들을 보고하고 있어^{22,23)} 현재 진행되고 있는 무작위 대조군 연구들의 결과에 따라 전립선암 방사선 치료의 기본 치료법이 될 수도 있을 것이다. 하지만, 소분할 조사는 일회 조사량이 크기 때문에 이번 연구 결과에서처럼 방사선 부작용의 빈도가 증가한다는 보고도 있어²⁴⁾, 안정성과 치료 이득이 확실히 증명될 때까지는 신중해야 한다는 주장도 제기되고 있다²⁵⁾.

중앙 추적 기간이 11개월로 짧아 만성 부작용을 분석하지는 못했지만, 만성 부작용의 가장 중요한 예측 인자가 2등급 이상의 급성 부작용 유무인 점을 고려한다면¹⁹⁾ 만성 부작용의 빈도나 정도도 급성 부작용과 비슷한 결과를 얻을 것으로 추측된다. 전체 추적 기간 중 생화학적 재발을 보인 환자는 없었지만, 방사선 치료 이후에도 남성호르몬 차단요법을 받고 있는 환자가 17명(39.5%)이 포함되어 있어 방사선 치료의 치료 효과를 분석하기 위해서는 장기적인 추적 관찰이 필요할 것이다.

나선형 토모테라피를 통해 직장과 방광의 방사선 노출을 최소화할 수 있었고, 예방적 골반부 조사를 제외한 국소 방사선 치료를 통하여 소장의 방사선 노출을 차단할 수 있었다. 좀 더 많은 환자를 대상으로 하여 장기적인 추적 관찰이 필요하겠지만, 75세 이상의 노인 전립선암 환자에서도 나선형 토모테라피와 같은 영상유도 세기변조 방사선 치료를 이용한다면 심각한 부작용 없이 고선량의 방사선 치료를 안전하게 시행할 수 있을 것으로 생각된다.

요 약

연구배경: 나선형 토모테라피는 국소제어를 향상시키고 방사선 부작용을 줄일 수 있는 영상유도 세기변조 방사선 치료법이다. 나선형 토모테라피를 이용한 고선량 방사선 조사가 75세 이상의 노인 환자에서 심각한 부작용 없이 안전하게 시행할 수 있는지 확인하고, 75세 미만의 환자와 부작용 정도를 비교하고자 한다.

방법: 2011년 1월부터 2012년 8월까지 나선형 토모테라피를 이용하여 근치적 목적의 국소 방사선 치료를 받은 전립선암 환자를 대상으로 하여 75세 이상과 75세 미만의 두 군으로 나누어 급성 비뇨기 부작용과 하부 위장관 부작용을 비교하였다.

결과: 전체 환자 중 75세 이상은 20명, 75세 미만은 23명이었다. 방사선 치료는 34명의 환자에서 2 Gy씩 총 76-78 Gy가 조사되었고, 9명의 환자에서 2.5 Gy씩 총 70 Gy가 조사되었다. 두 군 모두에서 3등급 이상의 급성 부작용은 없었다. 2등급 이상의 부작용은 비뇨기에서만 나타났고, 75세 이상과 미만에서 각각 5명(25.0%)과 3명(13.0%)에서 나타났다. 두 군 사이의 급성 부작용 발생률은 차이가 없었다(genitourinary, $p=0.0484$; gastrointestinal, $p=0.826$). 소분할 조사만 2등급 급성 비뇨기 부작용과 의미있는 상관관계를 보였고($p=0.024$), 이 외에 T 병기, Gleason 점수, prostate specific antigen 수치, 동반 질환, 남성호르몬 차단요법 등에서는 유의한 관계를 찾을 수 없었다.

결론: 75세 이상의 노인 전립선암 환자에서 나선형 토모테라피와 같은 영상유도 세기변조 방사선 치료를 이용하여 심각한 부작용 없이 고선량의 방사선 치료를 안전하게 시행할 수 있었다.

REFERENCES

1. Kwak YS, Jeon HS, Lim YA. Appropriate use of prostate-spe-

- cific antigen in diagnosing carcinoma of the prostate. *J Korean Geriatr Soc* 1997;20:12-7.
2. Aus G, Hugosson J, Norlen L. Long-term survival and mortality in prostate cancer treated with noncurative intent. *J Urol* 1995;154(2 Pt 1):460-5.
3. Desch CE, Penberthy L, Newschaffer CJ, Hillner BE, Whittemore M, McClish D, et al. Factors that determine the treatment for local and regional prostate cancer. *Med Care* 1996;34:152-62.
4. Albertsen PC, Hanley JA, Fine J. 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005;293:2095-101.
5. Alibhai SM, Krahm MD, Fleshner NE, Cohen MM, Tomlinson GA, Naglie G. The association between patient age and prostate cancer stage and grade at diagnosis. *BJU Int* 2004;94:303-6.
6. Alibhai SM, Krahm MD, Cohen MM, Fleshner NE, Tomlinson GA, Naglie G. Is there age bias in the treatment of localized prostate carcinoma? *Cancer* 2004;100:72-81.
7. Hoffman KE. Management of older men with clinically localized prostate cancer: the significance of advanced age and comorbidity. *Semin Radiat Oncol* 2012;22:284-94.
8. Wong YN, Mitra N, Hudes G, Localio R, Schwartz JS, Wan F, et al. Survival associated with treatment vs observation of localized prostate cancer in elderly men. *JAMA* 2006;296:2683-93.
9. Smith MR, Lee H, Nathan DM. Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1305-8.
10. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:4448-56.
11. Pirl WF, Siegel GI, Goode MJ, Smith MR. Depression in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a pilot study. *Psychooncology* 2002;11:518-23.
12. Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer* 1993;72 (12 Suppl):3888-95.
13. Liu L, Glicksman AS, Coachman N, Kuten A. Low acute gastrointestinal and genitourinary toxicities in whole pelvic irradiation of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;38:65-71.
14. 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.
15. Geinitz H, Zimmermann FB, Thamm R, Schumertl A, Busch R, Molls M. 3D conformal radiation therapy for prostate cancer in elderly patients. *Radiother Oncol* 2005;76:27-34.
16. Gilbert SM, Kuo YF, Shahinian VB. Prevalent and incident use of androgen deprivation therapy among men with prostate cancer in the United States. *Urol Oncol* 2011;29:647-53.
17. Thompson I, Thrasher JB, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, Cookson MS, et al. Guideline for the management of clinically localized prostate cancer: 2007 update. *J Urol* 2007;177:2106-31.
18. Kuban DA, Tucker SL, Dong L, Starkschall G, Huang EH, Cheung MR, et al. 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.
19. Kupelian PA, Potters L, Khuntia D, Ciezki JP, Reddy CA, Reuther AM, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy <72 Gy, external beam radiotherapy > or =72 Gy, permanent seed implantation, or combined seeds/external beam radiotherapy for stage T1-T2 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:25-33.
20. Roach M 3rd, DeSilvio M, Lawton C, Uhl V, Machtay M, Seider MJ, et al. Phase III trial comparing whole-pelvic versus prostate-only radiotherapy and neoadjuvant versus adjuvant combined androgen suppression: Radiation Therapy Oncology Group 9413. *J Clin Oncol* 2003;21:1904-11.
21. Pommier P, Chabaud S, Lagrange JL, Richaud P, Lesaunier F, Le Prise E, et al. Is there a role for pelvic irradiation in localized prostate adenocarcinoma? Preliminary results of GETUG-01. *J Clin Oncol* 2007;25:5366-73.
22. Norkus D, Miller A, Kurtinaitis J, Haverkamp U, Popov S, Prott FJ, et al. A randomized trial comparing hypofractionated and conventionally fractionated three-dimensional external-beam radiotherapy for localized prostate adenocarcinoma: a report on acute toxicity. *Strahlenther Onkol* 2009;185:715-21.
23. Kupelian PA, Willoughby TR, Reddy CA, Klein EA, Mahadevan A. Hypofractionated intensity-modulated radiotherapy (70 Gy at 2.5 Gy per fraction) for localized prostate cancer: Cleveland Clinic experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;68:1424-30.
24. Yeoh EE, Holloway RH, Fraser RJ, Botten RJ, Di Matteo AC, Butters J, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiation therapy for prostate carcinoma: updated results of a phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:1072-83.
25. Lee WR. The ethics of hypofractionation for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:969-70.