

전립선암의 방사선치료시 방광 부피가 비뇨기계 부작용에 미치는 영향

이화여자대학교 의학전문대학원 방사선종양학교실

이지혜 · 서현숙 · 이경자 · 이레나

목 적: 국소적 전립선암에 대한 근치적 목적의 방사선치료시 3차원 입체조형방사선치료(3-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT) 또는 세기조절방사선치료(intensity modulated radiotherapy, IMRT)를 시행하면 직장 부작용이 현저히 감소하지만 비뇨기계 부작용의 발생률은 감소하지 않는다. 방사선 치료로 인한 급성 비뇨기계 부작용은 환자의 삶의 질을 저하시킬 뿐 아니라 만성 비뇨기계 부작용의 발생을 증가시킨다. 따라서 비뇨기계 부작용을 줄이기 위해 방광을 채운 상태에서 방사선치료를 하는 방법이 제안되었는데 이 경우 방사선 조사야에 포함되는 방광의 면적이 줄어들어 부작용이 감소한다고 알려져 있다. 본 연구에서는 전립선암의 방사선치료시 방광의 부피가 급성 비뇨기계 부작용에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 한다.

대상 및 방법: 전립선암으로 근치적 목적의 방사선치료를 받은 환자 42명을 대상으로 하였으며 대조군과 실험군이 각각 21명씩 포함되었다. 대조군은 본 연구가 계획되기 전에 방광 조절을 하지 않고 방사선치료를 시행 받은 환자 중 무작위로 추출하였고, 실험군은 치료 1시간 전 450 ml의 물을 마셔 방광을 채운 상태에서 방사선치료를 받은 환자들이었다. 모의치료시 설계용 CT와 초음파를 이용하여 방광의 부피를 측정하였고, 실험군에서는 방사선 치료 기간 동안 초음파로 매주 방광의 부피를 측정하였다.

결 과: 모의치료시 초음파로 측정한 방광의 부피와 CT로 측정한 방광의 부피는 유의한 상관성을 보여($r=0.679$) 방광 부피를 측정하는 데 있어 초음파의 정확성을 확인하였다. 실험군에서 같은 양의 물을 마셔도 방광의 부피는 환자에 따라 차이가 컸고(범위 22~352 ml), 방사선치료 기간 동안 방광의 부피는 일정하게 유지되지 않았다. 그러나 모의치료시 방광의 부피가 컸던 환자는 치료기간 중에도 방광의 부피가 큰 경향을 보였다. 실험군의 방광 부피는 평균 299 ± 155 mL이었고 대조군은 평균 187 ± 155 ml로, 일정량의 물을 마시면 방광 조절을 하지 않았을 때보다 방광 부피가 유의하게 증가하였고($p=0.009$), 실험군에서 급성 비뇨기계 부작용이 대조군보다 감소하였지만 통계적으로 유의하지는 않았다. 또한 방광의 부피가 클수록 부작용이 감소하는 경향을 보였고, 모의치료시 CT로 측정한 방광의 부피가 150 ml 이상이면 1등급과 2등급의 비뇨기계 부작용이 현저히 감소하였다($p=0.023$). 치료 기간 중의 방광 부피에 따른 부작용 발생률은 통계적으로 유의한 변화를 보이지 않았으나 방광의 부피가 클수록 1등급 부작용이 감소하는 경향을 보였고, 100 ml 이상인 경우에는 모든 등급의 부작용이 감소하는 경향을 보였다.

결 론: 방광을 채우고 방사선치료를 할 때 치료 기간 중 방광의 부피가 일정하게 유지되지 않았음에도 불구하고 방광 조절을 하지 않았을 때보다 비뇨기계 급성 부작용이 감소하는 경향을 보였고, 모의치료시 방광 부피가 150 mL 이상인 경우 부작용은 현저히 감소하였다. 따라서 전립선암 환자에서 방사선치료를 할 때 방광을 채우는 것이 급성 비뇨기계 부작용을 줄이는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

핵심용어: 전립선암, 방사선치료, 방광의 부피, 비뇨기계 부작용

서 론

국소적 전립선암에 대한 근치적 목적의 방사선치료 과정 중 직장 및 비뇨기계 부작용이 흔히 발생하며, 고선량의 방사선을 조사하는데 제한점이 된다. 3차원 입체조형방사선치료(3-dimensional conformal radiotherapy, 3DCRT) 또는 세기조절방사선치료(intensity modulated radiotherapy, IMRT)를 시행하면 기존의 통상방사선치료(conventional radiation

이 논문은 2008년 7월 15일 접수하여 2008년 11월 24일 채택되었음.
 책임저자: 서현숙, 이화여자대학교 의학전문대학원 방사선종양학교실
 Tel: 02)2650-5331, Fax: 02)2654-0363

E-mail: hyunssuh@ewha.ac.kr

이 논문은 과학기술부 원자력 연구기반 확충사업과 원자력 연구개발 사업의 지원으로 수행되었음.

therapy)에 비해 직장의 부작용이 현저히 감소되어 70 Gy 이상의 방사선을 안전하게 조사할 수 있지만^{1~7)} 비뇨기계 부작용에 대해서는 이득이 없다.^{3~5,8~11)}

통상방사선치료와 3DCRT를 비교한 무작위 연구에서 3DCRT를 시행 받은 환자는 2등급의 직장 부작용의 발생률이 약 10% 감소하였으나, 2등급의 방광 부작용의 발생률은 변화가 없었다.^{3~5)} IMRT를 시행하였을 경우에는 3DCRT에 비해 직장의 2등급 만성 부작용이 약 10~15%에서 줄어들데 반해 비뇨기계 부작용은 감소하지 않아서 2등급 부작용 발생률이 급성기에 약 30%, 만성기에 약 10~20%에서 발생했다. 1등급의 비뇨기계 부작용의 빈도는 약 50%에 달해 전립선암에 대한 방사선치료시 전체 환자의 50%에서 90%는 2등급 이하의 저등급 비뇨기계 부작용을 경험하였다.^{8~11)}

전립선암에 대해 근치적 방사선치료시 1일 선량 1.8 Gy에서 2.0 Gy로 주 5회 조사할 경우 총 70 Gy를 조사하는데 7주 내지 8주의 기간이 걸리는 것을 고려하면, 급성 비뇨기계 부작용이 저등급이라 할지라도 치료 기간 중 환자의 삶의 질에 미치는 영향은 매우 클 것으로 보인다. 실제로 방사선치료 기간 중 발생한 빈뇨와 잔뇨, 배뇨통 등으로 인하여 50%의 환자가 중등도 이상의 불편을 느낀다고 보고된 바 있다.¹²⁾ 또한 치료 기간 중 발생한 급성 비뇨기계 부작용은 만성 비뇨기계 부작용의 발생을 예측할 수 있는 인자이기도 하다.^{7,13)}

따라서 급성 비뇨기계 부작용을 줄이기 위한 노력으로 다양한 방법이 시도되었는데 그 중 하나는 방광을 채우고 방사선치료를 하는 것이다. 방광을 채우면 방사선 조사에 포함되는 방광의 면적이 줄어들어 부작용이 감소하게 된지만^{14~17)} 방광이 일정한 부피로 유지되지 않을 경우 전립선의 위치가 변해 전립선이 충분한 방사선량을 받지 못할 수 있는 문제점이 있다. 반대로 방광을 비울 경우 방사선을 받는 방광의 면적은 넓어지나 방광의 움직임이 줄어들어 정확한 선량계산이 가능하다.^{18~21)}

본 연구에서는 전립선암의 방사선치료 중 방광의 부피가 비뇨기계 급성 부작용에 미치는 영향에 대하여 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 환자 선정

2000년 12월부터 2007년 8월까지 이대목동병원에서 T1-2cN0M0의 전립선암으로 근치적 목적의 방사선치료를 받은 환자 42명을 대상으로 하였다. 2006년 2월 이전에 치료

받은 환자들은 방광조절을 하지 않았으며 21명을 무작위로 추출하여 대조군으로 정하였다. 2006년 2월 이후에 방사선치료를 받은 환자들은 정해진 프로토콜에 따라 방광을 채운 상태에서 방사선치료를 하였고 여기에 해당되는 23명의 환자 중 프로토콜을 잘 지킨 21명의 환자를 실험군으로 정하였다.

2. 방사선치료

모든 환자는 앙와위 자세에서 발목고정기구를 사용하여 모의치료를 시행하고 3 mm 간격으로 설계용 전산화 단층촬영(computed tomography, CT)을 하였다. 37명(대조군 18명, 실험군 19명)의 환자에서는 3DCRT로 전립선과 정낭에 54 Gy를 조사한 후 조사야를 축소하여 전립선에 70.2 Gy까지 조사하였다. 나머지 5명(대조군 3명, 실험군 2명)은 골반 내 림프절 전이 위험도가 높았던 환자들로, 골반강에 전후 좌우로 4분조사로 45 Gy를 조사한 후, 3DCRT로 전립선과 정낭에 54 Gy, 전립선에 70.2 Gy까지 조사하였다. 방사선치료는 선형가속기(Primus, Siemens, Germany)로 10 MV의 X-선을 이용하여 1일 선량 1.8 Gy로 주 5회 조사하였다.

3. 방광 부피의 조절과 측정

모든 실험군 환자는 방광을 채우기 위해 먼저 소변을 보아 방광을 완전히 비운 후 물 450 ml를 마시고 1시간 동안 소변을 참도록 하였다. 방광 부피는 모의치료시와 치료 기간 중 매주 측정하였고, 초음파(Acuson 128xp)와 설계용 CT (Somatom sensation 16, Siemens, Germany)를 이용하였다. 모의치료시에는 초음파와 CT로 방광 부피를 측정하였고, 치료기간 중에는 초음파만으로 방광 부피를 측정하였다. 대조군은 방광 조절을 특별히 하지 않았으며 방광 부피는 설계용 CT에서 측정하였다. 초음파와 CT를 이용한 방광 부피는 한 명의 관찰자(L. J.)가 측정하였다.

4. 방광 부피의 변동성과 부작용 평가

초음파로 측정된 방광 부피의 정확도는 모의치료시 초음파로 측정된 방광 부피(BV_{US})와 CT로 측정된 방광 부피(BV_{CT})를 비교하여 분석하였다. 치료 기간 동안 방광 부피의 변동성을 알아보기 위해 치료 기간 중 매주 측정된 방광 부피(BV_{wk1}, BV_{wk2}..... BV_{wkn})와 매주 측정된 방광 부피의 평균(BV_{USmean})을 구하고, BV_{wkn}와 BV_{USmean}의 절대값 차이, 그리고 BV_{wkn}와 BV_{US}의 절대값 차이를 구하였다. 그리고 BV_{USmean}와 BV_{CT}를 비교하여 모의치료시 방광 부피와 치료 기간 중의 방광 부피가 일치하는지 알아

Table 1. Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0

Adverse event	Grade	Description
Urinary frequency/urgency	1	Increase in frequency or nocturia up to 2 x normal; enuresis
	2	Increase >2 x normal but <hourly
	3	≥1 x/hr; urgency; catheter indicated
	4	—
	5	—
Urinary retention	1	Hesitancy or dribbling, no significant residual urine; retention occurring during the immediate postoperative period
	2	Hesitancy requiring medication; or bladder atony requiring indwelling catheter beyond immediate postoperative period for <6 weeks
	3	More than daily catheterization indicated; urological intervention indicated (e.g., TURP*, suprapubic tube, urethrotomy)
	4	Life-threatening consequences; organ failure (e.g., bladder rupture); operative intervention requiring organ resection indicated
	5	Death
Cystitis	1	Asymptomatic
	2	Frequency with dysuria; macroscopic hematuria
	3	Transfusion; intravenous pain medications; bladder irrigation indicated
	4	Catastrophic bleeding; major non-elective intervention indicated
	5	Death
Urinary incontinence	1	Occasional (e.g., with coughing, sneezing, etc.), pads not indicated
	2	Spontaneous, pads indicated
	3	Interfering with ADL [†] ; intervention indicated (e.g., clamp, collagen injections)
	4	Operative intervention indicated (e.g., cystectomy or permanent urinary diversion)
	5	—

*trans-urethral resection of prostate, †activities of daily life, Available from: <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>

보았다. 또한, 물을 마시는 것이 방광 부피를 유의하게 증가시키는지 보기 위해 실험군과 대조군의 방광 부피를 비교하고, 두 군의 부작용 발생률을 비교하였다. 방광 부피에 따른 비뇨기계 부작용 발생률은 모의치료시 방광 부피와 치료 기간 중 방광 부피 두 가지로 나누어 분석하였다. 급성 비뇨기계 부작용은 Common Toxicity Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) (Table 1)²²으로 매주 평가하였으며 치료 기간 중 나타난 가장 높은 등급의 부작용을 기록하였다.

5. 통계

BV_{CT}와 BV_{US}, BV_{US}와 BV_{USmean}, BV_{CT}와 BV_{USmean}의 상관관계는 Spearman 상관계수로 구하였고, 실험군과 대조군의 방광 부피는 Kolmogorov-Smirnov Z 검정으로 등분산성을 확인한 후 독립표본 T검정으로 비교하였다. BV_{CT} 및 BV_{USmean}에 따른 부작용 발생률은 교차분석 후 선형대 선형 결합이나 우도비 경향분석법을 이용하여 분석하였다. 모든 통계 처리는 SPSS 12.0K 프로그램을 사용하였으며 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

결 과

1. CT와 초음파의 방광 부피의 측정 비교

BV_{US}와 BV_{CT}는 물을 마신 후 각각 평균 56분, 69분 후에 측정하였다. 실험군의 BV_{US}는 평균 160±111 ml (범위 22~352 ml), BV_{CT}는 평균 299±155 ml (범위 92~737 ml)로 측정되었다. BV_{US}는 BV_{CT}의 55%로 초음파로 측정한 방광 부피가 CT로 측정한 방광 부피보다 작았으나 이들 사이의 상관계수는 0.679로 통계적으로 유의하였다(p=0.004).

2. 방광 부피의 주간 변동성

BV_{USmean}은 평균 134±48 ml (범위 61~252 ml)로 BV_{US}의 평균보다 26 ml 작았으며 두 값 사이에 통계적으로 유의한 차이는 없었다(p=0.553, Fig. 1). 각 환자의 BV_{wkr}의 표준편차는 평균 60 ml이었고, BV_{wkr}와 BV_{USmean}의 절대값 차이, BV_{wkr}와 BV_{US}의 절대값 차이는 각각 평균 112 ml (범위 0~308 ml), 44 ml (범위 0~203 ml)이었다. BV_{USmean}이 클수록 방광 부피의 변동성이 컸으며(Fig. 2) 치료 기간 중 시간에 따른 방광 부피의 변화는 일정한 패턴을 나타내지 않았다(Fig. 3).

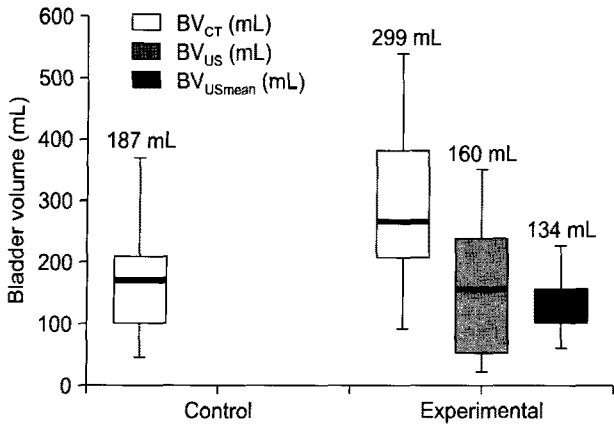


Fig. 1. Comparison of bladder volumes between control and experimental groups. The mean bladder volume measured by CT at simulation (BV_{CT}) in experimental group was larger than in control group significantly ($p=0.009$). In experimental group, the mean bladder volume measured by ultrasound at simulation (BV_{US}) was smaller than the bladder volume measured by CT. BV_{US} and the mean of the weekly bladder volumes during radiation therapy (BV_{USmean}) show no significant difference.

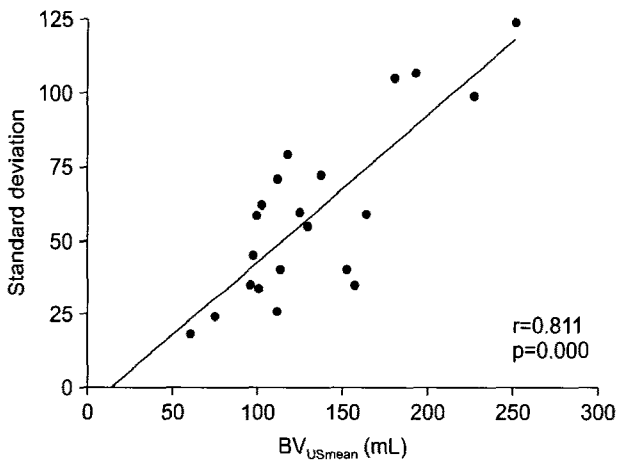


Fig. 2. Linear correlation graph of mean bladder volume during radiation therapy (BV_{USmean}) and standard deviation of weekly bladder volumes. As BV_{USmean} increased, the variation of the weekly bladder volumes increased.

BV_{USmean} 와 BV_{CT} 사이에는 상관성이 없었다($r=-0.064$, $p=0.784$). 그러나 예외적인 양극 값으로 인한 오류를 없애기 위해 BV_{USmean} 과 BV_{US} 의 차이가 가장 크게 나는 환자 2명을 제외하면 BV_{USmean} 와 BV_{CT} 사이의 상관계수가 0.514로 약한 상관관계를 보였다($p=0.042$).

위의 결과로 볼 때, 일정량의 물을 마시는 방법으로는 방광 부피가 일정하게 유지되지 않지만 모의치료시 방광 부피와 치료기간 중 방광의 평균 부피는 일치하는 경향을 보였다.

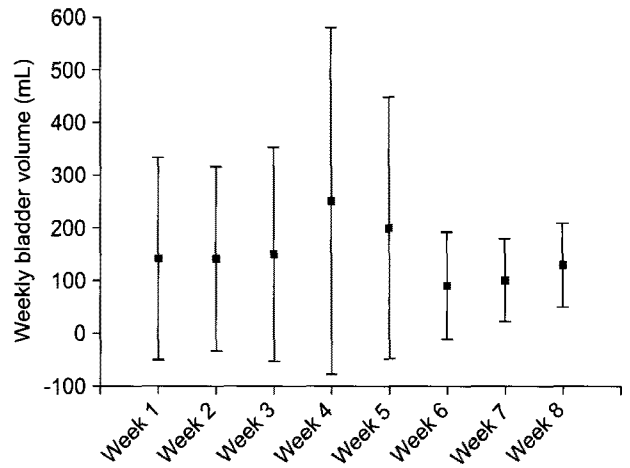


Fig. 3. Weekly bladder volumes of all patients during irradiation period showing no time-trend during irradiation period. Axis y means mean of bladder volumes of all patients measured by ultrasound \pm standard deviation.

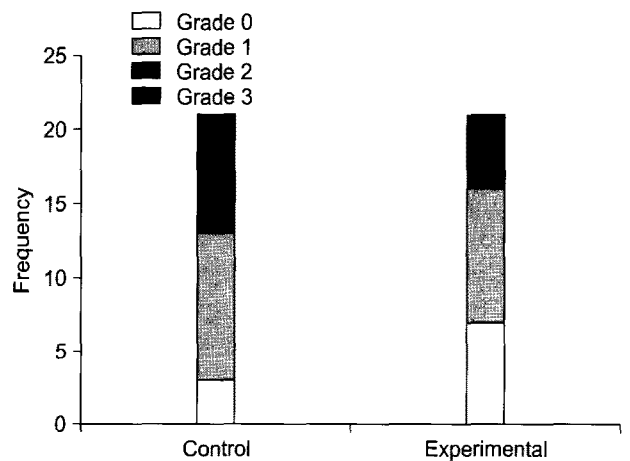


Fig. 4. Acute urinary toxicity profiles of control and experimental groups showing shift toward low grade toxicity in experimental group. The rate of Grade 1, Grade 2, and Grade 3 toxicity was 47.6%, 33.3% and 4.8%, respectively in control group, 42.9%, 19.0% and 4.8%, respectively in experimental group.

3. 실험군과 대조군의 방광 부피 및 급성 비뇨기계 부작용의 차이

대조군의 BV_{CT} 는 평균 187 ± 155 ml (범위 45~455 ml)으로 실험군의 BV_{CT} 평균인 299 ml보다 작았다($p=0.009$, Fig. 1). 모든 환자에서 급성 비뇨기계 부작용 발생률은 1등급 45.2%, 2등급 26.2%이었다. 실험군의 부작용 발생률은 1등급이 42.9%, 2등급이 19.0%이었고, 대조군은 1등급, 2등급 부작용이 각각 47.6%, 33.3%로 나타났다. 3등급 부작용은

Table 2. Acute Urinary Toxicity according to Initial Bladder Volume in All Patients

BV _{CT} * (ml)	N	Toxicity grade			BV _{CT} (ml)	N	Toxicity grade			P
		1	2	3			1	2	3	
< 250	25	52%	28%	8%	≥ 250	17	35%	24%	0%	0.096
< 200	19	47%	32%	11%	≥ 200	23	44%	22%	0%	0.094
< 180	17	41%	41%	12%	≥ 180	25	18%	16%	0%	0.013
< 150	13	39%	46%	15%	≥ 150	29	18%	17%	0%	0.002
< 120	11	36%	46%	9%	≥ 120	31	45%	26%	5%	0.229

BV_{CT}, bladder volume measured by CT at simulation

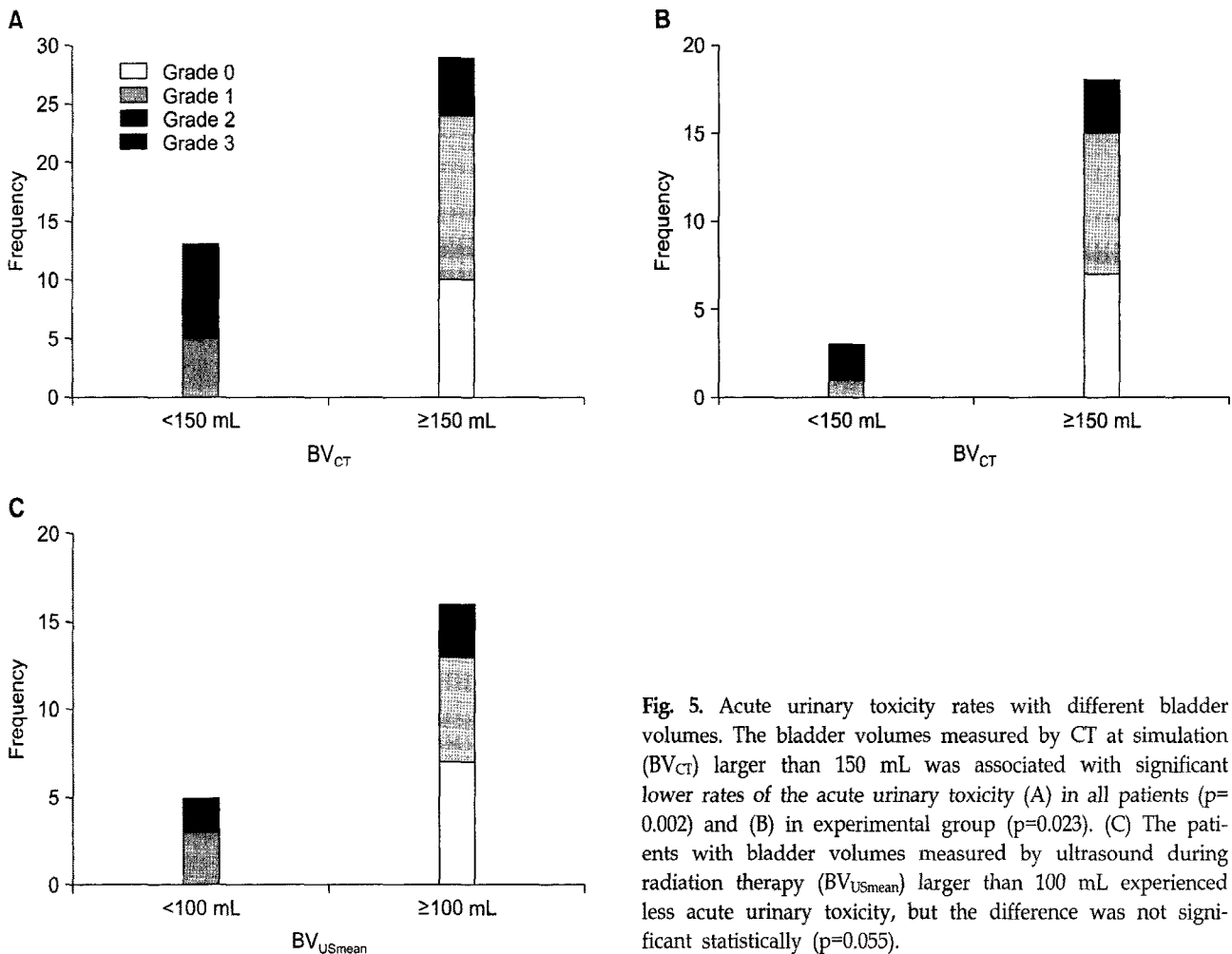


Fig. 5. Acute urinary toxicity rates with different bladder volumes. The bladder volumes measured by CT at simulation (BV_{CT}) larger than 150 mL was associated with significant lower rates of the acute urinary toxicity (A) in all patients (p=0.002) and (B) in experimental group (p=0.023). (C) The patients with bladder volumes measured by ultrasound during radiation therapy (BV_{USmean}) larger than 100 mL experienced less acute urinary toxicity, but the difference was not significant statistically (p=0.055).

실험군과 대조군에서 각각 1명씩 발생하였다. 실험군에서 부작용이 대조군보다 상대적으로 저등급 방향으로 이동되는 현상을 보였지만 통계적으로 유의하지 않았다(p=0.194, Fig. 4).

4. 방광 부피에 따른 급성 비뇨기계 부작용 차이

BV_{CT}가 증가할수록 급성 비뇨기계 부작용은 감소하는

경향을 보였다(p=0.276). 모든 환자를 BV_{CT}가 250 ml 이상인 군과 250 ml 미만인 군으로 나누고, 같은 방법으로 200 ml, 180 ml, 150 ml, 120 ml에 대해 각각 두 군으로 나누어 부작용 빈도를 비교하였다. 모든 경우에서 BV_{CT}가 큰 군에서 부작용 발생률이 낮았고, BV_{CT}를 나누는 기준이 작아질수록 두 군 사이의 부작용 차이가 커지다가 150 ml를 기점으로 다시 차이가 감소하였다(Table 2, Fig. 5). 실험군 환자만

Table 3. Acute Urinary Toxicity according to Initial Bladder Volume in Experimental Group

BV _{CT} * (ml)	N	Toxicity grade			BV _{CT} (ml)	N	Toxicity grade			P
		1	2	3			1	2	3	
< 250	8	50%	13%	13%	≥ 250	13	39%	23%	0%	0.473
< 200	5	40%	20%	20%	≥ 200	16	44%	19%	0%	0.185
< 180	5	40%	20%	20%	≥ 180	16	44%	19%	0%	0.185
< 150	3	33%	33%	33%	≥ 150	18	44%	17%	0%	0.023
< 120	2	50%	50%	0%	≥ 120	19	42%	16%	5%	0.346

BV_{CT}, bladder volume measured by CT at simulation

Table 4. Acute Urinary Toxicity according to Mean Bladder Volume during Radiation Therapy

BV _{USmean} * (ml)	N	Toxicity grade			BV _{USmean} (ml)	N	Toxicity grade			P
		1	2	3			1	2	3	
< 150	14	36%	21%	7%	≥ 150	7	57%	14%	0%	0.721
< 140	14	36%	21%	7%	≥ 140	7	57%	14%	0%	0.721
< 130	13	39%	15%	8%	≥ 130	8	50%	25%	0%	0.843
< 120	11	46%	18%	9%	≥ 120	10	40%	20%	0%	0.441
< 110	7	43%	29%	14%	≥ 110	14	43%	14%	0%	0.074
< 100	5	60%	20%	20%	≥ 100	16	38%	19%	0%	0.055
< 90	2	50%	0%	50%	≥ 90	19	42%	21%	0%	0.072
< 80	2	50%	0%	50%	≥ 80	19	42%	21%	0%	0.072

BV_{USmean}, mean of weekly bladder volumes measured by ultrasound during radiotherapy

을 대상으로 분석하였을 때에도 결과는 거의 차이를 보이지 않았다. 250 ml에서 120 ml 사이의 각 부피에 대해서 BV_{CT}가 그보다 큰 군에서 부작용이 적게 발생하는 경향을 보였고, BV_{CT}를 150 ml를 기준으로 나누었을 때 두 군 사이에 부작용 발생률의 차이가 가장 컸다(p=0.023, Table 3, Fig 5). 실험군에서 BV_{USmean}에 따른 부작용은 BV_{CT}에 따른 변화만큼 뚜렷한 양상을 보이지 않았다. BV_{CT}가 클수록 1등급과 2등급의 부작용이 모두 현저히 감소한 데 비하여 BV_{USmean}를 150 ml에서 80 ml까지 10 ml 간격으로 각각 그보다 큰 군과 작은 군으로 나누어 분석했을 때 BV_{USmean}에 따른 2등급 부작용은 큰 변화가 없었다. 그러나 BV_{USmean}이 작아질수록 1등급 부작용은 증가하는 추세를 보였고, BV_{USmean}가 100 ml 이상이면 100 ml 미만일 때보다 모든 등급의 부작용이 감소하는 경향을 보였다(p=0.055, Table 4, Fig. 5).

고안 및 결론

초음파를 이용한 방광 부피의 측정은 간편하고 비침습적인 방법으로 널리 이용되고 있다.^{23~24)} 본 연구에서 사용

한 2차원 초음파의 정확도는 3차원 초음파보다 떨어져 실제 방광 부피보다 20%에서 40% 작게 측정되지만 재현성이 뛰어나 이를 보정할 경우 비교적 정확한 방광 부피를 얻을 수 있다.²⁴⁾ 본 연구에서는 초음파로 측정된 방광 부피가 CT로 측정된 방광 부피의 55%로 다른 연구보다 차이가 큰 이유 중 하나는 초음파는 물을 마시고 평균 56분 후, CT는 평균 69분 후에 측정하여 그 사이에 방광 부피가 더 증가했기 때문으로 생각된다. BV_{US}와 BV_{CT}의 절대적인 차이는 크지만 상관계수가 0.679로 통계적으로 유의했으며, 이것은 BV_{US}가 BV_{CT}에 대해 일정 비율로 작게 측정된다는 것을 의미한다. 측정시각 차이에 따른 혼란변수를 최소화하기 위해 CT 촬영 후에 초음파를 시행한 환자 3명을 제외하면 BV_{CT}와 BV_{US}는 더 강한 상관성을 보였다(r=0.771, p=0.001).

이번 연구에서 방광을 비우고 물 450 ml를 마신 후 한 시간을 참는 방법은 방사선치료 기간 중 방광 부피를 일정하게 유지시키지 못했고, 이전의 다른 연구에서도 방광을 채우고 방사선치료를 할 때 방광 부피의 변동성이 크다고 보고하였다(Table 5).^{21,25~30)} 방광 부피가 일정하지 않았던 가장 큰 원인은 물 섭취량 이외에도 소변량을 결정짓는 요

Table 5. Bladder Filling Variations as Reported in the Literature

Author	N	Instruction to fill bladder	Bladder filling variation	Bladder volume change over time
Pinkawa ²⁵⁾	50	Feeling of the patient to have a full bladder	Mean BV* 225±124 ml Mean BV 220±89 ml	— 28% reduction
Lebesque ²⁶⁾	11	Not to void for 1.5 hours	Mean BV 250±118 ml	31% reduction
Stam ²⁷⁾	26	Comfortably full bladder	Mean BV	—
O'Doherty ²⁸⁾	66	Drinking 350 ml of water and holding for 1.5 hours	Group 1: 251±171 ml Group 2: 312±196 ml	
Roeske ²¹⁾	10	Full bladder (no specific mention)	Mean BV 187 ml	Increased in 50% of patients Decreased in 50% of patients
Fiorino ²⁹⁾	9	Not to void for 2 hours	SD [†] 25~30% Ratio smallest to largest BV=3.8	47% reduction
Present study	21	Drinking 450 ml of water and holding for 1 hour	Mean 299±155 ml	No reduction

*bladder volume, †standard deviation

인이 많다는 것이다. 일반적으로 소변량은 호르몬, 나이, 탈수 정도, 혈압, 환자의 활동량, 주위환경(기온, 고도) 및 환자의 기능적 방광용량(functional bladder capacity) 등의 영향을 받는다고 알려져 있는데,^{32~38)} 본 연구에서 이들 요인이 각 환자마다 모두 달랐다. 또한 O'Doherty 등²⁸⁾은 수술 후 방사선치료시 방광 부피가 클수록 치료 기간 중 방광 부피의 변화가 크다고 보고한 바 있으며 이번 연구에서도 유사한 결과를 보였다(Fig. 2). 실험군의 방광 부피는 방광 조절을 하지 않은 대조군 보다 유의하게 컸으므로 실험군의 방광 부피의 변동성 또한 대조군 보다 컸을 것으로 추정할 수 있다.

이전의 여러 연구에서 방사선 치료 기간 중 시간이 지날수록 인하여 방광부피 줄어든다고 보고하였다.^{26,27,29,31)} 이들 연구에서는 방광을 채우기 위해 환자가 불편하지 않을 정도로 방광이 충분히 찼다는 느낌을 가지도록 하거나 정해진 시간 내에 소변을 보지 않도록 하는 방법만을 사용하였다. 따라서 치료 기간 중 후반부로 갈수록 방광염 등으로 인해 기능적 방광용량이 줄어들어 환자가 마시는 물의 양이 줄었을 것으로 생각되며 이것이 방광부피가 감소한 원인 중 하나일 것이다. 본 연구에서는 치료 기간 중 방광 부피가 줄어드는 양상을 보이지 않았는데 이는 물 섭취량을 일정하게 조절하였기 때문에 기능적 방광용량이 줄었다 하더라도 방광의 절대적인 부피는 감소하지 않은 것으로 생각된다.

이와 같이 방광 부피에 변동성이 있을 때 가장 우려되는 것은 방사선조사야 내에서 전립선 위치가 변하는 것이다. 그러나 여러 연구에서 전립선의 움직임이 방광 부피에 영향을 받지 않는다고 보고하였는데, Fiorino 등²⁹⁾에 따르면 방광 부피가 3.8배 커져도 방광의 모양이 위쪽, 앞쪽으로

늘어나서 전립선이 접해있는 아래쪽, 뒤쪽으로는 방광의 위치 변화가 거의 나타나지 않았다고 한다. Pinkawa 등¹⁴⁾은 방광을 채운 경우와 비운 경우에 방광의 움직임과 전립선과 정낭의 위치변화를 비교하여 보고한 바 있다. 이 연구 결과에 따르면 방광을 채웠을 경우에 방광의 부피 변동성이 더 컸음에도 불구하고 방광벽의 옆쪽, 뒤쪽, 아래쪽의 움직임은 모두 5 mm 이하였고, 방광목(bladder neck)은 방광 부피에 관계없이 거의 움직이지 않았다. 전체 환자 중 전립선과 정낭이 3 mm 이상 움직인 경우도 방광을 채운 경우와 비운 경우에 차이가 없었다. Antolak 등³¹⁾의 연구도 비슷한 결과를 보였는데 방사선치료 중 격주로 CT를 찍어 전립선 및 정낭의 위치 변화를 관찰한 결과, 좌우로 0.09 cm, 아래 위로 0.36 cm, 앞뒤로 0.41 cm 움직였고 모든 방향의 움직임이 방광 부피와 무관하다고 하였다.

Lebesque 등²⁶⁾에 의하면 방광 부피가 클수록 고선량을 받는 방광벽의 면적이 감소하였고, 이에 따라 선량체적히스토그램(dose-volume histogram, DVH)에서 정상조직합병증확률(normal tissue complication probability, NTCP)이 감소하였다고 한다. Pinkawa 등¹⁵⁾은 방광 부피가 증가할수록 처방선량의 50%, 90% 이상을 조사받는 방광의 면적이 감소하는 것을 관찰하였고, 이 면적이 작은 환자에서 배뇨곤란과 빈뇨가 적게 발생한다고 보고하였다. 또한, Michalski 등⁶⁾에 따르면 처방선량의 30% 이상을 받는 방광 면적이 증가할수록 급만성 비뇨기계 부작용이 증가하였다고 한다. 이번 연구에서 실험군의 방광 부피의 평균은 299 ml로 대조군의 방광 부피의 평균인 187 ml 보다 현저하게 증가하였고, 실험군에서 부작용 발생률이 줄어드는 경향을 보였다. 그리고 모든 환자에서 방광 부피가 커질수록 비뇨기계 부작용이 감소하는 경향을 보였다. 이러한 결과는 전립선에

방사선치료를 할 때 방광을 채우면 방사선 조사야 안에 포함되는 방광의 면적이 상대적으로 줄어들어 부작용이 감소한다는 위의 연구 결과를 뒷받침한다. 그러나 본 연구에서 실험군과 대조군의 부작용 발생률이 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았는데, 그 원인은 환자수가 42명으로 적었고, 대조군의 방광 부피가 평균 187 ml로 방광의 부피에 따른 부작용 차이가 가장 현저했던 150 ml 보다 컸기 때문으로 생각된다. 다른 원인은 방광 부피가 커져도 요도가 받는 방사선량은 변화가 없기 때문에 요도의 손상으로 인한 비뇨기계 증상은 감소시킬 수 없었다는 점이다.

전립선암 환자들은 방사선치료를 받기 전부터 빈뇨나 요절박 등 비뇨기계 증상을 동반하는 경우가 대부분이어서 방광을 채우는 것에 대해 불편을 느낀다. 따라서 환자에게 불편을 초래하지 않으면서 부작용을 줄일 수 있는 최소의 방광 부피를 찾기 위해 방광 부피에 따른 부작용 빈도를 분석하였다. 모든 환자를 대상으로 했을 때 BV_{CT}가 150 ml 이상이 되면 150 ml 미만일 때에 비해 2등급 부작용의 발생률이 46%에서 17%, 1등급 부작용의 발생률은 39%에서 18%로 감소하였다. 실험군만 포함시키면 BV_{CT}가 150 ml 이상이면 2등급 부작용 발생률이 17%로 150 ml 미만일 때의 33%보다 현저히 감소하였다. 또한 실험군에서 BV_{USmean}이 100 ml 이상이 되면 1등급 부작용은 60%에서 38%로 감소하였다. 본 연구에서 초음파로 측정된 방광 부피가 CT보다 작은 점을 고려하면 앞의 두 결과는 같은 의미로 해석될 수 있을 것이다. 치료기간 중 방광 부피가 일정하게 유지되지 못했음에도 불구하고, 두 환자를 제외하면 모의치료시 방광 부피가 클수록 치료기간 중 방광 부피의 평균이 컸다. BV_{CT}와 BV_{USmean}에 따른 부작용의 빈도가 비슷한 경향을 보인 것도 이 때문으로 생각된다. 실험군 환자만을 대상으로 하면 전체 환자를 분석했을 때보다는 부작용 차이가 작게 나타났는데 이는 각 집단에 포함된 환자 수가 적기 때문일 것으로 생각된다.

본 연구는 전립선암에 대한 근치적 치료로 3DCRT를 시행하여 70.2 Gy를 조사받은 환자를 대상으로 하였다. 전립선암은 고선량의 방사선을 조사할수록 재발률이 낮아진다고 알려져 있어^{39~42)} 방사선량을 높이기 위한 노력이 계속되고 있고, 이를 위해 점차 IMRT를 시행하는 추세이다. 따라서 70.2 Gy 이상의 방사선량을 조사하였을 경우나 IMRT를 시행하였을 경우에도 본 연구 결과가 유효한지 앞으로 연구가 더 진행되어야 할 것이다.

결론적으로, 방사선치료 전 일정량의 물을 마셔도 방광의 부피가 일정하게 유지되지 못하지만 물을 마시지 않은 경우에 비해 방광 부피는 유의하게 증가하였고, 모의치료

시 방광의 부피가 크면 치료 기간 동안에 방광의 부피가 큰 경향을 보였다. 방광의 부피가 클수록 급성 비뇨기계 부작용은 감소하는 경향을 보였으며, 모의치료시 CT로 측정된 방광 부피가 150 ml 이상일 때와 치료기간 동안 초음파로 측정된 방광 부피가 100 ml 이상일 때 부작용이 감소하였다. 따라서 전립선암 환자에서 방사선치료를 할 때 방광을 채우는 것이 급성 비뇨기계 부작용을 줄이는 데 도움이 될 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

1. Zelefsky M, Moughan J, Owen J, et al. Changing trends in national practice for external beam radiotherapy for clinically localized prostate cancer: the 1999 Patterns of Care survey for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1053-1061
2. Kuban DA, Thames HD, Levy LB, et al. Long-term multi-institutional analysis of stage T1-T2 prostate cancer treated with radiotherapy in the PSA era. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:915-928
3. Dearnaley DP, Khoo VS, Norman AR, et al. Comparison of radiation side-effects of conformal and conventional radiotherapy in prostate cancer: a randomised trial. *Lancet* 1999;353:267-272
4. Koper PC, Stromm JC, Putten WL, et al. Acute morbidity reduction using 3DCRT for prostate carcinoma: a randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:727-734
5. Koper PC, Jansen P, Putten W, et al. Gastro-intestinal and genito-urinary morbidity after 3D conformal radiotherapy of prostate cancer: observations of a randomized trial. *Radiat Oncol* 2004;73:1-9
6. Michalski JM, Winter K, Purdy JA, et al. Preliminary evaluation of low-grade toxicity with conformal radiation therapy for prostate cancer on RTOG 9406 dose levels I and II. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:192-198
7. Zelefsky MJ, Cowen D, Fuks Z, et al. Long term tolerance of high dose three-dimensional conformal radiotherapy in patients with localized prostate carcinoma. *Cancer* 1999;85:2460-2468
8. Zelefsky MJ, Fuks Z, Happersett L, et al. Clinical experience with intensity modulated radiation therapy (IMRT) in prostate cancer. *Radiother Oncol* 2000;55:241-249
9. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High-dose intensity modulated radiation therapy for prostate cancer: early toxicity and biochemical outcome in 772 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:1111-1116
10. Zelefsky MJ, Fuks Z, Hunt M, et al. High dose radiation delivered by intensity modulated conformal radiotherapy improves the outcome of localized prostate cancer. *J Urol* 2001;166:876-881
11. Zelefsky MJ, Fuks Z, Leibel SA. Intensity-modulated radi-

- ation therapy for prostate cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002;3:229-237
12. **Goldner G, Wachter-Gerstner N, Wachter S, et al.** Acute side effects during 3-D-planned conformal radiotherapy of prostate cancer. Differences between patient's self-reported questionnaire and the corresponding doctor's report. *Strahlenther Onkol* 2003;179:320-327
 13. **Schultheiss TE, Lee WR, Hunt MA, et al.** Late GI and GU complications in the treatment of prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:3-11
 14. **Pinkawa M, Asadpour B, Gagel B, et al.** Prostate position variability and dose-volume histograms in radiotherapy for prostate cancer with full and empty bladder. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;53:856-861
 15. **Pinkawa M, Fishedick K, Branka A, et al.** Low-grade toxicity after conformal radiation therapy for prostate cancer-impact of bladder volume. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64:835-841
 16. **Kim TH, Chie EK, Kim DY, et al.** Comparison of the belly board device method and the distended bladder method for reducing irradiated small bowel volumes in preoperative radiotherapy of rectal cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;62:769-775
 17. **Pinkawa M, Siluschek J, Gagel B, et al.** Postoperative radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2007;183:23-29
 18. **Higgins PD, Weaver R, Dusenbery, KE.** Evaluation of bladder dose in intensity-modulated radiation therapy of the prostate. *Medi Dosim* 2006;31:197-200
 19. **Kupelian PA, Langen KM, Zeidan OA, et al.** Daily variations in delivered doses in patients treated with radiotherapy for localized prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:876-882
 20. **Han Y, Shin EH, Huh SJ, et al.** Interfractional dose variation during intensity-modulated radiation therapy for cervical cancer assessed by weekly ct evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:617-623
 21. **Roeske JC, Forman JD, Mesina CF, et al.** Evaluation of changes in the size and location of the prostate, seminal vesicles, bladder, and rectum during a course of external beam radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1321-1329
 22. The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (NCI CTCAE v3.0). Available from: <http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html>. Accessed June 10, 2007
 23. **Schnider P, Birner P, Gendo A, Ratheiser K, Auff E.** Bladder volume determination: portable 3-D versus stationary 2-d ultrasound device. *Arch Phys Med Rehabil* 2000;81:18-21
 24. **Byun S, Kim HH, Lee E, Paick J, Kamg W, Oh S.** Accuracy of bladder volume determinations by ultrasonography: are they accurate over entire bladder volume range? *Urology* 2003;62:656-660
 25. **Pinkawa M, Asadpour B, Siluschek J, et al.** Bladder extension variability during pelvic external beam radiotherapy with a full or empty bladder. *Radiat Oncol* 2007;83:163-167
 26. **Lebesque JV, Bruce AM, Kroes G, et al.** Variation in volumes, dose-volume histograms, and estimated normal tissue complication probabilities of rectum and bladder during conformal radiotherapy of T3 prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;33:1109-1119
 27. **Stam MR, vanLin EN, Vight LP, et al.** Bladder filling variation during radiation treatment of prostate cancer: can the use of a bladder ultrasound scanner and biofeedback optimize bladder filling? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:371-377
 28. **O'Doherty UM, McNair HA, Norman AR, et al.** Variability of bladder filling in patients receiving radical radiotherapy to the prostate. *Radiat Oncol* 2006;79:335-340
 29. **Fiorino C, Foppiano F, Franzone P, et al.** Rectal and bladder motion during conformal radiotherapy after radical prostatectomy. *Radiat Oncol* 2005;74:187-195
 30. **Bayley AJ, Catton CN, Haycocks T, et al.** A randomized trial of supine vs. prone positioning in patients undergoing escalated dose conformal radiotherapy for prostate cancer. *Radiat Oncol* 2004;70:37-44
 31. **Antolak JA, Rosen II, Childress CH, Zagars GK, Pollack A.** Prostate target volume variations during a course of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:661-672
 32. **Rowe JW, Shock NW, DeFronzo RA, et al.** The influence of age on the renal response to water deprivation in man. *Nephron* 1976;17:270-278
 33. **Kirkland, JL, Lye M, Levy DW, Banerjee, AK.** Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people. *Br Med J* 1983;287:1665-1667
 34. **Sugimoto E.** Analysis of salt and water intake by continuous determination of blood volume and plasma sodium concentration. *Jpn J Physiol* 1988;38:519-529
 35. **Maughan RJ, Watson P, Evans GH, Broad N, Shirreffs SM.** Water balance and salt losses in competitive football. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* 2007;17:583-594
 36. **Yeung CK, Sit FK, To LK, et al.** Reduction in nocturnal functional bladder capacity is a common factor in the pathogenesis of refractory nocturnal enuresis. *BJU Int* 2002;90:302-307
 37. **Rushon HG, Belman AB, Zaontz MR, Skoog SJ, Sihelnik S.** The influence of small functional bladder capacity and other predictors on the response to desmopressin in the management of monosymptomatic nocturnal enuresis. *J Urol* 1996;156:651-655
 38. **Eller DA, Austin PF, Tanguay S, Homsy YL.** Daytime functional bladder capacity as a predictor of response to desmopressin in monosymptomatic nocturnal enuresis. *Eur Urol* 1998;3:25-29
 39. **Zietman AL, DeSilvio ML, Slater JD, et al.** 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
 40. **Pollack A, Zagars GK, Starkschall G, et al.** Prostate cancer radiation dose response: results of the M.D. Anderson

- phase III randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53:1097-1105
41. **Peeters ST, Heemsbergen WD, Koper PC, et al.** Dose-response in radiotherapy for localized prostate cancer: results of the dutch multicenter randomized phase III trial comparing 68 Gy of radiotherapy with 78 Gy. *J Clin Oncol* 2006;24:1990-1996
42. **Park SW, Oh DH, Bae HS, Cho BC, Park JH, Han SH.** Application of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) in Prostate Cancer. *J Koreans Soc Ther Radiol Oncol* 2002;20:68-72

Abstract

The Impact of Bladder Volume on Acute Urinary Toxicity during Radiation Therapy for Prostate Cancer

Jihae Lee, M.D., HyunSuk Suh, M.D., Kyung-ja Lee, M.D., Rena Lee, Ph.D. and Myungsoo Kim, M.D.

Department of Radiation Oncology, Ewha Womans University College of Medicine

Purpose: Three-dimensional conformal radiation therapy (3DCRT) and intensity-modulated radiation therapy (IMRT) were found to reduce the incidence of acute and late rectal toxicity compared with conventional radiation therapy (RT), although acute and late urinary toxicities were not reduced significantly. Acute urinary toxicity, even at a low-grade, not only has an impact on a patient's quality of life, but also can be used as a predictor for chronic urinary toxicity. With bladder filling, part of the bladder moves away from the radiation field, resulting in a small irradiated bladder volume; hence, urinary toxicity can be decreased. The purpose of this study is to evaluate the impact of bladder volume on acute urinary toxicity during RT in patients with prostate cancer.

Materials and Methods: Forty two patients diagnosed with prostate cancer were treated by 3DCRT and of these, 21 patients made up a control group treated without any instruction to control the bladder volume. The remaining 21 patients in the experimental group were treated with a full bladder after drinking 450 mL of water an hour before treatment. We measured the bladder volume by CT and ultrasound at simulation to validate the accuracy of ultrasound. During the treatment period, we measured bladder volume weekly by ultrasound, for the experimental group, to evaluate the variation of the bladder volume.

Results: A significant correlation between the bladder volume measured by CT and ultrasound was observed. The bladder volume in the experimental group varied with each patient despite drinking the same amount of water. Although weekly variations of the bladder volume were very high, larger initial CT volumes were associated with larger mean weekly bladder volumes. The mean bladder volume was 299 ± 155 mL in the experimental group, as opposed to 187 ± 155 mL in the control group. Patients in experimental group experienced less acute urinary toxicities than in control group, but the difference was not statistically significant. A trend of reduced toxicity was observed with the increase of CT bladder volume. In patients with bladder volumes greater than 150 mL at simulation, toxicity rates of all grades were significantly lower than in patients with bladder volume less than 150 mL. Also, patients with a mean bladder volume larger than 100 mL during treatment showed a slightly reduced Grade 1 urinary toxicity rate compared to patients with a mean bladder volume smaller than 100 mL.

Conclusion: Despite the large variability in bladder volume during the treatment period, treating patients with a full bladder reduced acute urinary toxicities in patients with prostate cancer. We recommend that patients with prostate cancer undergo treatment with a full bladder.

Key Words: Prostate cancer, Radiation therapy, Bladder volume, Urinary toxicity