

<중설>

첨단 암 치료로서 중입자치료의 임상적 유용성에 대한 고찰

최상규

단국대학교 의과대학 방사선종양학교실

Literature Review of Clinical Usefulness of Heavy Ion Particle as an New Advanced Cancer Therapy

Choi Sang Gyu

Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Dankook University

Abstract Heavy ion particle, represented carbon ion, radiotherapy is currently most advanced radiation therapy technique. Conventional radiation therapy has made remarkable changes over a relatively short period of time and leading various developments such as intensity modulated radiation therapy, 4D radiation therapy, image guided radiation therapy, and high precisional therapy. However, the biological and physical superiority of particle radiation, represented by Bragg peak, can give the maximum dose to tumor and minimal dose to surrounding normal tissues in the treatment of cancers in various areas surrounded by radiation-sensitive normal tissues. However, despite these advantages, there are some limitations and factors to consider. First, there is not enough evidence, such as large-scale randomized, prospective phase III trials, for the clinical application. Secondly, additional studies are needed to establish a very limited number of treatment facilities, uncertainty about the demand for heavy particle treatment, parallel with conventional radiotherapy or indications. In addition, Bragg peak of the heavy particles can greatly reduce the dose to the normal tissues front and behind the tumor compared to the photon or protons. High precision and accuracy are needed for treatment planning and treatment, especially for lungs or livers with large respiratory movements. Currently, the introduction of the heavy particle therapy device is in progress, and therefore, it is expected that more research will be active.

Key Words: Carbon ion, Heavy ion particle, Radiotherapy, Bragg peak, Proton

중심 단어: 탄소이온, 중이온 입자, 방사선치료, 브래그 피크, 양성자

I. 서론

수술, 항암화학요법과 더불어 암의 3대 표준요법인 방사선치료는 세포의 DNA의 이중 나선구조를 직접 혹은 간접으로 파괴하여 세포의 분열과 증식을 파괴하거나 억제함으로써 치료 효과를 나타내며 암세포뿐만 아니라 정상세포에도 똑같은 기전으로 작용하나 암세포와 정상세포의 회복능이 차이가 있기 때문에 유용성을 가지는데, 전리 방사선인 X선과 감마선과 같은 고에너지 전자기파를 이용하는 것이 가장

일반적이며 탄소 이온이나 양성자를 이용한 입자 방사선치료도 국내외에서 일부 특정 암에서 임상적으로 유용하게 사용되고 있다. 방사선치료의 목적은 암 조직에 고선량을 조사하고 주변의 정상 조직은 최소한의 선량만 조사하여 치료율을 높이고 치료로 인한 부작용을 최소화하는 데 있다. 1951년 미국 스탠포드 대학병원에 처음으로 설치된 코발트 치료기를 시작으로 초고압(Megavoltage) 방사선치료가 시작되고 이후 개발된 선형가속기는 물리적인 특성상 좀 더 심부에 위치한 종양의 치료가 가능해지면서 방사선치료의

Corresponding author: Sang-Gyu Choi, Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Dankook University, 201, Manghyang-ro, Dongnam-gu, Cheonan, Chungcheongnam-do, 31116, Dankook Univ. Hospital Republic of Korea / Tel: +82-41-550-6930 / E-mail: amiran@hanmail.net

Received 1 November 2019; Revised 29 November 2019; Accepted 12 December 2019

Copyright ©2019 by The Korean Journal of Radiological Science and Technology

적응증이 되는 암의 종류와 대상도 많아지기 시작했다. 이후 CT, MRI, 그리고 PET/CT 와 같은 첨단 영상 진단 장비들이 개발되고 컴퓨터 기술이 비약적으로 발전하여 치료 용적을 보다 정확히 입체적으로 확인할 수 있게 되면서 2차원 방사선치료를 거쳐 3차원 입체 조형치료(3-dimensional conformal radiotherapy), 그리고 보다 발전된 치료기법인 세기조절 방사선치료(Intensity Modulated Radiotherapy; IMRT) 와 이를 이용한 정밀 방사선치료까지 치료 기술도 획기적으로 발전해왔다[1]. 하지만 전리 방사선이 가지는 방사선생물학적, 물리적 특성상 X선을 이용한 방사선치료의 발전은 정제기에 와있는 상태이다. 최근 브래그피크를 이용한 보다 새로운 치료 기술인 입자 방사선치료가 기존의 방사선 치료가 가진 제한점을 극복할 수 있는 기대감으로 활발한 임상 적용이 연구되고 있어 관심을 얻고 있다. 이에 본고에서는 일부 국내 의료기관에서 향후 도입 예정인 중입자치료의 특성과 임상적용 사례 및 연구결과에 대해 문헌 고찰을 통해 살펴보고자 한다.

II. 입자 방사선의 특성

중입자치료는 1946년 미국의 핵물리학자인 Robert Wilson 이 fast proton이 가지는 특징적인 선량 분포에 착안해 국소 종양 치료에 양성자를 사용할 것을 제안하면서 시작하였다[2]. 이후 1954년과 1957년에 로렌스 버클리 연구소에서 양성자와 헬륨 이온을 이용한 치료가 처음 시행되었고[3, 4] 현재는 세계적으로 미국에서만 30여개의 병원에서 양성자센터가, 한국에서는 2개 병원에서 운영 중이고, 중입자치료는 일본과 독일을 포함하여 10여개 센터에서 운영 중이며 한국에서는 연세의료원과 서울대병원에서 건립 예정이다[5, 6].

물질의 기본 단위인 원자는 양전하를 띤 양성자를 포함한 원자핵과 이 원자핵 주위를 돌고 있는 궤도전자들로 구성된다. X선이나 감마선 같은 전자기파 방사선은 인체의 조직에서 원자핵과 전자와 반응하여 광전 효과(Photoelectric effect), 전자쌍생성(Pair production), 그리고 콤프톤산란(Compton scattering) 같은 1차 반응을 일으켜 고에너지의 전자를 발생시키며, 최외각 전자를 전리(Ionization) 및 여기(Excitation) 시키면서 에너지를 인체 조직에 전달하게 된다. 이런 과정을 이온화라고 하며 방사선은 이런 이온화를 통해 생물학적 손상을 주게 되며, 특히 DNA를 손상시킨다[7].

전자기파 방사선은 인체 내에 흡수될 때 build-up 이라는 특성을 보이는데 이는 인체 내에 전달된 에너지가 입사

하는 순간부터 서서히 증가하여 최고점을 지나면 감소하는 것을 말하며 인체와 방사선이 반응하여 만들어진 전자들이 생성된 위치에서 에너지를 전달하는 것이 아니라 그 자체가 운동에너지를 가지고 일정 깊이를 전진한 후 정지되기 때문이다[8]. X선은 질량과 전하가 없어서 대부분의 에너지가 입사하는 인체의 표면과 근처에 전달되고 점차 감소하게 되어 상대적으로 정상 조직에 불필요한 선량이 많아지는 문제가 있다. 선량 - 깊이 분포에서 전자기파 방사선이 보이는 이런 특성과는 달리 중입자는 인체를 통과하면서 속도가 느려지고 전자와의 상호작용이 증가하는데 양성자가 멈추는 깊이가 근처에서 축적된 에너지가 최대가 된다. 이후 급격히 감소하면서 사라지게 되며 에너지가 최대로 전달되는 영역을 브래그 피크(Bragg Peak)라 한다[9, 10], [Fig. 1]. X선 방사선치료의 경우 Build-up 때문에 입사되는 표면을 포함한 근처의 정상조직과 종양의 뒤쪽에 위치한 정상조직에 많은 에너지가 전달되어 조직 손상을 초래할 수 있으나 입자 방사선은 브래그 피크의 특성으로 종양의 앞쪽 정상조직에는 소량의 방사선이 노출되고 원하는 종양 깊이에서 최대의 에너지를 전달하고 바로 소멸하기 때문에 깊이-선량분포 특성상 훨씬 우월한 장점을 가지게 되어 방사선으로 인한 손상을 최소화할 수 있다[11, 12, 51].

입자 방사선의 또 하나의 특성은 상대생물학적 효과(Relative Biologic Effect ; RBE)와 선형 에너지전이(Linear Energy Transfer, LET)의 방사선생물학적 우월성이다. 전리 방사선의 종류가 다르면 같은 선량의 피폭을 받더라도 발생하는 생물학적 효과도 다르다. 이를 상대 생물학적 효과(RBE)라 하며 동일한 생물학적 효과를 발생시키는데 필요한 250 keV 에너지의 X선 선량과 비교하고자 하는 방사선의 선량의 비율로 정의된다[13]. 임상적으로 이용되는 양성자의 RBE는 ICRU의 권고에 의하면 일반적으로 1.1로 알려지고 있으나[14] 탄소 이온으로 대표되는 중입자는 2-3으로 중입자의 상대생물학적효과가 더 커서 암세포 살상능력이 훨씬 뛰어나다[15]. RBE는 LET와도 밀접한 연관이 있는데 LET란 전리방사선이 매질을 통과하면서 1 μ m의 단위 거리당 전달하는 에너지의 양(keV)을 말하며 입자의 질량이 클수록, 입자가 깊이 들어갈수록 LET는 증가한다. 전자기파 방사선의 LET가 10 keV/ μ m 미만인데 반해 입자방사선의 LET는 30-200 keV/ μ m으로 LET가 높을수록 방사선 민감도가 증가하며 LET가 증가할수록 RBE는 완만히 증가하다가 100 keV/ μ m에서 RBE는 최고치를 보인다[16], [Fig. 2].

방사선조사 시 일반적으로 산소분압의 차이에 따라 생물학적 효과가 다른데 산소분압이 높아질수록 방사선 민감도는 증가하며 RBE나 LET에 역상관 관계를 가진다. 이를 산

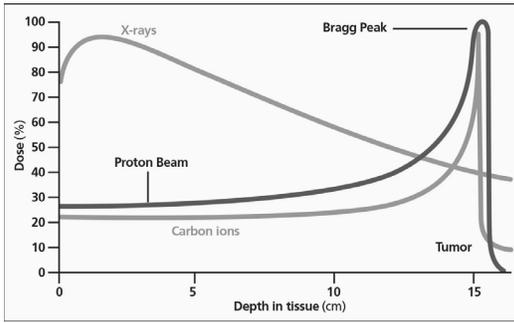


Fig. 1. Bragg peak

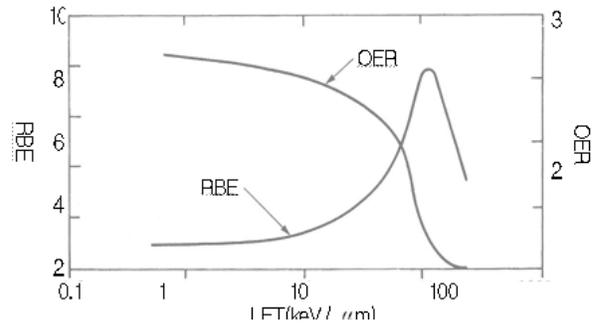


Fig. 2. OER & RBE as a function of LET

Table 1. Comparison of X-rays, Protons, and Heavy ions

Parameter	X-rays	Protons	Carbon ions
Volume of irradiated normal tissue	Large	Small	Smallest
Biological effectiveness			
In tumor tissue	Low	Low	High
In normal tissue	Low	Low	Low
Targeting precision	Low	High	Highest
System cost	Low	High	Highest
Worldwide centers, No.	Thousands	55	10

소 효과비(Oxygen Effect Ratio)로 나타내며, 무산소 상태에서의 조사선량(hypoxic cell D0)를 산소상태에서의 조사선량(aerobic cell D0)로 나눈 값으로 X선은 2.5-3의 값을 가지나 입자 방사선은 1-1.7로 거의 영향을 받지 않기 때문에 저산소농도 세포가 많은 암조직에 상대적으로 높은 치료 효과를 가지게 된다[16]. 브래그 피크라는 같은 특성을 가진 입자 방사선이지만 중입자는 양성자에 비해 몇 가지 이득을 보인다. 중입자, 특히 탄소이온같은 경우 양성자보다 질량이 커서 측방산란이 훨씬 적고 따라서 종양에 도달할 때까지 고유의 에너지를 충분히 가지고 도달하게 된다[17]. 이런 독특한 특징으로 인해 중이온이 특히 양성자에 비해 좀 더 방사선 내성 종양을 효과적으로 죽이고 종양 내 저산소증으로 인한 치료 내성을 극복하여 치료 비율이 증가할 수 있다(Table 1).

III. 중입자 임상 연구

입자방사선이 가진 물리적, 생물학적 우월성으로 인하여 특히 방사선에 민감한 장기나 조직이 인접한 부위에 발생한 암이나 기존 방사선치료 후 재발한 경우 보다 충분한 선량을 조사하면서도 주변 정상조직을 최대한 보호하는데 효과적일 수 있다. 비교적 일찍 임상에 적용된 양성자치료의 경

우 두개저나 안구에 발생한 종양에 시도되었으며 특히 소아암은 유용성이 가장 큰 종양 중 하나이다[52]. 중입자 치료는 현재 독일과 일본에서 주로 임상에 시행되고 있으며 양성자치료와 더불어 췌장암, 두경부암, 간암, 폐암, 식도암등 다양한 부위의 암에 걸쳐 임상치료 성적이 보고되고 있다.

1. 두개저 종양

두개골 기저부는 안구나 뇌신경, 뇌간 등 방사선에 민감한 주요 정상 조직이 밀집해 있는 부위로 기존 X선을 이용한 고선량의 방사선치료를 시행하는데 어려움이 있다. 일반적으로 일반 광자선에 저항하는 축색종이나 연골육종 등이 양성자치료나 탄소이온 입자 방사선치료로 5년 생존율이 크게 향상된 보고들이 있는데 1999년 519명의 환자를 대상으로 양성자치료를 시행한 연구에서 5년생존율 80%, 국소제어율 73%로 기존의 X선을 이용한 치료에서 보고되는 5년생존율 25%내외에 비해 크게 향상된 결과를 보였다고 보고하였다. 주로 탄소이온을 이용한 중입자치료 또한 매우 긍정적인 연구결과들이 보고되고 있는데 일본의 Mizoe 등은[18] 33명의 두개저 축색종 환자들을 대상으로 48.0, 52.8, 57.6, 그리고 60.8 GyE (Gray equivalents)를 4주간에 걸쳐 16 fractionation 의 카본이온 중입자치료를 시행한 I/II 임상 연구에서 5년 국소제어율 85.1%, 10년 국소제어율 63.8%, 5년 생존율 87.7%, 그리고 10년 생존율은 67%를 보고하였

으며, 선량증가 연구에서 60.8 GyE / 16 fx의 최대 선량이 부작용이 적으면서 최적의 국소 제어율을 보여 이를 표준선량으로 제안하였다. 2014년 발표된 Uhl 등의 연구는[19] 79명의 두개저 축색종 환자를 대상으로 한 추적 조사에서 3년, 5년, 그리고 10년 국소제어율이 95.9%, 88%, 그리고 88%이고 같은 기간의 생존율은 각각 96.1%, 96.1%, 그리고 78.9%임을 보고하면서 탄소이온 치료가 두개저 축색종의 치료에 안전하며 부작용이 적다는 결론을 내렸다고 보고하였다. GSI group의 Schulz-Ertner D 등이[20] 두개저에 발생한 중등도 연골육종 진단을 받은 54명의 환자를 대상으로 60 GyE의 탄소 이온 방사선치료를 시행한 연구에서 5년 국소제어율 90%, 5년 생존율 98%를 보고하였다. Koto 등은[21] 47명의 두개저 종양 환자를 대상으로 48.0 - 60.8 GyE를 16 fractionation으로 나누어 카본이온 중입자치료를 시행한 연구에서 V50에 해당하는 조사 범위가 4.6 ml 이상인 경우 grade 2 또는 그 이상의 뇌 손상이 34.3%로 4.6 ml 이하의 15.6%에 비해 통계적으로 의미있는 발생율을 보였다고 보고하여 조사범위의 정도가 부작용발생과 상관관계가 있음을 주장하였다.

2. 두경부종양

두경부는 해부학적 구조가 복잡하고 침샘이나 시신경, 수정체 등 방사선에 민감한 주요 정상 조직이 밀집해 있는 부위로 기존 X선을 이용한 IMRT 등으로 치료 효과를 높이고 부작용을 줄이기 위한 다양한 노력이 지속되고 있으나 종양의 위치나 조직학적 특성, 수술 후 재발 등 다양한 이유에 의해 양성자치료나 탄소이온 방사선치료의 적용이 시도되고 있다.

대부분은 조직학적으로 편평상피암이나 드물게 상대적으로 일반 방사선치료에 저항하는 선암, 악성 흑색종, 육종, 선양낭성암종(Adenoid Cystic Carcinoma; ACC) 등이 흔하다. Mizoe 등이[22] 다양한 조직형태를 가진 236명의 두경부암 환자를 대상으로 탄소 이온 단독치료를 시행한 임상 II 상 연구를 시행하였는데 대부분의 환자는 국소적으로 진행된 T3, T4 병기로 수술 후 국소재발하거나 잔여 종양이 남아 있는 환자들로 16 fx로 총 57.6 GyE의 탄소 이온 방사선치료를 조사하였다. 조직학적 분류에 따른 5년 국소제어율은 편평상피암 61%(n=12), 선암 73%(n=27), 악성 흑색종 75%(n=85), ACC 73%(n=69), 육종 24%(n=14) 등으로 나타났으며 5년 생존율은 편평상피암 17%, 선암 56%, 악성 흑색종 35%, ACC 68%, 육종 36%를 보였으며 grade 3 급성 피부 부작용은 6%, 점막염은 10%로 나타났고 추적 기간 동안 grade 3 이상의 심각한 부작용은 없었음을 보고

하면서 특히 악성 흑색종이나 ACC같은 비편평상피암에서 탄소 이온치료가 정상조직의 부작용을 최소화하면서 효과적인 치료임을 주장하였다. 악성 흑색종은 일반적으로 낮은 국소제어율과 높은 원격전이율을 보이는데 46명의 악성 흑색종 환자를 대상으로 항암화학요법과 탄소이온 방사선치료(57.6 또는 64.0 GyE / 16 fx)를 병용 치료한 NIRS의 전향적연구에서[23] 3년 국소제어율, 3년 무전이 생존율, 그리고 3년 생존율은 각각 81.1%, 37.6%, 65.3%를 보여 만족할만한 생존율의 증가를 보였다고 보고하였다. 또한 전향적 임상 II상 연구인 COSMIC trial은 불완전절제되거나 수술이 불가능한 침샘암 환자들을 대상으로 IMRT와 탄소이온치료를 병행한 결과 82%의 3년 국소제어율과 78%의 3년 생존율을 보고하였다.

재발한 두경부암의 경우 기존의 광자선을 이용한 재방사선치료는 여러 제한점을 갖는데 탄소 이온 방사선치료가 대안이 될 수 있다. Held 등은[24] 229명의 재발한 두경부암 환자를 대상으로 중앙조사선량 51 GyE / 3 Gy fractions의 탄소이온 재방사선치료를 시행하였고 누적 총방사선량은 132.8 GyE였다. 중앙생존기간은 26.1개월, 국소 무진행 생존기간은 24.2개월이었고 grade 3이상의 심각한 급성 부작용은 후두 부종(Grade 4) 0.9%, 연하 곤란(grade 3) 1.3%, 누공(grade 3) 0.4%, 청력 장애(grade 3) 0.4%를 보였고 만성 부작용으로 중추신경계 괴사(grade 4) 0.8%, 시신경 장애(grade 4) 1.6%, 골괴사(grade 3) 0.8%, 그리고 경동맥 파열(grade 4) 0.8% 등으로 나타났으며 다변량 분석에서 조직형태가 ACC 일수록, 재방사선량이 51 GyE 이상일수록, 그리고 첫 방사선치료와 재치료의 간격이 12개월 이상일수록 통계적으로 의미있게 국소재발율이 낮았음을 보고하면서 재발성 두경부암에서 탄소이온을 이용한 재방사선치료가 심각한 부작용이 거의 없이 효과적인 치료성적을 보여 특히 일부 선택된 환자들에게 고식적 항암화학요법이나 구제 수술을 대신할 수 있는 좋은 대안일 수 있다는 주장을 하였다.

3. 폐암

폐암은 예후가 불량한 대표적인 암종으로 폐암의 대부분을 차지하고 있는 비소세포성 폐암의 치료 원칙은 초기인 1기, 2기의 경우 폐엽 절제술등의 수술적 절제술이 표준치료이며 수술로 완전절제를 시행한 경우 5년 생존율은 각각 70%, 50% 내외를 보이는 것으로 보고되고 있는데 비교적 대단위의 연구인 2004년 11,663명의 비소세포성 1기 폐암 환자를 대상으로 한 Sawabata 등의[25] Japanese lung cancer registry 연구에서는 수술적 절제를 시행한 병기

IA, IB 환자들의 5년 생존율은 각각 82.0%와 66.8% 보였고 보고하고 있다. 그러나 수술적 절제가 어렵거나 환자가 수술을 거부하는 경우 방사선치료가 대안이 될 수 있는데 전통적인 일반 방사선치료의 성적은 수술에 비해 낮은 편이나 최근에는 저 분할 방사선치료로 정위적 체부 방사선치료 (Stereotactic body radiotherapy; SBRT)나 입자 방사선 치료로 치료 성적을 높이려는 시도가 계속되고 있다. 초기 비소세포성 폐암의 SBRT 치료 성적은 2년 국소 종양 제어율이 약 67-95%를 보이며 대부분이 방사선폐렴인 주요 부작용의 발생빈도는 5% 미만으로 나타나고 있다[26]. 양성자치료는 일부 보고에서는 수술적 절제술보다 더 뛰어난 성적을 보였으며 기존의 SBRT와 비슷한 80-90%의 국소 종양 제어율과 낮은 빈도의 부작용을 보이고 있으나 움직임이 크고 폐와 주변의 조직밀도가 가지는 특성상 치료 계획이나 치료 시 보다 많은 주의가 필요하며 아직 다른 부위의 암에 비해 연구가 많지 않고 일부 메타분석에서는 기존의 일반 방사선치료나 SBRT 등과 비교하여 치료성적이 큰 차이가 없는 편으로 향후 보다 많은 대규모 전향적 연구가 필요하다[27].

높은 LET를 가진 탄소 이온의 물리적, 생물학적 특성상 일반 방사선치료나 SBRT 그리고 양성자치료에 비해 좀 더 좋은 치료 성적이 기대되나 대부분의 보고들은 기존의 치료와 비슷한 성적을 보이고 있는데 Iwata 등은[28] stge I 비소세포성폐암으로 진단된 23명의 환자를 대상으로 카본이온 방사선치료 52.8 GyE / 4 fx을 시행한 결과, 3년 국소 종양 제어율 86%, 3년 생존율 86%를 보였고 grade 3 혹은 그 이상의 심각한 부작용은 없었다고 보고하였고 Fujii 등은 [29] 41명의 초기 비소세포성 폐암 환자를 대상으로 52.8 - 70.2 GyE / 4- 26 fx의 탄소 이온 방사선치료를 시행하여 3년 국소 종양 제어율 78%, 3년 생존율 76%를 보였고 grade 3 이상의 방사선폐렴은 2명의 환자에서 발생하였으며 기존의 양성자치료와의 후향적 비교를 통해 치료성적이 차이가 없음을 보고하였다. Myamoto 등은[30] 50명의 T1,T2 환자를 대상으로 72 GyE / 9fx의 탄소 이온 방사선치료를 시행하여 5년 국소 종양 제어율 94.7%, 5년 생존율 50.0%를 보였고, 2%에서 grade 2이상의 피부염을 보였고 보고하였다. Grutters 등은[31] stage I 비소세포성 폐암 환자를 대상으로 일반 방사선치료, SBRT, 양성자치료, 그리고 탄소 이온 방사선치료를 비교한 메타분석 연구를 시행하여 1) 치료 방법에 따른 2년, 5년 생존율이 일반 방사선치료 ; 53%, 19%, SBRT ; 70%, 42%, 양성자치료 ; 61%, 40%, 그리고 탄소 이온 방사선치료는 74%, 42% 였으며, 2) 일반 방사선치료의 전체 생존율은 SBRT, 양성자치료, 탄소 이온

방사선치료에 비해 통계적으로 의미있게 낮았고, 3) SBRT, 양성자치료, 그리고 탄소이온 방사선치료의 2년 5년 생존율은 통계적으로 의미있는 차이가 없었으며, 4) grade 3이상의 심각한 부작용은 모든 치료에서 드물게 관찰되었다는 결론을 얻었다. 이들 연구들을 종합해 볼 때 초기 비소세포성 폐암에 대한 탄소 이온 방사선치료는 좀 더 많은 환자들을 대상으로 전향적 연구가 필요하며 특히 잘 선택된 환자들을 대상으로 한 적응증을 정립하는 것이 요구된다.

국소적으로 진행된 폐암은 수술, 항암화학요법, 그리고 방사선치료 등이 표준치료이며, 수술적 절제가 불가능한 경우 일반적으로 동시 항암화학-방사선치료를 시행하여 2년 전체 생존율 50-60%를 보인다[32, 33]. 그러나 항암화학-방사선치료는 방사선 폐렴, 식도염, 골수기능 저하 등 심각한 치료관련 부작용을 나타내기도 하여 특히 전신 상태가 불량하거나 노인들의 경우에는 대안으로 방사선치료 단독 요법이나 단독 항암화학요법 등을 시행하기도 하며 치료 성적은 불량하다[34]. 입자 방사선치료가 가진 브래그피크는 앞선 치료들의 한계를 극복할 수 있을 것으로 기대한다. IMRT와 비교한 양성자치료에 대한 2상 연구에서 grade 3 이상의 식도염과 방사선 폐렴 발생율은 IMRT가 44%와 9% 인데 비해 양성자치료는 각각 5%와 3%로 낮은 빈도를 보였으며[35], 또 다른 2상 연구에서는 항암화학요법과 양성자치료를 병용한 치료 결과를 발표하였는데 2년 전체생존율은 57%였고, 3도 이상의 치료관련 부작용은 없었다[36]. 64명의 환자를 대상으로 탄소이온 방사선치료를 시행한 Karube 등의 후향적 연구에서는 2년 국소 종양제어율 81.8%, 전체 생존율은 62.2%였고 3도 이상의 치료관련 부작용은 관찰되지 않았으며[37], 141명의 환자를 대상으로 매주 4회에 걸쳐 54.0 to 76.0 GyE/12-16 fx의 탄소이온 방사선치료를 시행한 Hayashi등의 연구에서 2년 국소 종양 제어율 80.3%, 2년 무진행 생존율 40.2%, 그리고 2년 전체생존율은 58.7%를 보였고 3도 이상의 방사선폐렴은 3.5%에서 관찰되었음을 보고하였다[38]. 대상 연구가 적어 명확한 결론을 얻기에는 아직 부족하고 추가적인 대단위 연구 결과 확인이 필요하지만 기존치료에 비해 낮지 않은 치료 성적과 낮은 치료관련 부작용을 보이고 있음을 보여주고 있다.

4. 췌장암

췌장암은 가장 예후가 불량한 암으로 진단 당시에 근치적 절제가 가능한 경우가 20% 내외이며 수술적 절제가 불가능한 경우 5년 생존율은 5% 미만이다. 국소재발을 낮추기 위해 수술 후에 방사선치료를 추가하거나 동시 화학항암요법과 같이 방사선치료를 시행하고 있으나 만족할만한 치료성

적을 얻기는 어렵다. 췌장 주위에는 십이지장, 소장, 신장 등 방사선에 민감한 장기들이 있어서 충분한 선량을 주기가 쉽지 않아 특히 입자 방사선치료의 역할이 기대되는 종양이다. 절제 가능한 35명의 췌장암 환자를 대상으로 수술 전 항암화학요법과 2주에 걸친 25 GyE/ 5fx의 양성자치료를 병행한 Hong 등의 연구에서[39] 국소 재발율 16.2%, 원격전이율 72.9% , 그리고 중앙생존 기간은 17개월이었고, 절제 불가능한 국소 진행된 11명의 환자를 대상으로 근치적목적의 동시 항암화학요법과 59.4 GyE/ 1.8 Gy fractionation의 양성자 치료를 시행한 Sachsman 등의 2상 연구에서는 2년 전체생존율 31%, 2년 국소 무진행 생존율 69%, 그리고 18.4 개월의 중앙생존기간을 보였으며 2도 이상의 치료관련 소화기계 부작용은 없었다[40].

22명의 절제가능한 췌장암환자를 대상으로 수술 전 38.4 GyE/ 16fx의 탄소이온 방사선치료를 시행한 Okada 등의 연구에서[41] 1년 국소종양 제어율 100%, 2년 국소제어율은 87%였고 근치적 수술이 진행된 환자들의 2년 전체 생존율은 37%, 절제가 어려웠던 환자의 2년 생존율은 24%였다. 절제 불가능한 31명이 환자를 대상으로 한 후속연구에서는 3주에 걸쳐 48 GyE/ 12fx 의 탄소이온치료를 시행한 선량증량을 하였는데 1년 국소종양 제어율 81%, 1년 생존율은 44%였다. 26명의 절제 가능한 환자를 대상으로 한 또 다른 연구에서는[42] 2주에 걸쳐 36.8 GyE/ 8fx의 수술 전 탄소이온 방사선치료를 시행하였고 2-4주 후에 21명의 환자에서 근치적 절제가 가능하였고 국소 재발은 없었으며 5년 생존율은 52%를 보였다고 보고하였다. 또한 72명의 환자를 대상으로 한 다기관 연구인 J-CROS 1403 (Jpan Carbon-ion Radiation Oncology) 연구에서는[43] 조직학적으로 확진된 국소 진행된 췌장암 환자를 대상으로 52.8 GyE/12fx 또는 55.2 GyE/ 12fx의 탄소이온 방사선치료와 대부분 항암화학요법을 병행한 치료를 시행한 결과 1년 전체생존율 73%, 2년 전체생존율 46%, 그리고 중앙생존기간은 21.5 개월로 나타났다. 관련 연구가 많지는 않지만 발표된 연구들을 종합해 보면 기존의 치료법에 비해 적어도 단기 생존율의 증가를 보인 것으로 생각된다.

5. 전립선암

최근 발생율이 많이 증가하고 있는 암으로 수명이 연장됨에 따라 점차적으로 방사선치료의 대상이 늘고 있는데 수술, 항암화학요법, 그리고 호르몬치료와 더불어 표준치료로 단독 혹은 병행요법으로 시행되고 있다. 전립선은 해부학적으로 인근에 방광, 직장, 기타 소화기관등이 인접해있으며

세기조절 방사선치료 등으로 높은 치료성적으로 보이고 있다. 다른 장기에서 발생한 암과 마찬가지로 입자방사선치료의 장점을 기대할 수 있는데 RTOG 9509의 연구는[44] T1-T2N0M0의 초기 전립선암 환자 393명을 대상으로 50.4 Gy / 28 fx 입체조형방사선치료 후 양성자치료를 표준선량 19.8 GyE / 11 fx 추가조사하는 군과 고선량인 28.8 GyE / 16 fx을 추가하는 군으로 나누어 장기 추적한 결과를 보고하였는데 10년 생화학적 실패율이 표준선량군에서 32.4%, 고선량군에서는 16.7%로 통계적으로 의미있는 차이를 보였으나 3도 이상의 비뇨기계와 소화기계 부작용은 고선량에서만 나타나 각각 2%와 1%의 발생빈도를 보였다고 보고하였고, 911명의 국소적인 전립선암 환자를 대상으로 74-75 GyE의 국소적인 양성자치료 시행한 연구에서는[45] 5년 생화학적 재발율 18%, 2도의 비교적 경미한 비뇨기계와 소화기계 부작용은 각각 5.4%와 3.5%의 발생율을 보인 것으로 나타나 기존의 방사선 단독치료나 광자선 방사선치료와 추가 양성자치료를 시행한 연구 등에 비해 좀더 우수한 치료성적을 보이는 것으로 생각된다. 151명의 국소 전립선암 환자를 대상으로 한 또 다른 연구인 일본 다기관연구는[46] 74 GyE / 37 fx 양성자단독치료를 시행하여 3도 이상의 심각한 부작용은 없었으며, 2도 부작용은 각각 비뇨기계 4.1%, 소화기계 2.0%의 발생율을 보였다. 1375명의 환자를 대상으로 74 GyE / 37 fx의 양성자치료를 시행한 Takaki 등의 연구에서[47] 5년 생화학적 재발율은 저위험군이 1%, 중등도 위험군이 9%, 고위험군이 17%였고 3도 이상의 부작용없이 2도 비뇨기계, 소화기계 부작용이 각각 2.0%와 3.9%를 보였다.

2,157명의 환자를 대상으로 51.6- 66 GyE / 12 - 20 fx의 탄소이온 방사선치료를 시행한 J-CROS (Japan Carbon-ion Radiation Oncology) 다기관 전향적 연구에서[48] 5년 생화학적재발율은 저위험군이 8%, 중등도 위험군이 11%, 고위험군이 8%였고, 3도 이상의 부작용없이 2도 비뇨기계, 소화기계 부작용이 각각 4.6%와 0.4%를 보였고, 927명의 환자를 대상으로 57.6-66 GyE / 16 - 20 fx의 탄소이온 방사선치료를 시행한 연구에서는[49] 5년 생화학적재발율은 저위험군이 10%, 중등도 위험군이 3%, 고위험군이 12%였고, 3도 이상의 부작용없이 2도 비뇨기계, 소화기계 부작용이 각각 6.3%와 1.9%를 보였다고 보고하였다. 76명의 환자를 대상으로 57.6 GyE/ 16fx의 탄소이온 방사선치료를 시행한 Ishkawa 등의 연구에서는[50] 2도 비뇨기계, 소화기계 부작용이 각각 6.6%와 1.3%를 보였으며, 3도 이상의 부작용은 관찰되지 않았고 4년 생화학적 재발율은 5.4%를 보였다고 보고하였다. 직접적인 비교는 어려우나 현재까지의 연구

들의 결과들은 기존의 일반 방사선치료를 시행한 연구들에 비해 생화학적 재발율이 낮고 치료관련 부작용도 개선된 결과를 보이는 것으로 생각된다. 따라서 향후 보다 많은 환자들을 대상으로 한 전향적 연구를 통해 일부 선택된 환자들을 대상으로 우선적인 표준치료로 의미를 가질 수 있기를 기대한다.

IV. 결론 및 고찰

탄소 이온으로 대표되는 중입자를 이용한 입자 방사선치료는 현재 가장 진보된 방사선치료 기법이다. 기존의 일반 방사선치료가 비교적 짧은 기간에 걸쳐 놀라운 발전을 이루어 현재 세기조절 방사선치료, 4차원 방사선치료, 영상유도 방사선치료, 고정밀치료 등 다양한 변화를 이끌고 있다. 그러나 브래그피크로 대표되는 입자방사선이 가지고 있는 생물학적, 물리학적 우월성은 방사선에 민감한 정상조직으로 둘러싸여있는 다양한 부위에서 발생한 암의 치료에 있어서 종양에는 최고의 선량을 줄 수 있고 주변 정상조직에는 최소한의 선량만 조사되게 하는 방사선치료의 궁극적인 목표에 가장 근접할 수 있는 치료기법이다. 그러나 이러한 장점에도 불구하고 중입자치료는 몇가지 제한점이나 고려해야할 요소들이 있는데 첫째, 아직까지 중입자치료의 임상적 적용에 대한 대규모 무작위, 전향적 3상 임상시험 연구와 같은 근거가 충분하지 않다. 둘째, 향후 도입 예정이지만 매우 제한된 개수의 치료시설과 중입자치료에 대한 수요의 불확실성, 기존 방사선치료와의 병행 또는 적응증의 정립에 대한 추가적인 연구가 필요하다. 또한 중입자의 브래그피크는 일반 방사선이나 양성자에 비해 종양의 앞과 뒤의 정상조직에 조사되는 선량을 크게 줄일 수 있는 장점이 있지만 중입자의 통과 길이를 잘못 예측할 경우 종양주변의 특히 민감한 부위에 기존의 방사선치료에 비해 예상하지 못한 보다 심각한 부작용이 생길 수 있기 때문에 치료 계획이나 치료시 높은 정밀도와 정확도가 필요하며 특히 호흡으로 움직임이 큰 폐나 간의 경우 보다 더 정밀함이 요구된다. 현재 일부에서 중입자치료기의 도입이 진행 중에 있으며 따라서 이를 통해 보다 많은 연구가 활발해질 수 있을 것으로 기대한다.

References

[1] Choi SG. Recent advances in radiotherapy. *Korean J Clin Geri*. 2008;9(2):218-24.

[2] Wilson RR. Radiological use of fast protons. *Radiology*. 1946;47:487-91.

[3] Allen C, Borak TB, Tsujii H, Nickoloff JA. Heavy charged particle radiobiology: Using enhanced biological effectiveness and improved beam focusing to advance cancer therapy. *Mutat Res*. 2011;711:150-7.

[4] Jerezek-Fossa BA, Krengli M, Orecchia R. Particle beam radiotherapy for head and neck tumors: Radiobiological basis and clinical experience. *Head Neck*. 2006;28:750-60.

[5] Jermann M. Particle therapy statistics in 2014. *Int J Part Ther*. 2015;2:50-4.

[6] Particle Therapy Patient Statistics (per end of 2015). Available online: https://www.ptcog.ch/archive/patient_statistics/Patientstatistics-updateDec2015.pdf (accessed on 27 March 2017).

[7] Johns HE, Cunningham JR. The interaction of ionizing radiation with matter. In: Johns HE, Cunningham JR. *The physics of radiology*. 4th ed. Springfield: Charles C Thomas Publisher, 1983:133-66.

[8] Lutz W. Radiation physics for radiosurgery. In: Alexander E III, Loeffler JS, Lunsford LD, ed. *Stereotactic radiosurgery*. 1st ed. New York: McGrawHill, 1993:7-15.

[9] Mohan R, Grosshans D. Proton therapy—Present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017;109:26-44.

[10] Bragg W. On the ionization of various gases by the alpha particles of radium. *Proc Phys Soc Lond*. 1907;523-50.

[11] De Laney T. *Proton and Charged Particle Radiotherapy*. Lippincott, Williams and Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2007.

[12] Lomax AJ. Charged particle therapy: The physics of interaction. *Cancer J*. 2009;15(4):285-91. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181af5cc7.

[13] Uzawa A, Ando K, Koike S, Furusawa Y, Matsumoto Y, Takai N, et al. Comparison of biological effectiveness of carbon-ion beams in Japan and Germany. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;73:1545-51.

[14] Mohan R, Grosshans D. Proton therapy—Present and future. *Adv Drug Deliv Rev*. 2017 Jan 15;109:26-44. doi: 10.1016/j.addr.2016.11.006. Epub 2016 Dec 3.

- [15] Weyrather WK, Debus J. Particle beams for cancer therapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2003;15(1):S23–8.
- [16] Hall E, Giaccia A. *Radiobiology for the radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2012.
- [17] Weber U, Kraft G. Comparison of carbon ions Versus Protons. *Cancer J*. 2009;15(4):325–32. doi: 10.1097/PPO.0b013e3181b01935.
- [18] Schulz–Ertner D, Nikoghosyan A, Hof H, Didinger B, Combs SE, J kel O, et al. Carbon ion radiotherapy of skull base chondrosarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;67:171–7.
- [19] Mizoe JE, Hasegawa A, Jingu K, Takagi R, Bessyo H, Morikawa T, et al. Results of carbon ion radiotherapy for head and neck cancer. *Radiother Oncol*. 2012;103:32–7.
- [20] Yanagi T, Mizoe J, Hasegawa A, Takagi R, Bessho H, Onda T, et al. Mucosal malignant melanoma of the head and neck treated by carbon ion radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009;74:15–20.
- [21] Mizoe J, Hasegawa A, Takaki R, Bessho H, Onda T, Tsujii H. Carbon ion radiotherapy for skull base chordoma. *Skull Base*. 2009;19:219–24.
- [22] Uhl M, Mattke M, Welzel T, Roeder F, Oelmann J, Habl G, et al. Highly effective treatment of skull base chordoma with carbon ion irradiation using a raster scan technique in 155 patients: First long-term results. *Cancer*. 2014 Nov 1;120(21):3410–7. doi: 10.1002/cncr.28877. Epub 2014 Jun 19.
- [23] Koto M, Hasegawa A, Takagi R, Fujikawa A, Morikawa T, Kishimoto R, et al. Risk factors for brain injury after carbon ion radiotherapy for skull base tumors. *Radiother Oncol*. 2014 Apr;111(1):25–9. doi: 10.1016/j.radonc.2013.11.005. Epub 2013 Dec 11.
- [24] Held T, Windisch P, Akbaba S, Lang K, El Shafie R, Bernhardt D, et al. Carbon ion reirradiation for recurrent head and neck cancer: A Single-institutional experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019 Jul 23. pii: S0360–3016(19)33504–7. doi: 10.1016/j.ijrobp.2019.07.021. [Epub ahead of print]
- [25] Sawabata N, Miyaoka E, Asamura H, Nakanishi Y, Eguchi K, Mori M, et al. Japanese lung cancer registry study of 11,663 surgical cases in 2004: demographic and prognosis changes over decade. *J Thorac Oncol*. 2011;6: 1229–1235. doi: 10.1097/JTO.0b013e318219aae2
- [26] Widesott L, Amichetti M, Schwarz M. Proton therapy in lung cancer: Clinical outcomes and technical issues. A systematic review. *Radiother Oncol*. 2008 Feb;86(2):154–64. doi: 10.1016/j.radonc.2008.01.003. Epub 2008 Jan 31.
- [27] Allen AM, Pawlicki T, Dong L, Fourkal E, Buyyounouski M, Cengel K, et al. An evidence based review of proton beam therapy: The report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol*. 2012 Apr;103(1):8–11. doi: 10.1016/j.radonc.2012.02.001. Epub 2012 Mar 9.
- [28] Iwata H, Murakami M, Demizu Y, Miyawaki D, Terashima K, Niwa Y, et al. High-dose proton therapy and carbon-ion therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Cancer*. 2010;116(10):2476–85.
- [29] Fujii O, Demizu Y, Hashimoto N, Araya M, Takagi M, Terashima K, et al. A retrospective comparison of proton therapy and carbon ion therapy for stage I non-small cell lung cancer. *Radiotherapy and Oncology*. 2013;109(1):32–7.
- [30] Miyamoto T, Baba M, Yamamoto N, Koto M, Sugawara T, Yashiro T, et al. Curative treatment of Stage I non-small-cell lung cancer with carbon ion beams using a hypofractionated regimen. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007 Mar 1;67(3):750–8.
- [31] Grutters JP, Kessels AG, Pijls–Johannesma M, De Ruysscher D, Joore MA, Lambin P. Comparison of the effectiveness of radiotherapy with photons, protons and carbon-ions for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology*. 2010;95(1):32–40.
- [32] Segawa Y, Kiura K, Takigawa N, Kamei H, Harita S, Hiraki S, et al. Phase III trial comparing docetaxel and cisplatin combination chemotherapy with mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung

- cancer: OLCSG 0007. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3299-306.
- [33] Bradley JD, Paulus R, Komaki R, Masters G, Blumenschein G, Schild S, et al. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): A randomised, two-by-two factorial p. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):187-99.
- [34] Atagi S, Kawahara M, Yokoyama A, Okamoto H, Yamamoto N, Ohe Y, et al. Thoracic radiotherapy with or without daily low-dose carboplatin in elderly patients with non-small-cell lung cancer: A randomised, controlled, phase 3 trial by the Japan Clinical Oncology Group (JCOG0301). *Lancet Oncol*. 2012;13(7):671-8.
- [35] Sejjal S, Komaki R, Tsao A, Chang JY, Liao Z, Wei X, et al. Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer*. 2011;117(13):3004-13. doi: 10.1002/cncr.25848
- [36] Vyfhuis MAL, Onyeuku N, Diwanji T, Mossahebi S, Amin NP, Badiyan SN, et al. Advances in proton therapy in lung cancer. *Ther Adv Respir Dis*. 2018. doi: 10.1177/1753466618783878
- [37] Karube M, Yamamoto N, Shioyama Y, Saito J, Matsunobu A, Okimoto T, et al. Carbon-ion radiotherapy for patients with advanced stage non-small-cell lung cancer at multicenters. *J Radiat Res*. 2017;58(5):761-4.
- [38] Hayashi K, Yamamoto N, Nakajima M, Nomoto A, Tsuji H, Ogawa K, et al. Clinical outcomes of carbon-ion radiotherapy for locally advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Sci*. 2019 Feb;110(2):734-41. doi: 10.1111/cas.13890. Epub 2019 Jan 8.
- [39] Hong TS, Ryan DP, Blaszkowsky LS, Mamon HJ, Kwak EL, Mino-Kenudson M, et al. Phase I study of preoperative short-course chemoradiation with proton beam therapy and capecitabine for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma of the head. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;79:151-7.
- [40] Sachsman S, Nichols RC, Morris CG, Zaiden R, Johnson EA, Awd Z, et al. Proton therapy and concomitant capecitabine for nonmetastatic unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Int J Particle Ther*. 2014;1:692-701.
- [41] Okada T, Kamada T, Tsuji H, Mizoe JE, Baba M, Kato S, et al. Carbon ion radiotherapy: Clinical experiences at National Institute of Radiological Science (NIRS). *J Radiat Res*. 2010;51:355-64.
- [42] Shinoto M, Yamada S, Yasuda S, Imada H, Shioyama Y, Honda H, et al. Phase 1 trial of preoperative, short-course carbon-ion radiotherapy for patients with resectable pancreatic cancer. *Cancer*. 2013;119:45-51.
- [43] Kawashiro S, Yamada S, Okamoto M, Ohno T, Nakano T, Shinoto M, et al. Multi-institutional study of carbon-ion radiotherapy for locally advanced pancreatic cancer: Japan Carbon-ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS) Study 1403 Pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018 Aug 1;101(5):1212-21. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.04.057. Epub 2018 May 1.
- [44] Zietman AL, Bae K, Slater JD, Shipley WU, Efstathiou JA, Coen JJ, et al. 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. *JAMA*. 2010;303:1046-53.
- [45] Schulte RW, Slater JD, Rossi Jr CJ, Slater JM. Value and perspectives of proton radiation therapy for limited stage prostate cancer. *Strahlenther Onkol*. 2000;176:3-8.
- [46] Nihei K, Ogino T, Onozawa M, Murayama S, Fuji H, Murakami M, et al. 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;81:390-6.
- [47] Takagi M, Demizu Y, Terashima K, Fujii O, Jin D, Niwa Y, et al. Long-term outcomes in patients treated with proton therapy for localized prostate cancer. *Cancer Med*. 2017;6:2234-43.

- [48] Nomiya T, Tsuji H, Kawamura H, et al. A multi-institutional analysis of prospective studies of carbon ion radiotherapy for prostate cancer: A report from the Japan Carbon ion Radiation Oncology Study Group (J-CROS). *Radiother Oncol*. 2016;121:288-93.
- [49] Ishikawa H, Tsuji H, Kamada T, Akakura K, Suzuki H, Shimazaki J, et al. Carbon-ion radiation therapy for prostate cancer. *Int J Urol*. 2012;19:296-305.
- [50] Ishikawa H, Katoh H, Kaminuma T, Kawamura H, Ito K, Matsui H, et al. Carbon-ion Radiotherapy for Prostate Cancer: Analysis of Morbidities and Change in Health-related Quality of Life. *Anticancer Research*. 2015;35:5559-66.
- [51] Song GS, Bae JR, Kim JG. A comparison for treatment planning of tomotherapy and proton therapy in prostate cancer. *Journal of Radiological Science and Technology*. 2013;36(1):31-8.
- [52] Kim JS, Kim JK. Exposure dose of DIPS in proton therapy for pediatric cancer patients. *Journal of Radiological Science and Technology*. 2011;34(1):59-64.

구분	성명	소속	직위
단독	최상규	단국대학교 의과대학	정교수