

양성자 치료: 융복합 첨단 암 치료로서의 임상적 유효성에 대한 문헌 고찰

박효정

단국대학교 의과대학 부속 병원 방사선종양학과 임상 조교수

Proton therapy: Literature review of clinical effectiveness as an advanced convergent cancer therapy

Hyojung Park

Clinical Assistant Professor, Department of Radiation Oncology, Dankook University Hospital, Dankook University College of Medicine

요 약 본 연구는 융복합 첨단 암 치료 방법인 양성자 치료의 특징 및 임상적 유효성에 대해 알아보고자 하였다. 양성자 치료의 임상 자료를 분석하였다. 양성자는 기존 X선과 달리 몸을 통과할 때 적은 에너지를 방출하면서 물체에 에너지를 전달하다 일정 지점에 접근하면서 에너지 축적이 증가하면서 최대 에너지를 전달한다. 이러한 물리적 특징으로 인해 병변 앞쪽과 뒤쪽의 정상 조직에 조사되는 방사선량을 줄이고 이로 인해 발생할 수 있는 방사선 손상을 최소화할 수 있다. 양성자 치료로 임상 결과의 향상과 치료 관련 부작용의 감소를 기대할 수 있다. 현재 양성자 치료는 다양한 암에서 사용되고 있으며 임상 결과를 축적해 가고 있다. 향후 기술 및 관련 학문의 추가 연구가 필요하다.

주제어 : 양성자, X-선, 방사선 치료, 종양, 융복합

Abstract This study was conducted to evaluate the clinical effectiveness of proton therapy as an advanced convergent cancer therapy. Clinical data of proton therapy were analyzed. As proton enters patient's body, it releases low dose of energy and shows an increasing energy deposition as it reaches certain point unlike x-ray. It may therefore reduce the radiation dose to the normal tissues in front and beyond the lesion and minimize the radiation damage. Proton therapy is expected to improve clinical outcomes and reduce treatment related toxicities. It is used in various cancers. Further studies are necessary.

Key Words : Proton, X-ray, Radiotherapy, Tumor, Convergence

1. 서론

방사선 치료는 외과적 수술, 화학요법과 더불어 대표적인 암 치료법 중 하나이다. 방사선은 X선 또는 감마선 등의 전자기파 방사선과 양성자, 중입자, 탄소 등의 입자 방사선이 있다. 고에너지 전자기파 방사선 또는 입자 방사선은 세포를 손상시키고 세포 사멸을 일으킬 수 있다. 방사선 치료는 이를 이용하여 주로 암 조직을 파괴하고

암 조직의 성장을 지연시키는 치료 방법이다. 세포 손상은 방사선이 조사되는 모든 부위에서 발생할 수 있기 때문에 정상 조직에 불필요하게 조사되는 방사선으로 인해 치료 관련 부작용이 발생할 수 있다. 방사선 치료의 궁극적인 목적은 종양 부위에는 최대한의 방사선량을 조사하면서 주위 정상 조직은 최대한 보호하는 것이다. 최근 들어 암 환자의 생존률이 증가하면서 암 치료 이후의 삶의 중요해지면서 치료 관련 부작용의 중요성은 더 높아지고

*Corresponding Author : Hyojung Park (hj0714.park@dkuh.co.kr)

Received August 17, 2018

Accepted October 20, 2018

Revised September 11, 2018

Published October 28, 2018

있다. 지난 수십 년간 방사선 치료 분야는 많은 발전을 거듭해 왔다. 컴퓨터 단층촬영, 자기공명영상 등 영상 장비 및 컴퓨터 기술의 발전과 함께 2차원 치료를 거쳐 3차 입체 조형치료 (3-dimensional conformal radiotherapy, 3D-RT) 및 보다 발전된 치료 방법인 세기조절 방사선 치료(Intensity-modulated radiotherapy, IMRT) 까지 치료 기술도 발전해 왔다. Fig. 1 [1]. 하지만 세기조절 방사선 치료 이후 X선 치료의 발전은 정체기에 도달한 상태이다. 이러한 시점에서 입자 방사선 치료, 특히 양성자 치료가 새로운 방사선 치료 기술로 관심을 얻고 있다. 본 연구는 새로운 방사선 치료인 양성자 치료의 특징 및 임상에서 적용되는 사례에 대해 살펴보고자 한다.

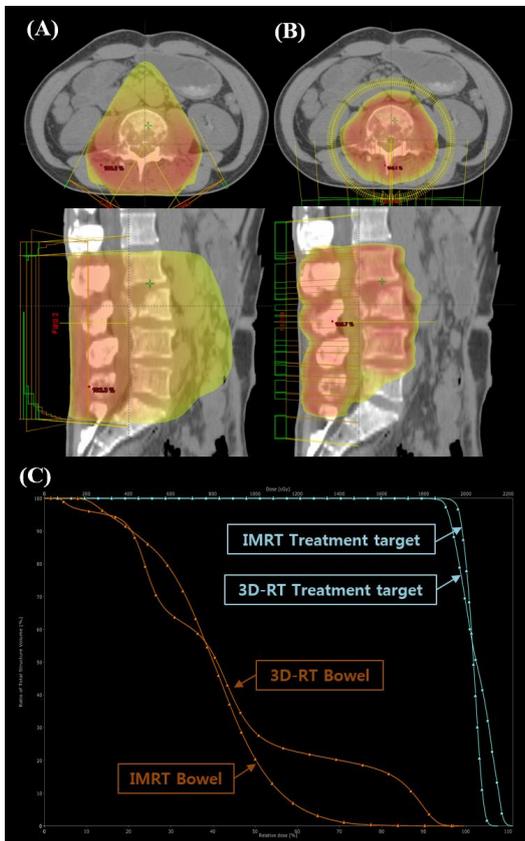


Fig. 1. Comparison of 3-dimensional conformal radiotherapy (3D-RT) (A) and intensity modulated radiotherapy (IMRT) (B). Compared to 3D-RT, IMRT demonstrates improved target dose conformity and decreased bowel dose (C)

2. 양성자의 특징

양성자 치료는 1946년 핵물리학자인 로버트 윌슨 박사가 고에너지를 국소 부위에 축적하는 양성자의 특징에 착안하여 양성자를 국소 종양에 사용할 것을 제안하면서 시작했다. 이후 로렌스 버클리 연구소에서 첫 양성자 치료 실험이 시행되었고 1990년 첫 병원에 양성자 치료 시설이 건립되었다. 이후 연구를 거듭하여 현재는 전 세계적으로 약 70여개 병원, 국내에는 2개 병원에서 양성자 치료가 이뤄지고 있으며 전 세계 여러 곳에서 양성자 치료 시설이 건설 중 또는 건설 예정이다.

모든 원자들의 중심에는 양전하를 띠고 있는 하나 또는 여러 개의 양성자를 포함하는 원자핵이 있다. 이 원자핵 주위를 전자들이 회전한다. 전하를 띠고 에너지를 가진 입자가 궤도를 도는 전자들의 근처를 지나갈 때 전자를 끌어당겨 전자가 궤도를 이탈하게 된다. 이것을 이온화라고 부르며 방사선 치료에 있어서 기본이 되는 현상이다. 방사선은 이온화를 통해 세포를 손상시키며, 특히 DNA를 손상시킨다. 손상된 DNA는 복구 과정을 거치는데 복구에 실패할 경우 세포 사멸이 일어나게 된다.

일반적으로 방사선 치료 시 모든 암세포에 손상을 입히기에 충분한 선량이 전달되도록 한다. 물체에 도달하여 선량이 전달되는 과정, 즉 선량-깊이 분포에서 양성자는 X선과 큰 차이를 보인다 [2]. X선은 전하와 질량이 없기 때문에 대부분 에너지는 물체 표면 근처에 있는 정상 조직에 전달된 뒤 점차 감소하게 된다. 반면 양성자는 특정한 운동 속도에 상응하는 에너지를 가지기 때문에 물체 내에서 최대 에너지를 전달하는 깊이를 결정할 수 있다. 양성자들은 몸을 통과하면서 느려지고 궤도 전자와 상호작용이 증가한다. 궤도 전자와 상호작용은 양성자가 멈추는 지점에 접근하면서 증가하고 에너지가 축적되면서 최대 에너지가 전달된다. 에너지가 최대로 전달되는 영역을 브래그 피크(Bragg peak)라고 한다. 이 영역을 지난 후에는 에너지가 급격히 줄어들면서 소멸되는 특성을 지니고 있다. Fig. 2

환자의 몸에 들어가는 양성자의 에너지와 양성자가 지나가는 경로에 있는 조직의 밀도를 고려해서 치료하고자 하는 영역의 깊이 및 범위에 따라 브래그 피크의 위치를 조절할 수 있다 [2]. 일반 X선 방사선 치료의 경우 병변의 앞 또는 뒤쪽에 위치하는 정상 조직에 많은 선량의 방사선이 조사되어 조직 손상을 초래할 수 있으나, 양성

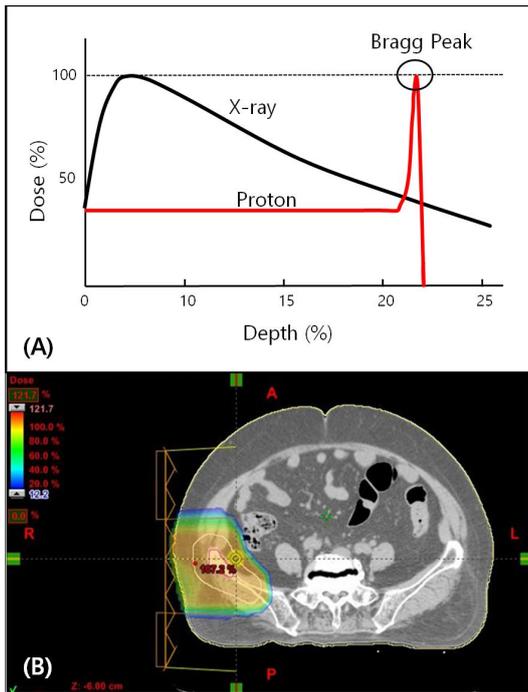


Fig. 2. Depth-dose distribution of x-ray and proton (A). On axial image of proton therapy plan, radiation dose decreased sharply beyond the lesion (B).

자의 경우 병변의 앞쪽 부위에는 소량의 방사선이 노출되고 종양에 원하는 선량을 주고 나면 바로 소실되어 버린다. 따라서 병변 앞쪽과 뒤쪽의 정상 조직에 조사되는 방사선량을 줄이고 이로 인해 발생할 수 있는 방사선 손상을 최소화할 수 있다. 궁극적으로는 종양에 충분한 방사선량을 조사하여 치료 성적을 극대화 시키면서도 기존 X선 치료에 비해 치료 관련 부작용을 줄일 수 있다. 특히 장기 암 생존 환자에서 방사선치료 후 발생할 수 있는 치료 부작용 중 하나인 이차성 종양은 방사선이 조사되는 총 영역과 관련이 있다. 기존 X선 치료와 비교해 양성자 치료는 방사선이 조사되는 영역이 적기 때문에 이러한 치료 관련 부작용을 줄일 수 있다 [2]. 하지만 양성자의 선량-깊이 분포의 특징은 물리적, 지형적인 불확실성에 많은 영향을 받기 때문에 치료 전과 치료 중 이에 대한 주의가 필요하다 [3].

3. 양성자 치료 적응증

양성자 치료는 정상 조직과 악성 종양, 즉 암이 가까이 위치해 있어 정상 조직의 손상이 불가피하여 종양 제어를 위한 충분한 선량을 조사할 수 없는 경우 주로 사용되어 왔다. 때문에 주로 안구 종양, 두개골저 종양처럼 방사선 치료 시 정상 조직의 손상이 예상되는 경우 양성자 치료를 시도하기 시작했다. 최근에는 전립선암, 뇌종양, 두경부 종양, 소아암, 폐암, 식도암, 자궁경부암, 간암 등 전신에 걸쳐 사용되고 있다. 특히 소아암은 양성자 치료의 유용성이 가장 큰 종양 중 하나이다.

3.1 중추신경계 종양

중추신경계 종양에서 방사선 치료는 수술 후, 근치적, 또는 고식적 목적으로 사용된다. 충분한 종양 조절을 위해 필요한 방사선량은 척수 신경, 뇌간, 시신경, 뇌하수체, 눈과 같은 정상 조직의 견딜 수 선량(tolerance dose)을 넘어선다. 때문에 조직 손상의 위험을 감수하면서 종양 조절에 필요한 선량을 조사하거나 조직 손상을 최소화하기 위해 종양 조절에 충분하지 않은 선량을 조사해야 하기도 한다. 견딜 수 선량 이하로 방사선을 조사해도 신경인지 기능의 저하가 발생하기도 한다. 때문에 가급적 주변 조직에 조사되는 방사선량을 줄여야 한다. 양성자 치료를 통해 정상 조직에 조사되는 선량 및 영역을 줄일 수 있다.

뇌수막종은 중추신경계 종양 중 가장 높은 빈도를 차지하는 종양이다. 저등급 뇌수막종에서 수술 후 재발 또는 수술적 절제가 힘들 경우 방사선 치료를 시행한다. 양성자 치료로 5년 국소 종양 제어율 80-100% 까지 보고하며 이는 기존 X선 치료와 비슷한 결과이다 [4]. 고등급 뇌수막종에서도 기존 치료와 비슷하게 5년 국소 종양 제어율 약 50%를 보고하였으며 치료 관련 부작용에서 유의한 차이를 보이지 않았다 [5]. 저등급 교종의 경우 중위 생존률이 5-8년으로 비교적 생존기간이 길기 때문에 치료 후 신경인지 기능 장애 발생 여부가 중요하다. 초기 발표된 연구에서는 양성자 치료 시 기존 X선 치료와 비슷한 치료 효과를 보이면서 매우 적은 빈도의 부작용을 보고하였다 [6]. 특히 시신경 교종과 같이 정상 조직과 인접한 위치의 종양 치료 시 시력 손실과 같은 심각한 부작용이 발생하지 않았다고 보고하였다. 고등급 교종에서 양성자 치료에 대한 연구는 주로 선량 증량 실험을 위해 기존 X선 치료에 추가 치료로서 양성자 치료를 사용한 연구가 대부분이다 [7,8]. 연구 결과 향상된 생존률을 보

였지만 치료 관련 부작용 빈도가 다소 증가하는 결과를 보였다 [7,8].

양성 종양 중 뇌하수체 종양의 경우 양성자 치료 시 10년 국소 종양 제어율 약 100%로 기존 X선 치료와 비슷한 치료 효과를 보였으며 뇌조직 괴사와 같은 심각한 부작용 빈도 역시 기존 치료와 비슷한 수준을 보였다 [9]. 또 다른 양성 종양인 청신경 종양은 X선을 이용한 정위 방사선 치료 (Stereotactic body radiotherapy, SBRT)로 10년 국소 종양 제어율 90-100%를 기대할 수 있다 [5]. 삼차신경 및 안면신경 손상 또는 뇌간의 손상 가능성 또한 낮게 보고된다. 양성자 치료는 기존 치료와 비교해 비슷한 치료 결과 및 부작용을 보인다. Bush 등의 연구에서 양성자 치료로 100%의 국소 종양 제어율을 기대할 수 있었으며 삼차신경 및 안면신경 손상은 발생하지 않았다고 보고하였다 [10].

3.2 두경부 종양

두경부 종양에서 방사선 치료 단독 또는 화학요법, 수술과 함께 사용되고 있다. 두경부는 중요 정상 조직이 밀집해 있는 부위로, 방사선 치료 후 구강 건조증, 미각 변화, 삼킴 곤란, 개구 곤란, 조직 괴사, 청력 손상, 안구 손상 등 다양한 부작용이 발생할 수 있다. 때문에 두경부 종양에서 방사선 치료 시 치료 관련 부작용을 줄이기 위한 다양한 시도가 이뤄져 왔다. 주로 사용되었던 3차 입체 조형치료 보다 발전된 치료 방법인 세기조절방사선 치료를 통해 보다 정밀한 치료를 할 수 있게 되었고 정상 조직에 고선량이 조사되는 영역을 줄임으로써 부작용 발생 빈도를 대폭 줄일 수 있었다[3]. 이후 1980년 대 후반부터 비인두암, 구인두암, 비강암 등에서 X선과 양성자의 선량측정(dosimetry) 비교 연구가 진행되기 시작했고 현재 실제 임상에서 연구가 진행 중이다[3].

두경부 종양 중 가장 많은 연구가 이뤄진 종양은 두개골저 척색종이다[11,12]. 두개골저 척색종은 주로 뇌간, 시신경 등 중요 부위와 인접하여 발생하기 때문에 기존 X선 치료로는 종양 제어에 충분한 선량을 조사할 수 없다. 기존 X선을 이용한 치료 성적은 5년 생존율 약 25%이다[3]. 1999년 발표된 519명의 환자를 대상으로 한 연구에서는 기존 X선 치료 보다 향상된 5년 국소 종양 제어율 73%, 5년 생존율 80%를 보고하였다[13]. 이후 많은 연구에서 기존 X선 치료 보다 향상된 치료 성적을 보고하였으며 최근 연구 결과 3-5 도 이상의 치료 관련 독성

은 약 10% 정도로 보고하였다[14].

안구 및 안구 주위 종양에서 안구 보존은 중요한 문제로 안구 보존을 위해 다양한 연구 및 치료가 시도되었다. 최근 발표된 연구에서 눈물샘 및 눈꺼풀 등 안와에서 생긴 상피세포 종양에서 안구 보존을 위한 치료로서 양성자 치료를 시도한 결과 비교적 양호한 치료 부작용 및 치료 성적을 기대할 수 있었다고 보고하였다 [3,15]. 또한 안구 종양의 경우 5년 생존률 70-95%로 비교적 양호한 치료 성적을 보고하기도 하였다[2]. 특히 안구 종양 중 종양이 안구 후면에 위치하여 기존 X선 치료로는 수정체 등 종양 앞에 위치한 정상 조직에 조사되는 선량을 낮추기 힘든 경우에 양성자 치료로 좋은 치료 결과를 기대할 수 있다.

향후 두경부 종양에서 양성자 치료 사용이 더욱 확대될 것으로 예상된다. 세기조절 양성자 치료 (Intensity modulated proton therapy, IMPT) 등 양성자 치료의 기술 발전을 토대로 현재보다 향상된 치료 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각되며 현재 이러한 새로운 기술을 이용한 전향적 연구들이 계획 중에 있다[3].

3.3 전립선암

국내에서 최근 유병률이 증가하고 있는 암 중 하나이다. 전립선암에서 방사선 치료는 방사선 치료 단독 또는 수술, 호르몬 요법과 같이 쓰이고 있다. 고령 인구의 증가로 수술적 절제 대신 방사선 치료를 받는 환자의 수가 증가할 것으로 예상된다. 전립선은 위치상 방광 및 직장을 비롯한 주위 소화기관과 인접해 있으며 골반 뼈로 둘러싸여 있다. 양성자 치료를 통해 방사선이 조사되는 정상 조직을 줄일 수 있으며 특히 저선량 부분을 줄임으로써 이차성 종양의 발생 위험률을 감소시킬 수 있다. 또한 정상 조직에 고선량이 들어가는 영역을 줄임으로써 소화기관의 유착, 천공 등의 부작용을 줄일 수 있을 것으로 예상된다. 일본에서 발표한 장기 추적 연구에 따르면 5년 생존률 95-100%로 양호한 치료 성적을 보고하였으며 2도 이상의 소화기 및 비뇨기계 독성은 약 3% 미만으로 기존 X선 세기조절 방사선 치료 보다 감소한 빈도를 보고하였다[16]. 다기관 2상 연구에서도 이와 비슷하게 저위험도 또는 중등 위험도군에서 3년 무병생존률 94%를 보고하였다[17]. 3도 이상의 소화기계 독성은 발생하지 않았고 3도 이상의 비뇨기계 독성은 1%로 보고하였다. 또 다른 연구에서도 이와 비슷하게 3도 이상의 소화기계

및 비뇨기계 독성 빈도가 각각 1.8%와 0.5%로 보고하였다[18]. 직접적인 비교는 어려우나 기존 X선 치료와 비교해 향상된 치료 부작용을 보이는 것으로 생각된다. 하지만 대규모 후향적 분석 연구에서는 성향점수매칭 결과 기존 X선 세기조절 방사선 치료와 치료 결과에서 큰 차이를 보이지 않았지만 양성자 치료를 받은 환자에서 보다 높은 소화기계 부작용을 보였다고 보고하였다[19]. 그 외 치료 관련 부작용, 요실금, 발기 부전, 골반골 골절은 유의한 차이를 보이지 않았다[19]. 현재까지의 연구 결과 전립선암에서 양성자 치료는 정상 조직에 조사되는 방사선량을 줄임으로써 치료 관련 부작용을 줄일 수 있지만 생존률과 같은 치료 성적에는 기존 치료와 유의한 차이를 보이지 않는다[20]. 때문에 아직까지는 전립선암에서 양성자 치료는 치료 선택 사항 중 하나이다. 세기조절 양성자 치료와 같은 새로운 치료 기술을 이용한 연구를 통해 보다 명확한 답을 얻을 수 있을 것으로 기대한다. 양성자 치료 시 방광을 비롯한 주변 정상 조직의 움직임이 있으므로 주의가 필요하다.

3.4 폐암

폐암은 국내를 비롯해 전 세계적으로 높은 유병률을 보이는 종양으로 치료에 있어 많은 발전을 이루었으나 아직까지는 낮은 생존율을 보이는 종양 중 하나이다. 폐암에서 방사선 치료는 조기 폐암에서는 방사선 치료 단독으로, 진행된 폐암에서는 수술 또는 화학요법과 같이 쓰이고 있다. 폐암에서 양성자 치료에 대한 연구는 다른 부위의 종양에 비해 적은 편으로 아직 많은 연구가 이뤄지지 않은 편이며 기존 X선 치료와 비교해 양성자 치료의 임상적 유용성을 뒷받침하는 근거는 충분하지 않은 상태이다[11]. 이는 폐가 가지고 있는 해부학적 특징 때문으로 생각된다. 폐는 신체 내에서 비교적 움직임이 큰 장기이다. 때문에 폐암을 비롯해 신체 내 움직임이 큰 종양의 경우 양성자 치료 시 치료 정확성 및 계획 수립에 어려움이 있다. 호흡 동안 종양을 비롯한 정상 조직이 움직이게 되면 양성자가 통과하는 부위의 조직 밀도에 차이가 발생한다. 양성자 치료의 선량-깊이 분포는 양성자가 통과하는 부위의 조직 밀도에 많은 영향을 받기 때문에 치료 계획 및 치료 시 보다 높은 주의가 필요하다.

조기 폐암에서 정위방사선 치료와 같은 X선 치료를 통해 약 2년 국소 종양 제어율 67-95%를 기대할 수 있다 [4]. 3도 이상의 치료 독성은 5% 미만으로 방사선폐렴이

주된 치료 관련 부작용이다 [4]. 폐암에서 양성자 치료는 주로 조기 폐암을 대상으로 시도하기 시작했다 [4]. 폐암의 방사선 치료 시 주된 치료 관련 부작용은 방사선 폐렴과 식도염으로 양성자 치료 시 폐 및 식도에 조사되는 방사선량을 줄일 수 있다는 장점이 있다. 조기 폐암에서 양성자 치료로 기존 X선을 이용한 정위방사선 치료와 비슷한 80-90%의 국소 종양 제어율과 매우 적은 빈도의 치료 관련 부작용을 보였다 [4,11]. 일부 연구에서는 수술적 절제 보다 더 우수한 생존율을 보고하기도 하였다 [4]. 하지만 메타 분석 결과 기존 X선 치료와 비교해 치료 성적은 큰 차이를 보이지 않는 편으로 명확한 결론을 내리기까지 대규모 무작위 배정 연구처럼 추가 연구가 필요하다 [11].

진행된 폐암은 수술 및 화학 요법, 방사선 치료를 받아도 III기 폐암의 경우 5년 생존율 7-24%로 낮은 생존율을 보인다 [4]. 치료 성적 향상을 위해 방사선량 증가, 동시 화학요법 및 방사선 치료, 치료 선량 스케줄의 변경 등 다양한 시도를 해왔다. 하지만 이러한 시도는 상당한 치료 관련 부작용을 동반해왔다 [4]. 양성자 치료를 통해 종양에 고선량이 조사되면서 주변 정상 조직에는 조사되는 방사선량을 최소화할 수 있을 것으로 기대하며 이를 통해 앞선 치료의 한계를 극복할 수 있을 것으로 기대한다. 최근 미국에서 III기 폐암 환자를 대상으로 양성자 치료와 화학요법을 병행한 한 2상 연구를 발표했다. 2년 생존률은 57% 였고 3도 이상의 치료 독성은 거의 발생하지 않았다고 보고하였다[21]. 또 다른 2상 연구에서는 X선 세기조절 방사선 치료와 양성자 치료를 비교한 결과를 발표하였다[22]. 3도 이상의 방사선 폐렴과 식도염 발생은 각각 2% 와 5%로 9%와 44%를 보인 X선 세기조절 방사선 치료에 비해 낮은 빈도를 보였다. 많은 연구가 진행되고 있지만 현재 명확한 결론을 얻기에는 연구 결과가 부족하다. 때문에 향후 추가 연구 결과 확인이 필요하다.

3.5 간암

소화기계 종양 중 간암에서 가장 많은 양성자 치료 연구가 진행되어 왔다. 간암의 치료는 주로 수술 및 색전술 등이 있다. 방사선 치료는 간 기능 부전 및 소화기계 부작용 위험성 등으로 다른 치료에 비해 널리 이용되는 치료 방법은 아니다. 하지만 방사선 치료 기술의 발전으로 수술적 절제가 힘든 간암에서 방사선 치료로 비교적 양호한 치료 성적을 보이고 있다[23]. 최근에는 양성자 치

료를 통해 향상된 치료 결과를 기대할 수 있다는 연구들이 발표되고 있다[23]. 2005년 일본에서 간암 환자를 대상으로 양성자 치료를 시행한 단일 기관 연구 결과를 발표하였다. 5년 국소 종양 제어율 및 생존율 각각 86.8%와 23.5%로 비교적 양호한 치료 결과를 보고하였다 [24]. Komatsu 등의 연구 결과에서도 앞선 연구와 비슷하게 5년 국소 종양 제어율 및 생존율 90.2%와 38%를 보고하였다[25]. 3도 이상의 치료 독성은 5% 미만의 낮은 발생 빈도를 보였다[23].

폐와 마찬가지로 간은 신체 내에서 움직임이 큰 부위 중 하나이다. 이를 보완하기 위해 다양한 방법을 시도하고 있다. 대표적으로 호흡에 따른 흉곽 및 복강의 움직임을 감지하여 특정 위치에 도달했을 때에만 방사선이 조사되도록 조절함으로써 움직임에 따른 불확실성을 극복하고 있다[23]. 호흡 이외에 간암에서 주의해야 하는 점은 복수 등으로 인한 해부학적 위치의 변화이다. 위치 변화가 예상되는 경우에는 치료 전, 후에 치료 시와 동일 자세로 반복적으로 컴퓨터 단층촬영을 실시하여 변화를 치료에 반영함으로써 오차를 줄일 수 있다. 또한 색전술로 인한 조영 물질이 치료에 영향을 줄 수 있으므로 치료 계획 시 이에 대한 주의가 필요하다. 최근 세기조절 양성자 치료 및 호흡 제어 기술의 발전 등 치료 기술의 발전에 따라 보다 향상된 치료 결과를 기대할 수 있다.

3.6 소아암

소아암 환자에서 치료의 목적은 생존률 향상과 함께 삶의 질 향상에 있다. 소아는 방사선 치료 시 성인들이 겪는 치료 관련 부작용은 물론, 성장 장애와 뼈, 신경 등의 발달 장애가 발생할 수 있다. 특히 소아암 중 절반을 차지하는 뇌종양의 경우 방사선 치료로 인해 뇌 발달에 영향을 받게 되며, 이는 연령이 낮을수록 더 심하게 나타나는 편이다[11]. 또한 정상 조직에 조사되는 선량과 비례하여 방사선으로 인한 이차성 종양의 발생 위험도가 증가한다[26,27]. 양성자 치료는 치료 부위 이외 영역에 방사선이 조사되는 양을 X선과 비교하여 약 50-67% 정도 줄일 수 있는 것으로 보고 한다[27]. MacDonald 등이 소아 뇌종양 환자에서의 양성자 치료 연구 결과 뇌허수체, 달팽이관, 및 측두엽에 조사되는 방사선량을 낮출 수 있었다고 보고하였다[11]. 때문에 양성자 치료를 통해 이차성 종양을 비롯한 여러 치료 관련 부작용을 최소화 할 수 있을 것으로 기대된다.

유잉육종 (Ewing sarcoma)은 소아에서 발생하는 골종양 중 하나이다. 치료 계획 비교 연구를 통해 양성자 치료로 정상 조직에 조사되는 방사선량을 감소시킬 수 있다는 결과를 확인할 수 있었으나 실제 임상에서의 연구는 많지 않은 편이다.[28]. 2012년 Rombi 등은 30명의 환자를 대상으로 양성자 치료를 시행한 연구 결과를 발표하였다. 3년 생존률 및 국소 종양 제어율 86%와 89%로 기존 X선 치료와 비슷한 치료 결과를 보고하였다[29]. 또한 정상 조직에 조사되는 방사선량을 낮춤으로써 종양 부위에 추가로 선량을 높일 수 있을 거라는 가능성을 확인할 수 있었다.

현재 양성자 치료를 받는 소아암 환자의 수는 꾸준히 증가하고 있다[27]. 이론적, 치료 계획 비교 상 기존 X선 치료 보다 양성자 치료가 우수한 선량 분포를 보이기 때문에 소아암에서 주로 이용되고 있으나 이를 뒷받침하는 임상 연구 결과는 최근에야 발표가 늘어나고 있다 [30]. 낮은 종양 유병율과 치료의 장기적인 영향을 확인하기 위해서 많은 시간 동안 경과 관찰이 필요하다는 점 등의 문제로 대규모 무작위 연구와 같은 임상 시험에 어려움이 있기 때문에 아직까지는 양성자 치료를 뒷받침할 근거가 되는 연구는 많지 않은 편이다. 소아암에서 양성자 치료가 기존 X선 치료 보다 유용성이 더 높다는 점은 분명하나 추가로 발표되는 임상 연구 결과 확인이 필요하다.

4. 결론 및 고찰

양성자 치료는 방사선 치료 중 가장 최신 기술 중 하나이다. 양성자 치료로 향상된 임상 결과 및 치료 관련 부작용의 감소를 기대할 수 있다. 때문에 양성자 치료는 중추 신경계 종양, 두경부 종양, 전립선암, 소아암 등 전신에 걸쳐 사용되고 있다. 아직까지 양성자 치료의 임상적 적용에 대한 대규모 3상, 무작위 배정 연구 등과 같은 근거는 충분하지 않다. 일부 종양의 드문 유병률 및 장기간의 추적 관찰 필요성, 제한된 개수의 치료 시설, 치료 비용 등이 양성자 치료 연구를 어렵게 만든다. 이처럼 연구는 느리게 진행하지만 기술의 발달은 날이 갈수록 빨라지고 있다. 환자 치료에 있어 확실한 의학적 근거가 중요하지만 기존의 지식과 연구를 통한 합리적 추론으로 보다 좋은 결과가 예상되는 치료임에도 불구하고 선택하지 않는다는 것이 옳은지에 대한 고민이 필요하다.

아직까지 양성자 치료는 몇 가지 한계점이 있다. 브래그 피크와 같은 양성자의 물리적 특징은 양성자 치료가 우수한 선량 분포를 가질 수 있게 하는 특징으로 종양의 앞 또는 뒤에 위치한 정상 조직에 조사되는 방사선량을 줄일 수 있게 한다. 하지만 양성자의 통과 길이를 잘못 예측할 경우 정상 조직에 과도한 방사선이 조사되거나 종양에 부족한 선량이 조사되는 일이 발생할 수 있다. 때문에 치료 계획 시 이러한 오차에 대한 고려가 필요하며 치료 시에도 높은 정밀도와 정확성이 필요하다. 또 다른 하나는 양성자의 생물학적인 특징이다. 양성자의 선량당 생물학적 효과는 기존 X선과 비교해서 차이가 없으므로 추정하고 있으나 실제 실험상에서는 각 선량 구역에서 생물학적 효과의 차이가 존재하는 것으로 확인되기 때문에 이에 대해서는 추가 연구가 필요하다 [1]. 이러한 한계를 극복하기 위해 치료 계획 기술, 영상 유도 치료 및 생물학에서 현재 많은 연구들이 진행 중이며 계속 발전하고 있다. 뿐만 아니라 세기조절 양성자 치료와 같은 치료 기술의 발전으로 보다 정교한 치료가 가능해지면서 기존의 연구보다 치료 부작용을 더 낮출 수 있을 것으로 예상된다. 현재 다수의 양성자 센터가 건설 중에 있다. 이를 통해 보다 대규모의 연구가 활발해질 수 있을 것으로 기대한다.

REFERENCES

- [1] S. C. Lee, Y. J. Kim &. (2017). Dosimetric comparison for rectal cancer using 3D-CRT, IMRT, Tomotherapy. *J Korean Soc of Radiol*, 11(5), 393-399.
DOI : 10.7742/jksr.2017.11.5.393
- [2] D. R. Olsen, O. S. Bruland &. (2007). Proton therapy - a systematic review of clinical effectiveness. *Radiother Oncol*. 83(2).123-132.
DOI : 10.1016/j.radonc.2007.03.001
- [3] P. Blanchard, G. B. Gunn &. (2018). Proton Therapy for Head and Neck Cancers. *Semin Radiat Oncol*. 28(1), 53-63.
DOI : 10.1016/j.semradonc.2017.08.004
- [4] L. Widesott, M. Amichetti &. (2008). Proton therapy in lung cancer: clinical outcomes and technical issues. A systematic review. *Radiother Oncol*. 86(2). 154-164.
DOI : 10.1016/j.radonc.2008.01.003
- [5] S. E. Combs, N. Laperriere &. (2013). Clinical controversies: proton radiation therapy for brain and skull base tumors. *Semin Radiat Oncol*.23(2).120-126.
DOI : 10.1016/j.semradonc.2012.11.011
- [6] E. B. Hug, M. W. Muentzer &. (2002). Conformal proton radiation therapy for pediatric low-grade astrocytomas. *Strahlenther Onkol*. 178(1).10-17
- [7] M. Mizumoto, H. Nakayama &. (2010). Technical considerations for noncoplanar proton-beam therapy of patients with tumors proximal to the optic nerve. *Strahlenther Onkol*. 186(1), 36-39.
DOI : 10.1007/s00066-009-2019-3
- [8] M. Mizumoto, K. Tsuboi &. (2010). Phase I/II trial of hyperfractionated concomitant boost proton radiotherapy for supratentorial glioblastoma multiforme. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 77(1), 98-105.
DOI : 10.1016/j.ijrobp.2009.04.054
- [9] B. B. Ronson, R. W. Schulte &. (2006). Fractionated proton beam irradiation of pituitary adenomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 64(2), 425-434.
DOI : 10.1016/j.ijrobp.2005.07.978
- [10] D. A. Bush, C. J. McAllister &. (2002). Fractionated proton beam radiotherapy for acoustic neuroma. *Neurosurgery*. 50(2).270-273; discussion 273-275
- [11] A. M. Allen, T. Pawlicki &. (2012). An evidence based review of proton beam therapy: the report of ASTRO's emerging technology committee. *Radiother Oncol*. 103(1), 8-11.
DOI : 10.1016/j.radonc.2012.02.001
- [12] S. H. Lee, K. H. Cho &. (2018). Clinical outcome of proton therapy for patients with chordomas. *Radiat Oncol J*. 36(3), 182-191.10.3857/roj.2018.00164
- [13] J. E. Munzenrider, N. J. Liebsch &. (1999). Proton therapy for tumors of the skull base. *Strahlenther Onkol*. 175 Suppl 2(57-63
- [14] L. Feuvret, S. Bracci &. (2016). Efficacy and Safety of Adjuvant Proton Therapy Combined With Surgery for Chondrosarcoma of the Skull Base: A Retrospective, Population-Based Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 95(1), 312-321.
DOI : 10.1016/j.ijrobp.2015.12.016
- [15] Y. J. Choi, T. W. Kim &. (2018). *J Korean Med Sci*. 33(16), e120
DOI : 10.3346/jkms.2018.33.e120
- [16] M. Takagi, Y. Demizu &. (2017). Long-term outcomes in patients treated with proton therapy for localized prostate cancer. *Cancer Med*. 6(10), 2234-2243.
DOI : 10.1002/cam4.1159
- [17] K. Nihei, T. Ogino &. (2011). 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.* 81(2), 390-396.10.
DOI : 1016/j.ijrobp.2010.05.027
- [18] N. P. Mendenhall, Z. Li &. (2012). Early outcomes from three prospective trials of image-guided proton therapy for prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 82(1), 213-221.
DOI : 10.1016/j.ijrobp.2010.09.024
- [19] N. C. Sheets, G. H. Goldin &. (2012). Intensity-modulated radiation therapy, proton therapy, or conformal radiation therapy and morbidity and disease control in localized prostate cancer. *JAMA.* 307(15), 1611-1620.
DOI : 10.1001/jama.2012.460
- [20] S. LEE, Y. J. Cao &. (2015). Treatment plan comparison of Linac step and shoot, Tomotherapy, RapidArc, and proton therapy for prostate cancer using dosimetrical and biological index. *Journal of the Korean Physical Society.* 73(6), 684-700
DOI : 10.3938/jkps.67.7
- [21] M. A. L. Vyfhuis, N. Onyeuku &. (2018). Advances in proton therapy in lung cancer. *Ther Adv Respir Dis.* 12(1753466618783878)
DOI : 10.1177/1753466618783878
- [22] S. Sejpal, R. Komaki &. (2011). Early findings on toxicity of proton beam therapy with concurrent chemotherapy for nonsmall cell lung cancer. *Cancer.* 117(13), 3004-3013.
DOI : 10.1002/cncr.25848
- [23] F. Dionisi, L. Widesott &. (2014). Is there a role for proton therapy in the treatment of hepatocellular carcinoma? A systematic review. *Radiother Oncol.* 111(1), 1-10.10.
DOI : 1016/j.radonc.2014.02.001
- [24] T. Chiba, K. Tokuyue &. (2005). Proton beam therapy for hepatocellular carcinoma: a retrospective review of 162 patients. *Clin Cancer Res.* 11(10), 3799-3805.
DOI : 10.1158/1078-0432.CCR-04-1350
- [25] S. Komatsu, T. Fukumoto &. (2011). Clinical results and risk factors of proton and carbon ion therapy for hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 117(21), 4890-4904.
DOI : 10.1002/cncr.26134
- [26] D. H. Lim. (2018). Radiation therapy against peiatric malignant central nervous system tumors : Embryonal tumors and proton beam therapy. *J Korean Neurosurg Soc.* 61(3), 386-392.
DOI : 10.3340/jkns.2018.0004
- [27] R. Leroy, N. Benahmed &. (2016). Proton Therapy in Children: A Systematic Review of Clinical Effectiveness in 15 Pediatric Cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 95(1), 267-278.
DOI : 10.1016/j.ijrobp.2015.10.025
- [28] T. E. Merchant &. (2013). Clinical controversies: proton therapy for pediatric tumors. *Semin Radiat Oncol.* 23(2), 97-108.
DOI : 10.1016/j.semradonc.2012.11.008
- [29] B. Rombi, T. F. DeLaney &. (2012). Proton radiotherapy for pediatric Ewing's sarcoma: initial clinical outcomes. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 82(3), 1142-1148.
DOI : 10.1016/j.ijrobp.2011.03.038
- [30] D. C. Weber, J. L. Habrand. (2018). Proton therapy for pediatric malignancies: Fact, figures and costs. A joint consensus statement from the pediatric subcommittee of PTCOG, PROS and EPTN. *Radiother Oncol.* 128(1), 44-55.10.
DOI : 1016/j.radonc.2018.05.020

박 효 정 (Park, Hyojung)

[정회원]



- 2008년 2월 : 건양대학교 의학과 (의학사)
- 2014년 2월 : 성균관대학교 의과대학(의학석사)
- 2017년 2월 : 단국대학교 임상강사
- 2017년 2월 ~ 현재 : 단국대학교 임상조교수

· 관심분야 : 의학

· E-Mail : hj0714.park@dkuh.co.kr