임상적 국소전립선암 환자의 치료 결과

¹분당서울대학교병원 비뇨기과, ²국립암센터 전립선암센터 비뇨기과

김정권¹ · 정재영²

Outcomes Following Various Treatment Options for Clinically Localized Prostate Cancer

Jung Kwon Kim¹, Jae Young Joung²

¹Department of Urology, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

²Department of Urology, Center for Prostate Cancer, Research Institute, National Cancer Center, Goyang, Korea

For the several decades, the treatment of clinically localized prostate cancers has been largely represented by surgery, radiotherapy, and observation. Until recently, this has not changed much. In particular, curative treatment through surgery or radiotherapy is considered to be of no great benefit in elderly patients with low-risk groups. Thus, these strategies are recommended only in moderate or high-risk patients with a life expectancy of 10 years or more. In general, surgery and radiotherapy have been reported to be similar in terms of oncologic outcomes, but the level 1 evidence was lacking to support this to date. Recent advances in imaging modalities have led to the introduction of treatments for the concept of focal therapy, such as high-intensity frequency ultrasound or cryotherapy. Subsequently, positive results have been reported in terms of functional outcomes. However, the level of evidence is not high due to the short follow-up period and the absence of large-scale prospective studies. For the reasons described above, counseling and decision-making were not straightforward. Consequently, the treatment strategy for each individual patient was determined mainly on the risk of incontinence, erectile dysfunction, or other adverse effects of radiotherapy. To overcome these limitations, substantial studies have been reported evaluating survival outcomes and complications following treatments of localized prostate cancer for the past several years. In this review, we aimed to summarize recent literatures on surgery, radiotherapy, and expectant management, which have been the mainstays of treatment for localized prostate cancer; and introduce several treatments for the concept of focal therapy. (Korean J Urol Oncol 2018;16:7-14)

Key Words: Localized prostate cancer · Outcomes · Treatment

서론

전통적으로 국소전립선암의 치료 방법은 크게 수술, 방사선 치료, 기대요법으로 대표되었으며, 최근까지도 이는 크게 변함이 없었다. 특히, 저위험군의 고령 환자에서는 수술 또는 방사선 치료를 통한 적극적인 근치적 치료는 큰 이득이 없는 것으로 간주되어 왔다.¹ 이는 전립선암의 특징적인 종양학적 특성에 기인한 것인데, 대표적인 대규모 전향적 연구인 Scandinavian Prostate Cancer Group (SPCG)

Received March 14, 2018, Revised April 1, 2018,
Accepted April 2, 2018

Corresponding Author: Jae Young Joung

Center for Prostate Cancer, National Cancer Center, 323 Ilsan-ro, Ilsandong-gu, Goyang 10408, Korea

E-mail: urojy@ncc.re.kr

Tel: +82-31-920-1740, Fax: +82-31-920-2474

ORCID code: https://orcid.org/0000-0002-7971-211X

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

2018 © Copyright The Korean Urological Oncology Society and The Korean Prostate Society. All Rights Reserved.

study 4에 따르면, 글리슨 점수 6점의 저위험군 환자를 수술군(radical prostatectomy)과 관찰군(observation)으로 나누어 10년간 추적 관찰하였을 때, 6% 미만의 환자에서만 질병 진행이 보고되었다.² 따라서, 기대여명이 10년 이상의 중간 또는 고위험군 환자에서만 주로 이러한 근치적 치료가 추천되어 왔으며, 지난 세기 동안 치유 목적(curative intent)의 치료는 이러한 수술 및 방사선 치료($\pm$ 남성 호르몬 억제 요법)가 큰 두 축이 되어 왔던 것이다.³

최근 진단 및 처치를 위한 영상학적 장비의 진보와 함께, 고강도 집적 초음파(high-intensity frequency ultrasound, HIFU), 냉동치료요법(cryotherapy) 등의 중점치료(focal therapy) 개념의 치료법이 소개되면서, 이에 대한 연구가 활발히 이루어지고 있으며, 기능적 결과(functional outcome) 측면에서 긍정적인 결과들이 보고되고 있다.⁴ 또한, 종양학적 결과(oncologic outcome) 측면에서도, 현재까지 보고된 연구들에 대한 체계적 문헌고찰에 따르면, 중앙값 12-26개월의 추적 관찰 기간 동안 전체 생존율 및 질병 특이 생존율은 HIFU 및 cryotherapy 모두 각각 100% (사분범위: 100%-100%) 및 100% (사분범위: 100%-100%)로 나타났다.⁴ 하지만, 짧은 추적 관찰 기간 및 대규모 전향적 연구의 부재 등으로 증거의 수준(level of evidence)이 높지 않아 아직은 치료의 가이드 라인으로 정립되기에는 부족한 것이 사실이다.^{3,4}

일반적으로, 수술과 방사선 치료($\pm$ 남성 호르몬 억제 요법)는 종양학적 결과 측면에서는 유사한 것으로 보고되어 왔지만, 이를 뒷받침하는 의미 있는 1단계 증거(level 1 evidence)는 최근까지 없었던 것이 사실이다.^{5,6} 이로 인해, 치료 상담(counseling) 및 의사 결정(decision-making)은 쉽지 않았으며, 주로 요실금, 발기부전, 및 기타 방사선 치료의 부작용 등의 위험성을 중심으로 환자 개개인에 대한 치료 방침이 결정되어 왔던 것이다. 이러한 한계를 극복하고자, 지난 수년 간 국소전립선암의 치료에 따른 생존 및 합병증을 평가한 많은 연구들이 보고되어 왔다.

이에 이번 종설에서는, 국소전립선암의 치료에서 큰 축

이 되어 왔던 수술, 방사선 치료 및 기대요법에 대한 최근의 문헌들을 고찰하고, 또한 중점치료 개념의 여러 치료법을 소개하고자 한다.

기대요법(Expectant Management)

기대요법은 근치적 치료를 시행하지 않으면서 전립선암의 진행 양상을 모니터링 하는 것을 의미하며, 크게 대기관찰요법(watchful waiting)과 적극적감시요법(active surveillance)으로 나눌 수 있다.⁷ 기대 여명이 10년 이하이며 임상적으로 전립선에 국한되어 있고 글리슨 점수가 높지 않은 저위험군 전립선암 환자에서는 치료에 동반되는 합병증을 피하기 위해 진단 즉시 치료하지 않고 증상이 발현하는 경우 고식적 치료를 하게 되는 대기관찰 요법을 고려할 수 있다. 반면, 적극적감시요법은 주기적인 전립선특이항원 검사(prostate-specific antigen [PSA] testing) 및 전립선 조직검사를 포함하는 개념이며, 의미 있는 질병의 진행이 관찰될 경우, 근치적 치료를 시행하게 된다. 여러 코호트 연구에서 적극적 감시요법의 전이(metastasis) 및 전립선암 특이 사망(prostate cancer mortality)을 보고하였으며, 5년 이내의 비교적 높은 근치적 치료 시행 이행률을 감안하더라도 이러한 치료 방침의 유용성을 입증하는 결과들이 보고되었다(Table 1).⁸⁻¹² Johns Hopkins 그룹의 Tosoian 등⁸의 보고에 따르면, 총 1,298명의 환자를 대상으로 5년 추적 관찰을 시행하였을 때, 전이는 5명(0.4%), 전립선암 특이 사망은 2명(0.15%)에서만 보고되었다(Table 1). 이러한 적극적 감시요법의 대상군을 선정하는 기준들이 여러 기관에서 보고된 바 있으며,⁸⁻¹² Johns Hopkins 그룹의 경우, 임상적 병기 T1c/글리슨 점수 6점 이하/조직검사 양성 코어 2개 이하/최대 종양 분율 50% 이하/PSA 밀도 0.15 미만을 모두 만족하는 저위험군 환자를 대상으로 하였다.⁸

Table 1. Outcomes from published active surveillance cohorts

Institution	No.	GS $\geq$ 7 (%)	Median F/U duration (yr)	5-yr treated (%)	10-yr treated (%)	BCR after treatment (%)	Metastasis (%)	PCSM (%)	10-yr PCSM (%)	15-yr PCSM (%)	OM (%)
Johns Hopkins	1,298	0	5.0	37	50	8	0.4	0.15	0.1	0.1	4
Sunnybrook	993	13	6.4	24	36	25	2.8	1.5	1.9	5.7	15
Göteborg	439	NR	6.0	39	55	9	0.5	0.2	NR	NR	14
UCSF	810	8	5.0	40	NR	3 (1 yr)	0.1	0	NR	NR	2
Royal Marsden	471	7	5.7	30	NR	7 (2 yr)	NR	0.4	NR	NR	6

GS: Gleason score, F/U: follow-up, BCR: biochemical recurrence, PCSM: prostate cancer specific mortality, OM: overall mortality, UCSF: University of California, San Francisco, NR: not reached.

1. The Prostate Testing for Cancer and Treatment (ProtecT trial

1999년부터 2009년까지 총 82,429명의 PSA 검사를 시행한 환자 중에서, 국소 전립선암으로 진단된 환자 총 1,643명을 대상으로 영국에서 시행된 전향적 무작위 배정 연구인 ProtecT trial이 2016년 보고되었다.¹³ 이들 환자군의 PSA 중앙값은 4.6 ng/mL (범위: 3.0-19.9 ng/mL) 였으며, 글리슨 점수 6인 종양이 77%로 보고되었으며, 임상적 병기 T1c 환자가 76%로 보고되었다. 적극적 감시요법군 545명, 수술군 553명, 방사선 치료군 545명을 10년간 추적하였으며, 적극적 감시요법군에서는 8명(1.5%)의 환자에서 전립선암 특이 사망이 보고되었다. 이는 수술군 5명(0.9%), 방사선 치료군 4명(0.7%)과 비교하여 유의한 차이가 없는 것으로 나타났다. 비록 적극적 감시요법군의 절반에서 결국 근치적 치료를 시행 받았지만, 궁극적으로 이들 군에서의 삶의 질이 다른 군에 비해 우월한 것으로 보고되었다.¹⁴

현재까지도 이러한 기대요법의 효용성에 대한 논쟁은 지속되고 있지만, 여러 결과들이 보고되면서, 적어도 저위험군에서는 적극적 감시요법이 치료법의 하나의 축이 될 수 있다는 합의(consensus)가 이루어지고 있다.^{7,15,16}

근치적 치료(Curative Treatment)

전립선암에서의 근치적 치료는 크게 수술과 방사선 치료로 나눌 수 있으며, PSA 10 ng/mL 이상 및 직장수지검사상의 촉진되는 결절이 있는 등의 좀 더 의미 있는(significant) 암의 경우 이러한 근치적 치료의 효과가 더 두드러지는 것으로 알려져 있다.¹⁷

1. 수술

1) 수술 vs. 기대요법

최근까지의 대표적인 무작위 임상 시험인 Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial, SPCG study 4 및 ProtecT trial에서 수술과 기대요법을 비교한 결과가 보고된 바 있다.^{2,13,18}

(1) The Prostate Cancer Intervention versus Observation Trial¹⁸

Veterans Affairs Health System (n=44) 및 National Cancer Institute sites (n=8)에서 총 731명의 환자를 대상으로 근치전립선절제술군과 대기관찰요법군을 중앙값 10년간 추적 관찰하였다. 환자군은 12개월 이내에 임상적 국소 전립선암(cT1-T2NxM0)으로 진단되었으며, PSA 50 ng/mL 미만, 75

세 미만, 뼈 스캔에서 전이 소견이 없고, 최소 10년 이상의 기대여명을 가진 경우로 하였다. 전체 환자군에서의 중앙 특이 사망 및 전체 사망에서는 두 군 간에 차이가 없었으나, PSA 10 ng/mL 이상의 환자군에서는 근치전립선절제술군의 예후가 유의하게 좋은 것으로 보고되었다(전체 사망률, 48.4% vs. 61.6%, respectively, p=0.02; 중앙 특이 사망률, 5.6% vs. 12.8%, p=0.02).

(2) SPCG study 4²

총 695명의 환자를 근치전립선절제술군과 대기관찰요법군으로 나누어 중앙값 13.4년간 추적 관찰하였다. 환자군은 75세 미만, 최소 10년 이상의 기대여명, 다른 암이 진단되지 않은 경우, 임상적 국소 전립선암(cT1-T2NxM0) 및 World Health Organization classification에 따른 well-differentiated 또는 moderately well differentiated 종양을 가진 경우로 하였다. 이들 중 76%의 환자에서 직장수지검사상 촉진되는 결절(임상적 병기≥T2)이 있는 것으로 보고되었다. 치료 후 10-18년 사이에서 관찰하였을 때, 치료가 필요한 환자 수는 근치전립선절제술군에서 20명에서 8명으로 감소하는 것으로 보고되었다. 또한, 이 기간 동안에서 남성 호르몬 박탈 요법 및 전이발생을 역시 감소하는 것으로 나타났다. 특히, 65세 미만 및 중간 위험군(글리슨 점수 7 및 PSA 10-20 ng/mL)에서 수술의 이득이 큰 것으로 보고되었다.

(3) The ProtecT trial¹³

수술군과 방사선 치료군 모두 적극적 감시요법군과 비교하였을 때, 임상적 진행(8.3% vs. 8.4% vs. 20.6%, respectively, p<0.001) 및 전이(2.4% vs. 2.9% vs. 6.1%, respectively, p=0.004) 빈도 측면에서 좀더 유리한 것으로 보고되었다.

2) 수술 vs. 방사선 치료

최근까지 임상적 국소전립선암 환자군에서의 근치전립선절제술과 방사선 치료의 효용성을 비교한 1단계 증거(level 1 evidence) 연구는 없었으나, 최근 이에 대한 해답이 보고되고 있다.

2016년 European Urology에 Wallis 등⁶이 보고한 메타분석에 따르면, 전체 사망 및 중앙 특이 사망 측면에서 근치전립선절제술이 방사선 치료에 비해 우월한 것으로 나타났다. 이들의 연구는 저위험군 및 중간위험군을 대상으로 한 총 19편의 문헌을 대상으로 118,830명의 환자를 분석하였으며, 전체 사망(10개 문헌, 위험비율[hazard ratio, HR] 1.63, 95% 신뢰구간[confidence interval, CI] 1.54-1.73, p<0.00001; I²=0%) 및 중앙 특이 사망(15개 문헌, 위험비율 2.08, 95%

신뢰구간 1.54-1.73, $p < 0.00001$; $I^2 = 48\%$)을 보고하였다.⁶ 반면, 최근 보고된 12개 기관의 총 1,809명의 환자를 대상으로 시행한 대규모 후향적 연구에 따르면, 글리슨 점수 9-10점의 전립선암 환자군에서, extra beam radiotherapy (EBRT)와 brachytherapy (BT)를 함께 시행한 경우, EBRT 또는 근치전립선절제술 단독으로 시행한 경우에 비하여 전립선암 특이 사망률 및 원격전이 측면에서 우월한 결과를 나타내었다.¹⁹ 이 연구는 근치전립선절제술을 시행한 639명의 환자와 EBRT를 시행한 734명의 환자 및 EBRT와 BT 병합요법을 시행한 436명의 환자를 대상으로 시행되었으며, 보정된 5년 전립선암 특이 사망률은 각각 12% (95% CI, 8-17), 13% (95% CI, 8-19), 3% (95% CI, 1-5)로 보고되었다. 또한, 보정된 5년 원격전이 발생률은 각각 24% (95% CI, 19-30), 24% (95% CI, 20-28), 8% (95% CI, 5-11)로 보고되었다. 또한, Ennis 등²⁰이 2018년 J Clin Oncol에 보고한 바에 따르면, National Cancer Database의 고위험군, 임상적 국소 전립선암 환자 42,765명의 환자를 대상으로 분석하였을 때, 근치전립선절제술을 시행한 환자군과 EBRT 및 BT를 함께 시행한 환자군 간에서 생존율 측면에서 차이가 없는 것으로 나타났다(HR, 1.17; 95% CI, 0.88-1.92). 즉, 고위험군 환자에서는 BT 기반의 방사선 치료가 근치전립선절제술과 비교할만한 성적을 보이는 것으로 간주할 수 있겠으며, 환자군의 특성에 따른 치료 방침의 결정이 중요하다 하겠다.

3) 개복(Open) vs. 로봇(Robotic) 근치전립선절제술(Radical Prostatectomy)

수술에서는 최근 10년 사이 로봇 시스템이 도입되면서 급격한 술기의 발전이 이루어졌다. 이전의 두 메타분석 결과들에서도 1년 추적 관찰한 요자제(incontinence) 및 성기능(sexual function) 결과에서 개복에 비해서 로봇 근치전립선절제술이 우월한 것으로 보고되었다.^{21,22}

최근 Lancet에 개복 및 로봇 근치전립선절제술을 비교 분석한 무작위 3상 임상 시험의 초기 결과가 보고되었다.²³ 2010년부터 2014년까지 총 326명의 환자가 등록되었으며, 각각 163명씩 개복군과 로봇군에 최초 배정되었고, 탈락한 환자를 제외한 각각 151명 및 157명이 최종적으로 배정되었다. 또한 각각 121명 및 131명이 12주째 설문지 작성을 완료하였다. 비뇨기 기능 점수(urinary function score)는 술 후 6주째($p=0.09$) 및 12주째($p=0.48$) 모두 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 성기능 점수(sexual function score) 역시 술 후 6주째($p=0.09$) 및 12주째($p=0.48$) 모두 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 또한, 절단면 양성(positive surgical margin)에 대한 우월 테스트(superiority test)에서도 두 군 간의 유의한 차이는 없었다($p=0.21$). 개복군에서 총 14명(9%)의 환자

와 로봇군에서 총 6명(4%)의 환자에서 술 후 합병증이 보고되었으며($p=0.052$), 각각 12명(8%) 및 3명(2%)의 환자에서 술 중 합병증이 보고되었다. 결론적으로, 두 술기 간의 12주째의 기능적 결과는 비슷한 것으로 나타난 것이며, 이에 대한 장기간의 추적 관찰 결과가 기다려진다. 저자들은 이러한 결과를 토대로, “surgeon-specific, not technique-specific approach”를 제안하였다.²³ 또한, 2018년 Eur Urol에 보고된 Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor 기반 총 1,892명의 환자를 대상으로 시행한 연구에서도, 요 자체 및 성기능 삶의 질 측면에서 1년 이후 차이가 없는 것으로 보고되었다.²⁴ 종양학적 성적 측면에서도, 두 군 간의 절단면 양성률(27% vs. 24%, $p=0.20$) 및 5년 생화학적 무재발 생존률(87% vs. 85%, $p=0.38$)에서 두 군 간의 차이가 없는 것으로 나타났다.

2. 방사선 치료(Radiation Therapy)

방사선 치료 역시 수술과 마찬가지로 기술적 진보를 거듭해왔다.

1) 강도 변조 방사선 치료

강도 변조 방사선 치료(Intensity-Modulated Radiation Therapy, IMRT)는 기존의 3차원 등각 방사선 치료(3D-conformal radiation therapy)를 대체하는 기술로 주목 받고 있다. IMRT의 경우 각 장기의 불규칙한 모양에 부합하여 조사되는 불균일한(nonuniform) 방사선 빔을 생성하여, 주변 조직으로의 방사선 조사를 줄였으며, 이를 통해 비뇨기 및 내장 독성을 감소시킬 수 있게 되었다.^{25,26} 이로 인해 고용량의 방사선을 전립선에 조사하는 것이 가능해 졌으며(dose escalation), 궁극적으로 종양학적 성적의 향상을 가져오게 되었다.²⁷⁻²⁹ 결국, 저분산(hypofractionation)은 더 많은 용량으로 방사선을 조사함으로써, 이전보다 적은 수의 세션으로 치료 기간을 단축시키는 개념으로 도입된 것이다. 즉, 기존의 1.5-2 Gy에서 3.4 Gy로 fraction dose를 올리면서, 주 3회, 총 19회의 방사선 치료를 시행함으로써, 기존의 78 Gy에 비해 높은 90.4 Gy의 방사선 조사가 가능하게 되었다. 이는 이전의 전통적인 방사선 치료와 비교하여 뒤지지 않는 종양학적 성적을 보고하고 있지만, 장 및 비뇨기계 독성이 증가한다는 보고도 있다.^{30,31} Aluwini 등³⁰이 2016년 Lancet에 보고한 바에 따르면, 각각 387명 및 395명의 중등도 및 고위험군 전립선암 환자를 standard 및 hypofractionation 군으로 나누어 중앙값 60개월간 추적 관찰하였으며, 3년째 2등급 이상의 비뇨기계 독성은 standard 군 39.0% (95% CI, 34.2-44.1) 및 hypofractionation 군 41.3% (95% CI, 36.6-46.4)로 보고되었다. 또한, 2등급 이상의 장 독성 역시 각각 17.7% (95%

CI, 14.1-21.9) 및 21.9% (95% CI, 18.1-26.4)로 보고되었다. 특히, 3등급 이상의 비뇨기계 독성의 경우, 통계적으로 유의한 범위에서 hypofractionation군이 높게 보고되었다 (19.0% [95% CI, 15.2-23.2] vs. 12.9% [9.7-16.7], $p=0.021$).

2) 체부정위방사선치료

체부정위방사선치료(stereotactic body radiation therapy)는 특화된 이미지 가이드 계획(image-guided planning) 및 모니터링을 통해 5-7회의 세션에서 외부 빔 방사선(external beam radiation)을 전달하는 궁극적인 형태의 저분산 기술(hypofractionation technique)이다. 이전의 2상 연구들에서는, 비교할만한 단기 종양 억제 결과가 도출되었으나, 이와 함께 더 큰 잠재적 비뇨기 독성을 나타내는 것으로 보고되었다.³²

3) 저선량을 근접치료(Low-Dose Rate Brachytherapy)

전통적인 방식의 저선량을 근접치료의 경우, 영구 방사성 종자(permanent radioactive seeds)를 이용한 방법이다. 앞서 기술한 바와 같이, 이러한 BT 기반의 방사선 치료(EBRT)와 BT를 함께 시행한 경우(EBRT 또는 근치전립선절제술 단독으로 시행한 경우에 비하여 생존 측면에서 우월하거나 비교할만한 결과를 나타내었으며, 특히, 고위험군 환자에서 이러한 BT의 역할이 주목받고 있다.^{19,20}

중점치료(Focal Therapy)

진단 및 처치를 위한 영상학적 장비의 진보와 함께, 치료와 관련된 합병증을 줄이려는 목적 아래 고강도 집적 초음파(high-intensity frequency ultrasound, HIFU), 냉동치료요법(cryotherapy) 등의 중점치료가 최근 활발히 연구되고 있다.

1. 고강도 집적 초음파^{4,33-41}

고강도 집적 초음파(high-intensity frequency ultrasound, HIFU)는 고강도 초음파를 이용하여 섭씨 60도 이상의 고온으로 상승시켜 조직을 소작(ablation)시키는 열 에너지의 한 형태이다. 소작의 원리는 (1) 극한 온도로 인한 응고 괴사, 및 (2) 물과 초음파의 상호 작용으로 인한 내부 캐비테이션(internal cavitation)의 두 가지 메커니즘으로 설명된다. 시술은 내경 가이드(in-bore guidance) 또는 magnetic resonance-경직장 초음파(transrectal ultrasound) 융합을 이용한 경요도 또는 경직장을 통한 HIFU의 전달로 이루어진다.

최근 보고된 메타분석에서는, 총 12편의 문헌을 포함하였으며, 중앙값 12개월의 추적 관찰 기간 동안 7.8% (사분범위 [interquartile range, IQR], 3.8-10.3)의 환자에서 이차적

국소 치료로의 이행이 보고되었고, 전체 생존율 및 질병 특이 생존율은 각각 100% (IQR, 100-100) 및 100% (IQR, 100-100)로 나타났다.⁴ 의미 있는 부작용은 1.5% (IQR, 0-3.2)에서 보고되었으며, 무폐드 요자제 및 발기능 보존율은 각각 100% (IQR, 95-100) 및 88.6% (IQR, 78.5-97.5)로 보고되었다.

이러한 국소 HIFU는 국소 냉동요법과 함께 가장 많이 연구되고 있는 치료법이며, 결과의 다수가 전향적 연구에서 기인한 것이기에 이러한 결과에 의미가 있다고 하겠다.³⁸⁻⁴⁰ 또한, 현재 진행 중인 다기관 무작위 임상 시험인 PART trial은 100명의 환자를 근치전립선절제술군과 국소 HIFU군으로 무작위 배정하였으며, 이 연구의 결과에 따라 이러한 HIFU를 포함한 중점치료가 한걸음 더 진보하게 되는 계기가 될 것으로 기대한다.⁴

2. 냉동치료요법(Cryotherapy)⁴²⁻⁵⁰

냉동치료요법은, HIFU와는 반대로, 극한의 저온을 이용하여 삼투압, 세포 용해, 세포 사멸 및 혈관 손상과 같은 여러 메커니즘을 통하여 조직을 소작시키는 열 에너지의 한 형태이다. 시술 과정은, 우선 회음부를 통하여 극저온 바늘(cryo-needle)을 목표 영역에 위치시키고, 이후 정확한 거리의 측정을 통해 균일한 얼음 공(ice ball)을 빈 공간 없이 목표 영역에 채우는 것이다.

최근 보고된 메타분석에서는, 총 11편의 문헌을 포함하였으며, 중앙값 26개월의 추적 관찰 기간 동안 7.6% (IQR, 6.1-13.8)의 환자에서 이차적 국소 치료를 시행 받은 것으로 보고되었고, 전체 생존율 및 질병 특이 생존율은 HIFU와 마찬가지로, 각각 100% (IQR, 100-100) 및 100% (IQR, 100-100)로 나타났다.⁴ 의미 있는 부작용은 2.5% (IQR, 해당사항 없음)에서 보고되었으며, 무폐드 요자제 및 발기능 보존율은 각각 100% (IQR, 95-100) 및 81.5% (IQR, 69.3-88.2)로 보고되었다.

이러한 국소 냉동치료요법에 대한 연구는 대다수가 후향적 연구라는 단점이 있으나, HIFU에 비해 긴 추적 관찰 기간을 가졌다는 점에서 의미가 있다고 하겠다.

3. 고선량을 근접치료(High-Dose Rate Brachytherapy)

저선량을 근접치료, 즉 전통적인 영구 방사성 종자(permanent radioactive seeds)를 이용한 방법과는 달리, 고선량을 근접치료는 임시 카테터를 이용하여 고용량 방사선을 여러 세션에 걸쳐 조사하는 기술이다.⁵¹ Hoskin 등⁵²의 보고에 따르면, 총 218명의 환자에서 외부 빔 방사선에 고선량을 근접치료를 추가하는 것에 대해 평가한 무작위 임상 시험에서 이전보다 낮은 선량으로도 종양 억제 효과가 향상된

다는 결과가 도출되었다. 앞서 기술한 바와 같이, 이러한 BT 기반의 방사선 치료의 효용성이 특히 고위험군 환자에서 입증되고 있으며,^{19,20} 최근 이러한 BT의 역할이 주목 받으면서, 특히 고선량을 근접치료에 대한 관심이 커지고 있다.

4. 기타 치료법(Miscellaneous)⁵³⁻⁶⁰

이외에 광역동 치료(photodynamic therapy), 간질레이저열 요법(laser interstitial thermotherapy), 비가역적 전기천공술(irreversible electroporation) 등의 다양한 치료법들이 연구되고 있으나, 추적 관찰 기간이 길지 않고, 2a상 이상의 연구 결과가 아직은 보고된 바 없다. 결론적으로, 이러한 중점치료의 유용성을 입증하기 위해서는 여전히 적극적 감시요법, 수술 및 방사선 치료와의 대규모 무작위 임상 시험 결과가 필요한 것이다.

현재까지의 연구 결과에서 보듯이, 중점치료는 안전하며, 기능적 결과 측면에서 유리한 것으로 보인다. 종양학적 결과 측면에서의 유의미한 결론을 얻기 위한 긴 추적 관찰 기간 및 대규모 무작위 임상 시험 결과가 기대되며, 종양학적 결과에서도 역시 다른 근치적 치료와 비교할만한 결과가 도출된다면, 중점치료 역시 국소 전립선암의 치료에서의 한 축을 담당하게 될 것이다.

결 론

앞서 살펴본 바와 같이, ProtecT trial이 보고되면서, 적극적 감시요법을 중심으로 한 기대요법이 적어도 저위험군에서는 치료 방침의 하나의 축이 될 수 있을 것이다. 하지만, 중등도 및 고위험군 환자에서는 여전히 근치적 치료법인 수술 및 방사선 치료가 적극적 감시요법에 비해, 임상적 진행 및 전이 등 종양 억제 측면에서 좀더 유리하다고 하겠다. 특히, 수술 및 방사선 치료를 비교하였을 때, 수술이 생존 측면에서 좀 더 유리한 것으로 나타난 점은 주목할 만하다. 하지만, 선택편향(selection bias) 등에 의해서 결과가 왜곡되었다는 반론 역시 제기되고 있다.⁵ 이러한 수술 및 방사선 치료 이외에도 중점치료 개념의 다양한 치료 방법들이 국소전립선암의 치료에 시도되고 있으며, 특히 기능적 측면에서는 유리한 결과들이 보고되고 있다. 비록, 추적 관찰 기간이 짧고, 대규모 무작위 임상 시험 결과가 뒷받침되지 못하고 있다는 단점이 있지만, 현재 이에 대한 여러 연구들이 진행되고 있으므로, 현재 진행 중인 여러 연구들의 결과 확인 및 검토가 필요하겠다.

결론적으로, 국소전립선암의 치료법들이 과거에 비해 급격히 증가하였으며, 여러 연구들을 통해 각각이 가지고 있

는 장점 및 단점 역시 보고되고 있다. 이러한 결과들에 대한 확인 및 검토를 통해 이러한 여러 치료 방법을 충분히 이해한다면, 궁극적으로는 환자 개개인의 특성을 고려한 맞춤형 치료를 시행할 수 있을 것으로 기대된다.

이해관계(Conflict of Interest)

저자들은 이 논문과 관련하여 이해관계의 충돌이 없음을 명시합니다.

REFERENCES

1. Albertsen PC. Observational studies and the natural history of screen-detected prostate cancer. *Curr Opin Urol* 2015;25:232-7.
2. Bill-Axelsson A, Holmberg L, Garmo H, Rider JR, Taari K, Busch C, et al. Radical prostatectomy or watchful waiting in early prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;370:932-42.
3. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part 1: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. *Eur Urol* 2017;71:618-29.
4. Valerio M, Cerantola Y, Eggenner SE, Lepor H, Polascic TJ, Villers A, et al. New and established technology in focal ablation of the prostate: a systematic review. *Eur Urol* 2017;71:17-34.
5. Wallis CJD, Glaser A, Hu JC, Huland H, Lawrentschuk N, Moon D, et al. Survival and complications following surgery and radiation for localized prostate cancer: an international collaborative review. *Eur Urol* 2018;73:11-20.
6. Wallis CJD, Saskin R, Choo R, Herschorn S, Kodama RT, Satkunasivam R, et al. Surgery versus radiotherapy for clinically-localized prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2016;70:21-30.
7. Filson CP, Marks LS, Litwin MS. Expectant management for men with early stage prostate cancer. *CA Cancer J Clin* 2015;65:265-82.
8. Tosoian JJ, Mamawala M, Epstein JI, Landis P, Wolf S, Trock BJ, et al. Intermediate and longer-term outcomes from a prospective active-surveillance program for favorable-risk prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:3379-85.
9. Klotz L, Vesprini D, Sethukavalan P, Jethava V, Zhang L, Jain S, et al. Long-term follow-up of a large active surveillance cohort of patients with prostate cancer. *J Clin Oncol* 2015;33:272-7.
10. Godtman RA, Holmberg E, Khatami A, Stranne J, Hugosson J. Outcome following active surveillance of men with screen-detected prostate cancer. Results from the Göteborg randomised population-based prostate cancer screening trial. *Eur Urol* 2013;63:101-7.
11. Welty CJ, Cowan JE, Nguyen H, Shinohara K, Perez N,

- Greene KL, et al. Extended followup and risk factors for disease reclassification in a large active surveillance cohort for localized prostate cancer. *J Urol* 2015;193:807-11.
12. Selvadurai ED, Singhera M, Thomas K, Mohammed K, Woode-Amisshah R, Horwich A, et al. Medium-term outcomes of active surveillance for localised prostate cancer. *Eur Urol* 2013;64:981-7.
 13. Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holding P, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1415-24.
 14. Donovan JL, Hamdy FC, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Walsh E, et al. Patient-reported outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1425-37.
 15. Mohler JL, Armstrong AJ, Bahnson RR, D'Amico AV, Davis BJ, Eastham JA, et al. Prostate cancer, version 1.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14:19-30.
 16. Chen RC, Rumble RB, Loblaw DA, Finelli A, Ehdaie B, Cooperberg MR, et al. Active Surveillance for the Management of Localized Prostate Cancer (Cancer Care Ontario Guideline): American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Endorsement. *J Clin Oncol* 2016;34:2182-90.
 17. Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review. *JAMA* 2017;317:2532-42.
 18. Wilt TJ, Brawer MK, Jones KM, Barry MJ, Aronson WJ, Fox S, et al. Radical prostatectomy versus observation for localized prostate cancer. *N Engl J Med* 2012;367:203-13.
 19. Kishan AU, Cook RR, Ciezki JP, Ross AE, Pomerantz MM, Nguyen PL, et al. Radical prostatectomy, external beam radiotherapy, or external beam radiotherapy with brachytherapy boost and disease progression and mortality in patients with Gleason score 9-10 prostate cancer. *JAMA* 2018;319:896-905.
 20. Ennis RD, Hu L, Ryemon SN, Lin J, Mazumdar M. Brachytherapy-based radiotherapy and radical prostatectomy are associated with similar survival in high-risk localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2018 Apr 20;36:1192-1198.
 21. Ficarra V, Novara G, Rosen RC, Artibani W, Carroll PR, Costello A, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting urinary continence recovery after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:405-17.
 22. Ficarra V, Novara G, Ahlering TE, Costello A, Eastham JA, Graefen M, et al. Systematic review and meta-analysis of studies reporting potency rates after robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2012;62:418-30.
 23. Yaxley JW, Coughlin GD, Chambers SK, Occhipinti S, Samarasinghe H, Zajdlewicz L, et al. Robot-assisted laparoscopic prostatectomy versus open radical retropubic prostatectomy: early outcomes from a randomised controlled phase 3 study. *Lancet* 2016;388:1057-66.
 24. Herlemann A, Cowan JE, Carroll PR, Cooperberg MR. Community-based outcomes of open versus robot-assisted radical prostatectomy. *Eur Urol* 2018;73:215-23.
 25. Wortel RC, Incrocci L, Pos FJ, Lebesque JV, Witte MG, van der Heide UA, et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015;91:737-44.
 26. Viani GA, Viana BS, Martin JE, Rossi BT, Zuliani G, Stefano EJ. Intensity-modulated radiotherapy reduces toxicity with similar biochemical control compared with 3-dimensional conformal radiotherapy for prostate cancer: a randomized clinical trial. *Cancer* 2016;122:2004-11.
 27. Dearnaley DP, Jovic G, Syndikus I, Khoo V, Cowan RA, Graham JD, et al. Escalated-dose versus control-dose conformal radiotherapy for prostate cancer: long-term results from the MRC RT01 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014;15:464-73.
 28. Heemsbergen WD, Al-Mamgani A, Slot A, Dielwart MF, Lebesque JV. Long-term results of the Dutch randomized prostate cancer trial: impact of dose-escalation on local, biochemical, clinical failure, and survival. *Radiother Oncol* 2014;110:104-9.
 29. Beckendorf V, Guerif S, Le Prisé E, Cosset JM, Bougnoux A, Chauvet B, et al. 70 Gy versus 80 Gy in localized prostate cancer: 5-year results of GETUG 06 randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;80:1056-63.
 30. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, Krol S, van der Toorn PP, de Jager H, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): late toxicity results from a randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:464-74.
 31. Aluwini S, Pos F, Schimmel E, van Lin E, Krol S, van der Toorn PP, et al. Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with prostate cancer (HYPRO): acute toxicity results from a randomised non-inferiority phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:274-83.
 32. Yu JB, Cramer LD, Herrin J, Soulos PR, Potosky AL, Gross CP. Stereotactic body radiation therapy versus intensity-modulated radiation therapy for prostate cancer: comparison of toxicity. *J Clin Oncol* 2014;32:1195-201.
 33. Muto S, Yoshii T, Saito K, Kamiyama Y, Ide H, Horie S. Focal therapy with high-intensity-focused ultrasound in the treatment of localized prostate cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2008;38:192-9.
 34. Ahmed HU, Freeman A, Kirkham A, Sahu M, Scott R, Allen C, et al. Focal therapy for localized prostate cancer: a phase I/II trial. *J Urol* 2011;185:1246-54.
 35. El Fegoun AB, Barret E, Prapotnich D, Soon S, Cathelineau X, Rozet F, et al. Focal therapy with high-intensity focused ultrasound for prostate cancer in the elderly. A feasibility study with 10 years follow-up. *Int Braz J Urol* 2011;37:213-9.
 36. Ahmed HU, Hindley RG, Dickinson L, Freeman A, Kirkham AP, Sahu M, et al. Focal therapy for localised unifocal and

- multifocal prostate cancer: a prospective development study. *Lancet Oncol* 2012;13:622-32.
37. Napoli A, Anzidei M, De Nunzio C, Cartocci G, Panebianco V, De Dominicis C, et al. Real-time magnetic resonance-guided high-intensity focused ultrasound focal therapy for localised prostate cancer: preliminary experience. *Eur Urol* 2013;63:395-8.
38. Van Velthoven R, Aoun F, Limani K, Narahari K, Lemort M, Peltier A. Primary zonal high intensity focused ultrasound for prostate cancer: results of a prospective phase IIa feasibility study. *Prostate Cancer* 2014;2014:756189.
39. Ahmed HU, Dickinson L, Charman S, Weir S, McCartan N, Hindley RG, et al. Focal ablation targeted to the index lesion in multifocal localised prostate cancer: a prospective development study. *Eur Urol* 2015;68:927-36.
40. Feijoo ER, Sivaraman A, Barret E, Sanchez-Salas R, Galiano M, Rozet F, et al. Focal high-intensity focused ultrasound targeted hemiablation for unilateral prostate cancer: a prospective evaluation of oncologic and functional outcomes. *Eur Urol* 2016;69:214-20.
41. Ghai S, Louis AS, Van Vliet M, Lindner U, Haider MA, Hlasny E, et al. Real-time MRI-guided focused ultrasound for focal therapy of locally confined low-risk prostate cancer: feasibility and preliminary outcomes. *AJR Am J Roentgenol* 2015;205:W177-84.
42. Bahn DK, Silverman P, Lee F Sr, Badalament R, Bahn ED, Rewcastle JC. Focal prostate cryoablation: initial results show cancer control and potency preservation. *J Endourol* 2006;20:688-92.
43. Onik G, Vaughan D, Lotenfoe R, Dineen M, Brady J. "Male lumpectomy": focal therapy for prostate cancer using cryoablation. *Urology* 2007;70(6 Suppl):16-21.
44. Bahn D, de Castro Abreu AL, Gill IS, Hung AJ, Silverman P, Gross ME, et al. Focal cryotherapy for clinically unilateral, low-intermediate risk prostate cancer in 73 men with a median follow-up of 3.7 years. *Eur Urol* 2012;62:55-63.
45. Ward JF, Jones JS. Focal cryotherapy for localized prostate cancer: a report from the national Cryo On-Line Database (COLD) Registry. *BJU Int* 2012;109:1648-54.
46. Hale Z, Miyake M, Palacios DA, Rosser CJ. Focal cryosurgical ablation of the prostate: a single institute's perspective. *BMC Urol* 2013;13:2.
47. Barqawi AB, Stoimenova D, Krughoff K, Eid K, O'Donnell C, Phillips JM, et al. Targeted focal therapy for the management of organ confined prostate cancer. *J Urol* 2014;192:749-53.
48. Durand M, Barret E, Galiano M, Rozet F, Sanchez-Salas R, Ahallal Y, et al. Focal cryoablation: a treatment option for unilateral low-risk prostate cancer. *BJU Int* 2014;113:56-64.
49. Lian H, Zhuang J, Yang R, Qu F, Wang W, Lin T, et al. Focal cryoablation for unilateral low-intermediate-risk prostate cancer: 63-month mean follow-up results of 41 patients. *Int Urol Nephrol* 2016;48:85-90.
50. Mendez MH, Passoni NM, Pow-Sang J, Jones JS, Polascik TJ. Comparison of outcomes between preoperatively potent men treated with focal versus whole gland cryotherapy in a matched population. *J Endourol* 2015;29:1193-8.
51. Demanes DJ, Ghilezan MI. High-dose-rate brachytherapy as monotherapy for prostate cancer. *Brachytherapy* 2014;13: 529-41.
52. Hoskin PJ, Rojas AM, Bownes PJ, Lowe GJ, Ostler PJ, Bryant L. Randomised trial of external beam radiotherapy alone or combined with high-dose-rate brachytherapy boost for localised prostate cancer. *Radiother Oncol* 2012;103:217-22.
53. Moore CM, Nathan TR, Lees WR, Mosse CA, Freeman A, Emberton M, et al. Photodynamic therapy using meso tetra hydroxy phenyl chlorin (mTHPC) in early prostate cancer. *Lasers Surg Med* 2006;38:356-63.
54. Azzouzi AR, Barret E, Moore CM, Villers A, Allen C, Scherz A, et al. TOOKAD(®) Soluble vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy: determination of optimal treatment conditions and assessment of effects in patients with localised prostate cancer. *BJU Int* 2013;112:766-74.
55. Moore CM, Azzouzi AR, Barret E, Villers A, Muir GH, Barber NJ, et al. Determination of optimal drug dose and light dose index to achieve minimally invasive focal ablation of localised prostate cancer using WST11-vascular-targeted photodynamic (VTP) therapy. *BJU Int* 2015;116:888-96.
56. Lindner U, Weersink RA, Haider MA, Gertner MR, Davidson SR, Atri M, et al. Image guided photothermal focal therapy for localized prostate cancer: phase I trial. *J Urol* 2009;182: 1371-7.
57. Nguyen PL, Chen MH, Zhang Y, Tempany CM, Cormack RA, Beard CJ, et al. Updated results of magnetic resonance imaging guided partial prostate brachytherapy for favorable risk prostate cancer: implications for focal therapy. *J Urol* 2012;188:1151-6..
58. Cosset JM, Cathelineau X, Wakil G, Pierrat N, Quenzer O, Prapotnich D, et al. Focal brachytherapy for selected low-risk prostate cancers: a pilot study. *Brachytherapy* 2013;12:331-7.
59. Valerio M, Stricker PD, Ahmed HU, Dickinson L, Ponsky L, Shnier R, et al. Initial assessment of safety and clinical feasibility of irreversible electroporation in the focal treatment of prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2014;17:343-7.
60. Ting F, Tran M, Böhm M, Siriwardana A, Van Leeuwen PJ, Haynes AM, et al. Focal irreversible electroporation for prostate cancer: functional outcomes and short-term oncological control. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2016;19:46-52.