

# 국소 전립선암의 대체치료

아주대학교 의과대학 비뇨기과학교실

김 세 중

## 서 론

국소 전립선암의 가장 표준적인 치료방법으로는 근치적 전립선적출술과 방사선치료가 있다. 그러나 어떠한 이유로든지 이와 같은 근치적 치료방법을 시행하지 못할 경우에 대체치료 (alternative therapy)로 선택될 수 있는 방법에는 비적극적인 방법으로는 대기관찰요법 (watchful waiting)이 있으며, 적극적인 방법으로는 호르몬요법, 냉동수술요법 (cryoablation, cryosurgery), 온열요법 (hyperthermia), 레이저치료, 고강도 집중 초음파치료 (high intensity focused ultrasound; HIFU), 무선진동수 간질 종양박리술 (radiofrequency interstitial tumor ablation; RITA), 자가조절 시드 매식 (self-regulating seed implant) 등이 있다. 여기에서는 국소 전립선암의 치료로 근치적 전립선적출술과 방사선치료 이외에 선택될 수 있는 대체치료들에 대해 살펴보기로 한다.

## 대기관찰요법 (Watchful waiting)

대기관찰요법은 전립선암에 의한 증상이 나타나거나 전립선특이항원 (PSA)이 어느 수치이상 증가할 때까지 특별한 치료 없이 정기적 (대개 3개월 간격)으로 추적관찰만 시행하는 방법이다.<sup>1</sup>

물론 암이 진단된 상태에서 치료를 하지 않고 정기적으로 추적관찰만 한다는 것은 환자나 의사 모두에게 상당히 걱정스러운 일이지만 일부 환자에서는 대기관찰요법이 적절한 선택일 수 있다.

방광폐색증상으로 경요도전립선절제술 시행 후 우연히 발견된 병기 T1a 전립선암의 경우에 향후 8년간 전립선암이 진행될 가능성은 3-16%로 보고되어 있다.<sup>2,3</sup> 따라서 여명

(잔여 예상 생존기간; life expectancy)이 10년 미만인 경우에는 정기적으로 전립선특이항원 수치만 측정하면서 추적관찰하다가 암이 진행되는 경우에만 치료를 시작하는 방법을 대부분의 의사들이 선택한다.

또한 국소 전립선암에서 암의 용적 (volume)이 좀더 큰 경우에도 장기 추적관찰을 해보면 전이율이 비교적 낮으므로, 대부분의 환자들이 국소적으로 암의 진행은 보이지만 전립선암보다는 다른 질환으로 사망하게 된다.<sup>4,5</sup>

Chodak 등은 국소 전립선암에서의 보존적 치료에 대해 보고한 6개의 연구 결과를 종합하여 분석한 결과 10년 질병특이생존율이 grade 1이나 grade 2 종양에서는 87%에 달하지만 grade 3의 경우에는 34% 밖에 되지 않았고, 전이가 없이 생존한 경우가 grade 1은 81%, grade 2는 58%, grade 3은 26%이었다. 따라서 조직학적 분화도는 암의 진행 가능성에 대한 좋은 지표가 되며, grade 1 혹은 grade 2의 국소 전립선암 환자, 특히 여명이 10년 이하인 경우에는 대기관찰요법이 적절한 선택일 수 있겠다고 하였다.<sup>6</sup>

Fleming 등도 decision-analysis mathematical model을 사용하여 근치적 전립선적출술, 외부방사선치료 (external beam radiation therapy), 대기관찰요법을 비교한 결과 분화도가 좋은 국소 전립선암 환자에서 여명이 10년 이하인 경우에는 대기관찰요법이 가장 좋은 선택일 것이라고 하였다.<sup>7</sup> 그러나 이 연구에서의 문제점은 60세 이상의 발기력이 유지된 사람들 즉, 치료에 따른 부작용의 가능성이 가장 높은 사람들에게 초점을 맞추었고, 전립선암의 자연경과에 대한 비교적 단순화된 모델을 사용하였다. 더욱이 치료결과를 예측하는데 사용된 자료는 새로운 전립선암의 진단 및 치료 방법으로 얻을 수 있는 결과를 반영하지는 못하였다는 문제점이 있다.

Brasso 등은 국소 전립선암 환자에서 대기관찰요법을 시행한 결과 진단 당시 연령이 낮고 병기가 진행되었을수록 전립선암으로 사망할 위험성이 증가하므로, 여명이 10년 이상이면 진단 당시 근치적 치료의 적응증이 되는 국소 전립선암 환자에서 대기관찰요법을 시행하는 것은 바람직

교신저자 : 김세중, 아주대학교 의과대학 비뇨기과학교실  
경기도 수원시 팔달구 원천동 산 5번지 ☎ 442-721  
Tel: 031-219-5272, Fax: 031-219-5276  
E-mail: sejoong@madang.ajou.ac.kr

하지 않다고 하였다.<sup>8</sup>

따라서 아직 여러 치료방법을 무작위로 잘 비교한 연구 결과가 없기 때문에 확실한 결론을 내리기에는 무리가 있지만, 대기관찰요법은 여명이 10년 이하이면서 분화도가 좋은 국소 전립선암 환자에서 선택될 수 있는 방법이라고 생각된다.

### 호르몬요법

호르몬요법은 전립선암의 완치 (curative)를 목적으로 하기보다는 완화 (palliative)를 목적으로 한다. 따라서 호르몬요법은 주로 진행성 전립선암에서 일차치료로 선택되어 왔고, 국소 전립선암에서는 전통적으로 근치적 치료를 원하지 않거나 근치적 치료를 시행하기 부적절한 고령의 환자에서만 일차 치료로 고려되었다.<sup>9,10</sup>

국소 전립선암에서의 호르몬요법은 진단 당시 치료를 바로 시작하거나 국소 혹은 원격부위에서 전립선암의 진행이 일어날 때까지 치료를 지연시키는 두 가지 방법이 있겠다. 1960년대에 Veterans Administration Cooperative Urological Research Group (VACURG)에 의해 시행된 연구 결과에 의하면 저병기의 전립선암에서 에스트로젠 투여에 의한 호르몬요법이 위약 (placebo)에 비해 생존율을 향상시키지 못하였다.<sup>11</sup> 이 연구 이후에 증상을 동반한 전이가 발생할 때까지 호르몬치료를 지연시키는 방법이 주로 이용되어 왔다.

그러나 1989년에 Crawford 등은 황체형성호르몬-방출호르몬 촉진제 (luteinizing hormone releasing hormone agonist; LHRH agonist)와 항안드로젠제 (antiandrogen)를 동시에 투여하는 완전 남성호르몬 차단요법 (complete androgen blockade)을 초기에 시행하여 전이성 전립선암에서 생존율이 향상되었고, 또한 전이의 정도가 적은 경우 (minimal disease)에 완전 남성호르몬 차단요법의 성적이 더 우수하였음을 보고하였다.<sup>12</sup> 이를 근거로 하여 볼 때 비전이성 전립선암에서는 종양부담 (tumor burden)이 더욱 적으므로 호르몬요법을 초기에 시행한다면 생존율이 더 향상될 수 있으리라 추측할 수 있다. 그러나 호르몬요법을 초기에 시행한다면 성욕 (libido)의 감소, 발기부전, 조홍 (hot flash), 여성형유방 (gynecomastia) 등의 부작용이 발생하는 문제점이 있다.

따라서 초기에 호르몬요법을 시행하면서 이러한 부작용을 줄일 수 있는 방법으로 Yang 등은 항안드로젠 약제인 flutamide와 finasteride를 병용투여하는 방법을 제시하였고,<sup>13</sup> Leibowitz와 Tucker는 황체형성호르몬-방출호르몬 촉진제와 항안드로젠제 (finasteride와 flutamide 혹은 bicalutamide)의 세가지 약제를 13개월간 투여한 후 finasteride로 유지요법을 시행하는 방법을 제시하였다.<sup>14</sup> 국소 전립선암에

서의 초기 호르몬요법에 대해서는 향후 좀더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

또한 최근에는 수술 혹은 방사선 치료 전이나 후에 병용요법으로 호르몬요법을 시행하는 것에 관한 연구들이 많이 진행되고 있다.<sup>1,10</sup>

### 냉동수술요법 (Cryoablation, Cryosurgery)

인체 전립선에서 냉동수술요법의 이용은 1966년 Gonder 등이 방광폐색증상을 가진 환자에서 요도를 통해 한 개의 냉동소식자 (cryoprobe)를 삽입하여 요도주위의 전립선 선종조직을 제거한 것이 최초의 보고였다.<sup>15</sup> 그 후 다양한 병기의 전립선암 치료에 있어서 요도 혹은 회음부를 통한 냉동수술요법에 관한 여러 연구들이 보고되었는데, 당시에는 냉동파괴 (cryodestruction)되는 것을 실시간으로 감시할 수가 없었기 때문에 이환율 (morbidity)과 국소재발이 문제가 되어 결국 거의 사용하지 않게 되었다.

그러나 1980년대 후반에 들어와서 경직장초음파촬영술이 개발되면서 전립선에 대한 경피적 냉동수술요법이 다시 관심을 끌기 시작하였다. 최근에 사용되는 방법은 과거에 사용되었던 방법에 비해 크게 세가지 면에서 변화가 있다. 첫째, 냉동소식자의 삽입위치나 빙구 (ice ball)가 진행되는 것을 경직장초음파를 통해 실시간으로 감시할 수 있다. 둘째, 3mm 냉동소식자가 개발되어 회음부를 통해 경피적으로 전립선내의 표적부위에 삽입할 수 있다. 셋째, 요도를 통해 온수를 공급하는 장치가 개발되어 요도주위 조직들의 생존능력을 유지시키므로 이 조직들이 탈락 (slough)되는 것을 줄여준다.<sup>16</sup>

현재 사용되는 냉동수술요법의 방법은 다음과 같다. 환자를 마취한 후 쇄석위 (lithotomy position)로 고정시키고 치골상부 도뇨관을 경피적으로 방광내에 유치시킨다. 보고자에 따라서는 치골상부 도뇨관의 삽입은 필요없다는 의견도 있다. 요도카테터를 통해 온수 (44°C)를 공급하여 요도를 따뜻하게 한다. 경직장초음파로 전립선과 전립선 내 병소에 대한 위치나 크기 등을 결정한다. 18게이지 굵기의 바늘을 전립선내에 위치시키고, 바늘을 통해 유도선 (guide wire)을 전립선 내에 위치시킨다. 유도선을 따라 확장기 (dilator)로 경로를 확장시키고 3mm 냉동소식자를 삽입한다. 3-8개 (대개 5-6개)의 냉동소식자를 삽입하며, 이 때 경직장초음파를 이용하여 냉동소식자가 정확히 위치되는지를 확인한다. 냉동소식자를 통해 액체질소를 통과시키면서 경직장초음파로 냉동과정을 관찰하는데 빙구가 발생하면 경직장초음파로 빙구의 위치가 보이게 된다. 냉동수술요법으로 조직을 적절히 파괴하기 위하여는 병소부위의 온도를 -40°C에서

-50°C의 온도까지 낮추어 주어야 한다. 대개 2회의 냉동 (freeze) 및 해동 (thaw) 과정을 거치게 되는데 냉동은 급속히, 해동은 서서히 시행하는 것이 파괴력을 높일 수 있다고 한다. 이러한 냉동 및 해동 과정을 통해 조직이 파괴되는 기전으로는 즉각적인 효과로는 세포 내외에 얼음결정 (ice crystal)이 형성되어 세포내 기관 (organelle) 및 세포막을 파괴시켜 세포를 죽이게 되고, 후에 나타나는 효과로는 점차 미소순환 (microcirculation)에 장애가 초래되어 결국 혈행정지 (vascular stasis)에 의해 세포내로의 산소공급이 중단되어 세포를 죽이게 된다.<sup>16-18</sup>

Gonder 등이 최초로 전립선에서 시행한 냉동수술요법에 서는 요도를 통해 냉동소식자를 삽입하였는데 이는 전립선의 말초대 (peripheral zone)를 치료하는 데는 한계가 있다.<sup>15</sup> 그 후 1972년에 Flocks 등이 보고한 연구에서는 회음부 절개를 통해 전립선을 노출시켜서 눈으로 확인하면서 냉동소식자를 위치시켰다.<sup>19</sup> 1982년에 Bonney 등은 회음부 절개를 통해 전립선을 노출시켜서 냉동수술요법을 시행한 229명의 환자에서 추적관찰한 결과 근치적 전립선적출술과 대등한 정도의 5년 생존율을 보고하였다.<sup>20</sup> 그러나 동일한 저자들이 1년 뒤에 보고한 연구 결과를 보면 치료 후 4-8주에 66% 환자에서 촉지되는 종양 (palpable tumor)이 소실되었지만 그 후 추적검사에서 47% 환자에서만 종양이 소실되었고, 최소 41%의 환자에서 국소재발이 나타났으며, 약 70%의 환자에서 호르몬치료를 함께 시행받았다.<sup>21</sup>

최근에 회음부를 통한 경피적 냉동수술요법에 관한 연구들은 좀더 좋은 결과를 보고하고 있다. 1998년에 Long 등은 145명의 국소 전립선암 환자에서 냉동수술요법 시행 후 42개월에 전립선특이항원 수치가 0.3ng/ml 미만으로 유지된 경우가 59%, 1ng/ml 미만으로 유지된 경우가 66%이었고, 5년에 생화학적 무진행률 (biochemical progression-free rate)은 56%이었다.<sup>22</sup> 또한 Long 등이 다섯 기관에서 975명의 전립선암 환자를 대상으로 냉동수술요법을 시행한 결과를 종합하여 분석해 본 결과 5년 biochemical-free 생존율은 전립선 특이항원 수치가 0.5ng/ml 미만인 경우는 51%, 1ng/ml 미만인 경우는 63%이었고, 생검 양성률은 18%로 보고하였다. 이환율 면에서는 발기부전 (93%), 요실금 (7.5%), 직장요도누공 (rectourethral fistula) (0.5%) 등이 발생하였고, 13%의 환자에서 경요도전립선절제술이 필요하였다. 따라서 냉동수술요법 시행 후 5년 biochemical-free 생존율 및 생검 양성률은 방사선요법과 대등하며, 이환율 면에서도 방사선요법과 대등한 결과를 보였으나 발기부전은 좀더 많이 발생하였고, 직장손상은 적었다고 보고하였다.<sup>23</sup>

여러 보고들을 종합하여 보면 냉동수술요법 후 생검 양성률은 시술자의 경험, 환자의 선택 기준, 추적관찰기간 등

에 따라 차이가 있어 8-35% 정도로 보고되어 있다. 또한 합병증도 최근에는 초기 보고들에 비해 많이 감소되어, 직장요도누공이 0-3%에서 발생하였고, 요실금은 이전에 방사선 치료를 받지 않았던 환자에서는 3-27%에서 발생하였다. 요도탈락 (urethral sloughing)은 초기 보고들에서는 4-38% 정도로 보고되었으나 이전에 다른 치료를 받지 않았고 냉동수술요법 동안에 표준의 urethral warming catheter를 사용하여 요도를 따뜻하게 한 경우에는 4-8%로 보고된다. 발기부전은 80-100%로 높게 나타났고, 요로감염은 4-9%에서 발생하였다.<sup>16,24</sup>

이상을 종합하면 전립선암 치료에 있어서 냉동수술요법은 최근에 비교적 좋은 결과를 보고하고 있지만 아직 10년 혹은 15년 장기추적결과가 없으므로, 향후 많은 환자에서 다른 치료법과의 비교를 통한 장기적인 무작위 전향적 연구가 이루어져야 냉동수술요법에 대한 효과 및 안전성에 대한 최종 평가가 이루어질 수 있으리라 생각된다.

### 온열요법 (Hyperthermia)

온열요법은 여러 조직의 파괴를 유도할 수 있는 것으로 인식되어 왔고, 생체 외 (in vitro) 및 생체 내 (in vivo) 실험에서 암세포에만 선택적으로 세포독성 (cytotoxicity)이 있는 것으로 제시되었다. 그 이유는 아직 완전히 규명되지는 않았지만 정상적인 혈관은 온도가 올라가면 확장이 되는 반면 종양 혈관은 온도가 올라가더라도 확장이 되지 않으므로, 종양이 정상 조직에 비해 열에 의한 손상에 더 민감한 것으로 생각된다. 또한 암세포는 정상 세포에 비해 내재적 (intrinsic)으로 열에 더 민감하다. 온열요법을 임상에 적용하기 위해서는 주위 조직에는 손상을 주지 않으면서 종양 내 온도를 42-44°C로 유지하는 것이 중요하다.<sup>17</sup>

전립선암에 대한 온열요법의 임상적 효과에 관한 연구는 아직은 제한적이다. 1982년에 Yerushalmi 등은 국소 혹은 국소진행성 전립선암에서 경직장 극초단파 (microwave) 온열요법을 최초로 시도하였다. 15명 환자 중 10명은 stage C, 1명은 stage B, 4명은 stage D였고, 1명을 제외하고는 모든 환자에서 동통, 배뇨통, 요폐 (urinary retention), 부분 요관폐색 등의 국소증상이 심하였다. 시술은 외래에서 마취 없이 시행하였고, 1회 시술에 평균 1시간 정도가 소요되었으며, 전립선 종양 내 온도를 42-43°C로 유지하였다. 온열치료는 2-3일 간격으로 반복하여 총 6-9회를 시행하였다. 일부 환자에서는 온열치료 후 방사선치료를 시행하였고, 또한 일부 환자에서는 온열치료 시행 전에 DES를 경구 투여하거나 고환적출술을 시행하였다. 그 결과 모든 환자에서 증상이 현저히 개선되었고, 추적관찰 기간이 짧기는 하지만 합병

증은 경미하였다.<sup>25</sup> 그 후 동일한 저자들이 1986년에 32명의 전립선암 환자에서 비슷하게 치료한 결과를 보고하였는데, 32명 중 4명에서는 온열치료만 시행하였고, 20명에서는 방사선치료를, 8명에서는 호르몬치료를 온열치료와 함께 시행하였다. 34개월까지 추적관찰한 결과 온열치료만 시행한 4명 중 3명에서 객관적인 국소 종양의 퇴행 (regression)을 보였으나 6개월 내에 재발하여 방사선치료를 추가적으로 시행하였다. 온열치료와 방사선치료를 함께 시행한 20명 모두에서 치료에 반응을 보여 가장 좋은 결과를 보였다.<sup>26</sup>

Montorsi 등은 완전 남성호르몬 차단요법을 시행하였는데도 불구하고 요폐 혹은 골반 및 회음부 동통을 호소하는 46명의 stage D1, D2 전립선암 환자를 대상으로 경직장 극초단파 온열요법을 시행하였다. 전립선 내 온도는 43.5°C로 유지하였고, 각 시술마다 1시간씩 주 2회 시행하여, 5주 동안 총 10회를 시행하였다. 그 결과 증상이 현저하게 호전되었고, 요폐가 있었던 환자의 50%에서 치료 후 카테터를 제거할 수 있었으며 37.5%의 환자에서는 치료 후 2년까지도 자가배뇨가 가능하였고, 합병증은 경미하였다.<sup>27</sup>

Servadio와 Leib는 심한 배뇨장애를 동반한 44명의 전립선암 (27명은 국소진행성 암) 환자에서 방사선치료 혹은 호르몬치료와의 병합요법으로 경직장 온열요법을 시행하였다. 그 결과 대부분의 환자에서 증상이 현저히 호전되었고, 온열치료로 인한 합병증은 없었다. 국소진행성 암 환자 27명 중 2명에서만 치료 후 4년에 전립선암이 진행되었고, 추적 전립선 생검을 시행한 11명 중 9명에서 음성 소견을 보였다.<sup>28</sup>

Sorensen 등은 12명의 전립선암 환자에서 Prostatron을 이용하여 경요도 극초단파 온열요법 (transurethral microwave thermotherapy; TUMT)을 시행하고, 6-19일 후에 모든 환자에서 근치적 전립선적출술을 시행하여 보았다. 그 결과 적출한 전립선의 병리조직검사서 열에 의해 영향받은 침투 깊이는 1-1.5cm이었고, 현미경적 검사에서 열에 의해 영향받은 조직과 영향받지 않은 조직 사이에 경계가 잘 지워졌으며, 전립선암의 대부분을 차지하는 말초대 후측에 위치한 암은 열에 의해 영향을 받지 못했다.<sup>29</sup>

이상을 종합하여 보면 온열요법은 국소 전립선암의 치료로서는 아직은 개발의 초기 단계로서, 명확한 프로토콜 (protocol)에 따라 시행되지 않았고 또한 대개의 경우 단독 치료가 아니라 방사선치료나 호르몬치료와 함께 시행되었기 때문에 실제 효과를 판단하기는 어렵다. 그럼에도 불구하고 온열요법은 전립선암의 치료에 가능성이 있는 방법으로 생각되며, 향후 적절하게 진행된 장기추적 연구결과가 필요하리라 생각된다.

## 레이저치료 (Laser therapy)

국소 전립선암의 치료에 있어서 레이저치료에 관한 연구도 진행되어 왔다. 레이저는 전립선 조직 내에서 빛 에너지를 열 에너지로 변환시켜서 전립선 내 온도를 수초 안에 60°C 이상으로 올린다. 이 온도가 되면 급격하게 단백질의 변성 (denaturation) 및 세포 괴사 (necrosis)가 유발된다. 빛이 침투하는 깊이 즉, 레이저에 의해 영향받는 조직의 용적은 사용한 레이저의 파장에 따라 다르다. 최근에 레이저가 옆에서 직각으로 방사되도록 만든 소식자 (right-angled laser fiber)가 개발되어 레이저 에너지를 전립선에 좀더 정확하게 투여할 수 있게 되었다.<sup>17</sup>

Sander와 Beisland는 Nd:YAG 레이저를 국소 전립선암의 치료에 최초로 사용하였다.<sup>30</sup> Nd:YAG 레이저는 3-4mm 깊이로 균일하게 조직을 응고 (coagulation)시키고, 괴사된 조직은 점차 섬유화된 반흔조직 (fibrotic scar tissue)으로 바뀌게 되며 약간 수축된다. 1991년에 동일한 저자들은 경요도 및 치골상부 경로를 통해 124명의 국소 전립선암 환자에서 레이저치료를 시행한 결과를 보고하였다. 레이저 소식자는 직각으로만 휘어질 수가 있어서 전립선 첨부 (apex)는 요도를 통해서 치료하기가 힘들고 이 부위의 치료를 위하여는 치골상부로 방광경을 삽입하여 접근하였다. 모든 환자에서 우선적으로 경요도전립선절제술을 가능한한 근치적으로 시행하여 전립선피막을 노출시키고, 4-5주 후에 45-50W로 총 7,000-21,000J의 레이저를 가하였다. 4-9년 추적관찰한 결과 110명 즉, 88%에서 disease-free 상태를 보였다. 12명에서는 치료에 실패하였는데, 그중 10명은 요도를 통해서만 레이저치료를 시행하였던 경우였다.<sup>31</sup>

Samdal과 Brevick은 26명의 국소 전립선암 환자를 대상으로 비슷한 결과를 보고하였다. 모든 환자에서 경요도전립선절제술을 시행하고 6주 후에 Nd:YAG 레이저를 45W로 총 11,000-35,000J를 가하였다. 수술기주위 (perioperative)의 합병증은 경미하였으나 후기 합병증이 8명에서 발생하였는데, 그중 4명에서는 방광경부폐색, 1명에서 외요도구 협착, 2명에서 긴장성 요실금, 1명에서는 발기부전이 발생하였다. 또한 1명에서는 레이저치료 8개월 후에 양측 수신증이 발생하였다. 6-42개월 추적관찰에서 26명 중 22명에서 disease-free 상태를 보였다.<sup>32</sup>

또한 경직장초음파 유도하에 경피적 침 삽입을 통해 Nd:YAG 레이저 에너지를 전달하는 간질레이저치료 (interstitial laser therapy)에 관해서도 연구가 이루어졌는데, Littrup 등은 12마리의 개에서 레이저를 투여하여 11마리에서 응고괴사 부위를 형성할 수 있었고, 합병증은 경미하였

다고 보고하였다.<sup>33</sup>

전립선암에서 레이저치료의 효과에 대해서는 아직 추적 관찰 기간이 짧기 때문에 결론을 내리려면 좀더 시간이 필요하리라고 생각된다.

**고강도 집중 초음파치료  
(High intensity focused ultrasound; HIFU)**

HIFU는 변환기(transducer)로부터 방출되는 초음파 광선을 표적부위에 집중시키면 초음파 파동(wave)이 조직에 흡수되면서 발생하는 열 효과(thermal effect)와 공동화 효과(cavitation effect)에 의해 조직괴사를 일으키게 된다.<sup>16,34,35</sup> 1990년부터 주로 유럽에 있는 여러 센터들에서 HIFU를 전립선암을 포함한 여러 전립선질환의 치료에 이용해 보려는 노력들이 있어 왔다.

전립선암에 있어서 HIFU 치료를 위하여는 직장 내에 위치시킨 압전기식 변환기(piezoelectric transducer)로부터 초음파 광선을 초점을 매우 집중시켜서 3-5초간 지속되는 파동으로 방출시킨다. 이 파동은 표적부위의 온도를 85-100°C로 올려서 높이 2cm, 직경 2mm의 타원모양으로 조직을 응고괴사(coagulative necrosis)시키는데, 컴퓨터 통제에 의해 변환기가 순차적으로 이동되면서 점차 넓은 부위를 파괴하게 된다. 변환기는 비공동화 연결액(noncavitation coupling fluid)으로 채워진 라텍스 기구(latex balloon) 내에 넣어서 직장 내에 위치시키는데, 최근에는 냉각장치에 의해 라텍스 기구 내 액체를 계속 순환시키면서 온도를 낮게 유지시키고 또한 직장벽과 변환기 사이의 거리를 실시간으로 연속적으로 감시할 수 있는 소프트웨어가 개발되어 직장벽에 잘못 초점 되는 것을 방지하므로 직장벽의 손상을 최소화시킬 수 있게 되었다.<sup>16,34-36</sup>

전립선조직 10g을 치료하는데 1시간 정도가 걸리므로 1회 시술에 대개 2-3시간이 소요되며, 이제까지의 보고들을 보면 각 환자에서 1-5회가 시술되었는데 그 중 1-2회를 시술한 경우가 가장 많았다. 마취로는 척수마취나 전신마취를 이용하였고, 시술 후 치골상부 카테터나 요도 내 Foley 카테터를 삽입하여 도뇨시켰으며, 대개 2-3주 후에 자가배뇨가 가능해지면 카테터를 제거하였다.<sup>16,34-38</sup>

국소 전립선암이면서 근치적 전립선적출술을 시행하기에는 부적절한 환자들에서 HIFU를 시행한 보고들을 보면 일반적으로 시술 3개월 후에 27-28%의 환자에서 생검 양성을 보였고, 35-77%의 환자에서 3개월 내에 1 미만의 전립선 특이항원 최저점(PSA nadir)을 보였다.<sup>16</sup>

가장 최근의 보고들을 보면 Gelet 등은 82명의 국소 전립선암 환자에서 HIFU 시행 후 평균 17.6개월을 추적관찰하

여 본 결과 시술 후 60개월에 62%의 환자에서 전립선암이 진행되지 않았다. 또한 시술 후 60개월에 중등도 위험군(PSA < 15ng/ml, Gleason sum < 8, 전립선용적 < 40cm<sup>3</sup>, 생검 core 양성 수 < 5)에서는 68%, 저위험군(PSA < 10ng/ml, Gleason sum < 7)에서는 83%의 disease-free 생존율을 보였다.<sup>38</sup> Chaussy와 Thuroff는 65명의 국소 전립선암 환자에서 HIFU 시행 후 평균 10개월을 추적관찰한 결과 시술 후 3개월에 생검에서 양성 소견을 보인 경우는 생검 양성부위만 치료한 경우에는 35%, 전체 전립선 조직을 치료한 경우에는 17%이었다. 또한 전립선특이항원 최저점이 4미만을 보인 경우는 생검 양성부위만 치료한 경우에는 69%, 전체 전립선 조직을 치료한 경우에는 91%이었다.<sup>39</sup> Uchida 등은 20명의 국소 전립선암 환자에서 HIFU 시행 후 평균 13.5개월을 추적관찰한 결과 20명 모두(100%)에서 완전 관해(complete response)를 보였고, 전립선특이항원 최저점은 65%의 환자에서 0.5ng/ml 미만, 25%의 환자에서 0.5-1ng/ml, 10%의 환자에서 1-2ng/ml의 소견을 보였다.<sup>40</sup> Gelet 등은 102명의 국소 전립선암 환자에서 HIFU 시행 후 평균 19개월을 추적관찰한 결과 66%의 환자에서 전립선암이 진행되지 않았다고 보고하면서, PSA ≤ 10ng/ml, Gleason score ≤ 6, 생검 core 양성 수가 1-4인 경우에 특히 치료성공률이 높았다고 보고하였다.<sup>41</sup>

HIFU 시술에 따른 합병증으로는 긴장성 요실금(9-23%), 발기부전(61-77%), 요도협착(17%), 직장요도누공(1-2%), HIFU 시술 후 경요도전립선절제술 시행(5-20%) 등이 보고되어 있다.<sup>16,38,41</sup>

HIFU는 아직 시술 후 5년 이상 추적관찰한 결과가 보고되어 있지는 못하지만 국소 전립선암 치료에 있어서 잠재력은 충분히 있다고 판단된다. HIFU의 장점 중의 하나는 반복시술이 가능하다는 것인데, 이에 관해서는 향후 반복시술에 따른 이환율 증가의 가능성에 대한 연구가 더 필요하리라고 생각된다. 또한 HIFU의 장점으로는 이전에 경요도전립선절제술을 시행받았던 환자들에서도 시술이 가능하다는 것과 방사선치료에 실패한 환자들에서 효과적인 구제치료(salvage therapy) 방법으로 선택 가능하다는 것인데 여기에 관해서는 아직 치료하였던 환자수가 많지 않아서 결론을 내리기에는 이르다. 또한 HIFU는 병기 T1-T2의 국소 전립선암 환자에서만 치료가 시행되었기 때문에 좀더 다양한 병기의 환자에서 시행되었던 냉동수술요법이나 방사선요법과 치료효과를 비교하는데 한계가 있다. HIFU 치료에 따른 이환율도 냉동수술요법이나 단거리요법(brachytherapy)과 대등한 정도로 보고되고 있지만 반복시술에 따른 이환율 증가의 가능성에 대해서는 아직 확실치 않다. 따라서 전립선암 치료에 있어서 HIFU에 관하여는 더

많은 연구가 필요하리라고 생각된다.<sup>16</sup>

### 무선진동수 간질 종양박리술 (Radiofrequency interstitial tumor ablation; RITA)

RITA의 원리는 침 도자 (needle electrode)를 조직 내에 삽입한 후 무선진동수 (radiofrequency) 에너지를 전달하여 조직 내 온도를 100°C까지 올려서 응고괴사 (coagulative necrosis)시키는 방법이다. 전립선암의 치료를 위하여는 초음파 유도하에 경피적으로 회음부를 통해 침 도자를 전립선의 표적부위에 삽입한다. 치료시간은 8-12분으로 비교적 짧고, 선택된 파워 및 시간에 따라 다양한 크기의 병변을 유발할 수 있다.<sup>16,34,42</sup>

Zlotta 등은 15명의 국소 전립선암 환자에서 RITA를 시행한 후에 근치적 전립선적출술을 시행하여 보았다. 8명에서는 근치적 전립선적출술 시행 직전에 RITA를 시행하였고, 6명에서는 근치적 전립선적출술 시행 1주 전에 척수마취하에 RITA를 시행하였으며, 1명에서는 RITA 시행 후 수술은 시행하지 않고 정기적으로 전립선특이항원 수치만 측정하였다. 그 결과 적출한 검체에서의 병변은 예상하였던 병변 크기와 비교적 잘 일치하였으며, 1명에서는 잔존암 (residual cancer)이 없었다. RITA 시행 후 근치적 전립선적출술은 시행하지 않았던 1명에서는 전체 전립선을 치료하였었고, 이 환자에서 치료 3개월 후 전립선특이항원 수치는 검출할 수 없게 낮은 (undetectable) 수치로 감소하였다. RITA 시행에 따른 합병증은 없었다.<sup>42</sup>

Djavan 등은 10명의 국소 전립선암 환자에서 전신마취 (3명), 척수마취 (4명) 혹은 국소마취 (3명)하에 RITA를 시행하여 21개 병변을 유발시키고, 치료 전후에 자기공명영상을 시행하였으며, RITA 시행 1-7일 후에 전 환자에서 근치적 전립선적출술을 시행하여 보았다. 그 결과 자기공명영상에서 확인된 병변과 적출한 검체에서의 병변은 예상하였던 병변 크기와 비교적 잘 일치하였으며, RITA 시술에 따른 합병증은 없었다.<sup>43,44</sup>

Shariat 등은 11명의 국소 전립선암 환자에서 RITA를 시행하였다. 그 중 8명은 방사선치료를 실패한 환자였고, 3명은 근치적 수술을 거절하거나 근치적 수술이 부적절하다고 판단되는 환자였다. 정맥 내 주사로 환자를 안정시키고 생검에서 전립선암 양성으로 판정된 부위에만 치료를 시행하였다. 그 결과 전립선특이항원 수치가 90%의 환자에서 50% 이상, 72% 환자에서 70% 이상, 46% 환자에서 80% 이상 감소하였고, 평균 22개월 동안 반응이 유지되었다. RITA 시행 후 6개월과 12개월에 시행한 전립선 전체 생검에서 각각 50% (8명 중 4명), 50% (6명 중 3명)에서 잔존암이 없었

다. 또한 RITA 시행 후 6개월과 12개월에 치료한 부위에서 생검을 시행한 결과는 각각 63% (8명 중 5명), 67% (6명 중 4명)에서 잔존암이 없었다. RITA 시술에 따른 합병증은 없었다.<sup>45</sup>

이상을 종합하면 RITA는 안전하고, 편리하며, 저침습적 (minimally invasive)이고, 치료효과도 비교적 좋은 것으로 판단되므로, 향후 좀 더 많은 연구가 이루어지리라 기대된다.

### 자가조절 시드 매식 (Self-regulating seed implant)

자가조절 시드 매식 방법은 코발트 (cobalt)와 팔라듐 (palladium)의 합금 시드 (seed)를 초음파유도하에 단거리요법 (brachytherapy)에서 사용되는 방법과 유사한 방법으로 전립선 내 표적부위에 유치시켜서 간질온열치료 (interstitial hyperthermia)를 시행하는 방법이다. 시드는 직경 1mm, 길이 14mm로서 자장 (magnetic field) 내에 위치시키면 활성화되어 자가조절 (self-regulation)하여서 원하는 온도 (대개 55°C)로 유지시킨다. 이 방법은 단거리요법과 비교하여 온도가 증가되는 부위가 매우 국소적이므로 합병증을 줄일 수 있고, 시드 삽입 후 언제라도 자장 내에 얹기만 하면 시드가 활성화되어 온도를 올려주므로 쉽게 반복치료가 가능하며, 의사들에게 방사선 노출의 위험성이 없다는 장점이 있다.<sup>16,46</sup>

Paulus 등은 4마리의 개에서 전립선 우엽을 대조군으로 하고 좌엽에는 시드를 매식 (implant)해서 시술하여 본 결과 좌엽에서는 적절하게 온도를 높일 수 있었고, 우엽에서는 온도증가는 미미하였다. 또한 heat shock protein (hsp) 70의 발현을 측정하여 본 결과 좌엽에서는 치료 후 12-24시간 사이에 hsp 70이 발현된 반면 우엽에서는 거의 발현되지 않았다. 따라서 본 방법은 시드를 매식한 표적부위 바깥쪽의 정상 조직에는 손상을 주지 않으면서 전립선의 표적부위에만 온도를 올려서 치료할 수 있으므로, 전립선암의 새로운 치료방법으로서의 가능성을 제시하였다.<sup>46</sup>

그 후 Shinohara 등은 외부방사선치료 (external beam radiation therapy) 후 국소적으로 재발한 6명의 전립선암 환자에서 본 방법을 시술하고 그 중 5명에서의 자료를 보고하였는데, 시술 전에 1.0-10.3ng/ml이었던 전립선특이항원 수치가 시술 4주 후에는 80%의 환자에서 <0.2ng/ml로 감소하였다.<sup>47</sup> 또한 Deger 등은 57명의 국소 전립선암 환자에서 공형 방사선치료 (conformal radiotherapy)와 동시에 본 방법을 시행하여 본 결과 합병증은 경미하였고, 전립선특이항원 수치의 중앙값은 치료 전 12.2ng/ml에서 치료 3개월 후 2.6ng/ml로 감소하였고, 1년 후에는 1.2ng/ml로, 2년 후에는 0.58ng/ml로 감소하였다.<sup>48,49</sup>

따라서 자가조절 시드 매식 방법은 단독 혹은 방사선치료와의 병합요법으로서 전립선암 치료에 가능성이 있는 방법으로 생각된다.

**결 론**

대기관찰요법을 시행하다가 전립선암에 의한 증상이 나타나거나 전립선특이항원이 어느 수치이상 증가하게 되면 호르몬요법을 시행하는 방법은 여명이 10년 이하이면서 분화도가 좋고 암의 용적이 적은 국소 전립선암 환자에서 선택될 수 있는 방법이겠다.

최근에 전립선비대증에 의한 방광폐색증상의 치료를 위한 새로운 저침습적 치료 (minimally invasive therapy) 방법들이 급속히 발전하고 있듯이 전립선암에 있어서도 유사한 경향이 있는 듯하다. 물론 새롭게 시도되는 방법들은 국소 전립선암의 치료에 있어서 근치적 전립선적출술이나 방사선치료와 대등한 정도의 효과를 가지기를 기대하지만, 아직까지는 어떠한 새로운 방법들도 장기적으로 암을 치유하고 전립선특이항원 수치를 억제시키며 부작용이 거의 없다고 확실하게 밝혀진 방법은 없다. 그러나 향후 이러한 새로운 방법들에 관한 분야가 많이 발전할 잠재력은 충분히 있다고 생각된다.

**REFERENCES**

1. Kirby R. Treatment options for early prostate cancer. *Urology* 1998;52:948-62
2. Cantrell BB, DeKlerk DP, Eggleston JC, Boitcott JK, Walsh PC. Pathological factors that influence prognosis in stage A prostatic cancer: the influence of extent versus grade. *J Urol* 1981;125:516-20
3. Epstein JI, Paull G, Eggleston JC, Walsh PC. Prognosis of untreated stage A1 prostatic carcinoma: a study of 94 cases with extended followup. *J Urol* 1986;136:837-9
4. George NJR. Natural history of localised prostatic cancer managed by conservative therapy alone. *Lancet* 1988;5:494-7
5. Johansson JE, Adami HO, Andersson SO, Bergstrom R, Holmberg L, Krusemo UB. High 10-year survival rate in patients with early, untreated prostatic cancer. *JAMA* 1992; 267:2191-6
6. Chodak GW, Thisted RA, Gerber GS, Johansson JE, Adolfsson J, Jones GW, et al. Results of conservative management of clinically localized prostate cancer. *N Engl J Med* 1994;330: 242-8
7. Fleming C, Wasson JH, Albertsen PC, Barry MJ, Wennberg JE. A decision analysis of alternative treatment strategies for clinically localized prostate cancer. *JAMA* 1993;269:2650-8

8. Brasso K, Friis S, Juel K, Jorgensen T, Iversen P. Mortality of patients with clinically localized prostate cancer treated with observation for 10 years or longer: a population based registry study. *J Urol* 1999;161:524-8
9. Catalona WJ. Management of cancer of the prostate. *N Engl J Med* 1994;331:996-1004
10. Debruyne FM, Dijkman GA. Advances and trends in hormonal therapy for advanced prostate cancer. *Eur Urol* 1995;28:177-88
11. Veterans Administration Cooperative Urological Research Group. Carcinoma of the prostate: treatment comparisons. *J Urol* 1967;98:516-22
12. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, Spaulding JT, Benson R, Dorr FA, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostatic carcinoma. *N Engl J Med* 1989;321:419-24
13. Yang FE, Song PY, Wayne J, Vaida F, Vijayakumar S. A new look at an old option in the treatment of early-stage prostate cancer: hormone therapy as an alternative to watchful waiting. *Med Hypotheses* 1998;51:243-51
14. Leibowitz RL, Tucker SJ. Treatment of localized prostate cancer with intermittent triple androgen blockade: preliminary results in 110 consecutive patients. *Oncologist* 2001;6:177-82
15. Gonder MJ, Soanes WA, Shulman S. Cryosurgical treatment of the prostate. *Invest Urol* 1966;3:372-8
16. Long JP. New methods of focal ablation of the prostate. In: Kantoff PW, Carroll PR, D'Amico AV, Ross RK, Isaacs JT, Scher HI, editors. *Prostate cancer: principles and practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:358-67
17. Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK. Alternative strategies for localized prostate cancer. In: Kirby RS, Christmas TJ, Brawer MK, editors. *Prostate cancer*. 2nd ed. London: Mosby, 2001: 139-44
18. Gage AA, Baust J. Mechanisms of tissue injury in cryosurgery. *Cryobiology* 1998;37:171-86
19. Folcks TH, Nelson CMK, Boatman CL. Perineal cryosurgery for prostatic carcinoma. *J Urol* 1972;108:933-5
20. Bonney WW, Fallon B, Gerber WL, Hawtrey CE, Loening SA, Narayana AS, et al. Cryosurgery in prostatic cancer: survival. *Urology* 1982;19:37-42
21. Bonney WW, Fallon B, Gerber WL, Hawtrey CE, Loening SA, Narayana AS, et al. Cryosurgery in prostatic cancer: elimination of local lesion. *Urology* 1983;22:8-15
22. Long JP, Fallick ML, LaRock DR, Rand W. Preliminary outcomes following cryosurgical ablation of the prostate in patients with clinically localized prostate carcinoma. *J Urol* 1998;159:477-84
23. Long JP, Bahn D, Lee F, Shinohara K, Chinn DO, Macaluso JN Jr. Five-year retrospective, multi-institutional pooled analysis of cancer-related outcomes after cryosurgical ablation of the prostate. *Urology* 2001;57:518-23
24. Wong WS, Chinn DO, Chinn M, Chinn J, Tom WL, Tom WL. Cryosurgery as a treatment for prostate carcinoma: results and

- complications. *Cancer* 1997;79:963-74
25. Yerushalmi A, Servadio C, Leib Z, Fishelovitz Y, Rokowsky E, Stein JA. Local hyperthermia for treatment of carcinoma of the prostate: a preliminary report. *Prostate* 1982;3:623-30
  26. Yerushalmi A, Shani A, Fishelovitz Y, Arielly J, Singer D, Levy E, et al. Local microwave hyperthermia in the treatment of carcinoma of the prostate. *Oncology* 1986;43:299-305
  27. Montorsi F, Guazzoni G, Colombo R, Galli L, Bergamaschi F, Rigatti P. Transrectal microwave hyperthermia for advanced prostate cancer: long-term clinical results. *J Urol* 1992;148:342-5
  28. Servadio C, Leib Z. Local hyperthermia for prostate cancer. *Urology* 1991;38:307-9
  29. Sorensen RB, McGarragle MP, Grignon DJ, Dietrich M, Mongeau RI. Transurethral microwave thermotherapy (TUMT) using the Prostatron: a histopathological evaluation of the thermal effects on carcinoma of the prostate. *J Urol* 1993;149:232A
  30. Sander S, Beisland HO. Laser in the treatment of localized prostatic carcinoma. *J Urol* 1984;132:280-1
  31. Beisland HO, Sander S. Localized prostate carcinoma treated with TUR and neodymium-YAG laser irradiation. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1991;138:117-9
  32. Samdal F, Brevik B. Laser combined with TURP in the treatment of localized prostatic cancer. *Scand J Urol Nephrol* 1990;24:175-7
  33. Littrup PJ, Lee F, Borlaza GS, Sacknoff EJ, Torp-Pedersen S, Gray JM. Percutaneous ablation of canine prostate using transrectal ultrasound guidance. Absolute ethanol and Nd:YAG laser. *Invest Radiol* 1988;23:734-9
  34. Beerlage HP, Thuroff S, Madersbacher S, Zlotta AR, Aus G, de Reijke TM, et al. Current status of minimally invasive treatment options for localized prostate carcinoma. *Eur Urol* 2000;37:2-13
  35. Chapelon JY, Ribault M, Birer A, Vernier F, Souchon R, Gelet A. Treatment of localised prostate cancer with transrectal high intensity focused ultrasound. *Eur J Ultrasound* 1999;9:31-8
  36. Beerlage HP, Thuroff S, Debryne FM, Chaussy C, de la Rosette JJ. Transrectal high-intensity focused ultrasound using the Ablatherm device in the treatment of localized prostate carcinoma. *Urology* 1999;54:273-7
  37. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Pangaud C, Lasne Y. Local control of prostate cancer by transrectal high intensity focused ultrasound therapy: preliminary results. *J Urol* 1999;161:156-62
  38. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lasne Y, Lyonnet D, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound: minimally invasive therapy of localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:519-28
  39. Chaussy CG, Thuroff S. High-intensity focused ultrasound in localized prostate cancer. *J Endourol* 2000;14:293-9
  40. Uchida T, Sanghvi NT, Gardner TA, Koch MO, Ishii D, Minei S, et al. Transrectal high-intensity focused ultrasound for treatment of patients with stage T1b-2N0M0 localized prostate cancer: a preliminary report. *Urology* 2002;59:394-9
  41. Gelet A, Chapelon JY, Bouvier R, Rouviere O, Lyonnet D, Dubernard JM. Transrectal high intensity focused ultrasound for the treatment of localized prostate cancer: factors influencing the outcome. *Eur Urol* 2001;40:124-9
  42. Zlotta AR, Djavan B, Matos C, Noel JC, Peny MO, Silverman DE, et al. Percutaneous transperineal radiofrequency ablation of prostate tumour: safety, feasibility and pathological effects on human prostate cancer. *Br J Urol* 1998;81:265-75
  43. Djavan B, Zlotta AR, Susani M, Heinz G, Shariat S, Silverman DE, et al. Transperineal radiofrequency interstitial tumor ablation of the prostate: correlation of magnetic resonance imaging with histopathologic examination. *Urology* 1997;50:986-93
  44. Djavan B, Susani M, Shariat S, Zlotta AR, Silverman DE, Schulman CC, et al. Transperineal radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) of the prostate. *Tech Urol* 1998;4:103-9
  45. Shariat S, Leventis A, Bergamaschi F, Slawin K. Initial experience with radiofrequency interstitial tumor ablation (RITA) for the treatment of prostate cancer. *J Urol* 2001;165:288
  46. Paulus JA, Tucker RD, Loening SA, Flanagan SW. Thermal ablation of canine prostate using interstitial temperature self-regulating seeds: new treatment for prostate cancer. *J Endourol* 1997;11:295-300
  47. Shinohara K, Master VA, Carroll PR. Preliminary report of thermal ablation therapy using ferromagnetic rods (ThermoRodTM) in locally recurrent prostate cancer following external beam radiation therapy. *J Urol* 2001;165:388
  48. Deger S, Bohmer D, Turk I, Roigas J, Budach V, Loening SA. Thermoradiotherapy using self-regulating interstitial thermo-seeds in combination with conformal radiotherapy for prostate cancer. *J Urol* 2001;165:389
  49. Deger S, Boehmer D, Turk I, Budach V, Loening SA. Interstitial hyperthermia with self-regulating thermo-seeds and 3D conformal radiotherapy for prostate cancer treatment. *J Urol* 2002;167:358