

원발성 간암의 국소 방사선치료 시 선량반응 관계

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실*, 내과학교실†, 예방의학교실‡

박희철* · 성진실* · 한광협† · 전재윤† · 문영명† · 송재석† · 서창욱*

목적 : 본 연구에서는 원발성 간암의 국소 방사선치료 시 조사선량을 높여준 것이 종양의 반응의 향상을 유도하였는지 분석하고자 하였다. 또한, 저선량을 조사하였던 환자들과 고선량을 조사하였던 환자들의 종양의 반응 및 부작용과 이에 영향을 미치는 인자들을 분석함으로써 향후 적절한 조사선량 범위를 결정하는데 유용한 기준을 제시하고자 하였다.

대상 및 방법 : 대상 환자의 선정 기준은 방사선치료의 과거력이 없는 경우, 간외전이 없는 경우, 간경변증의 정도가 Child's class A 또는 B군인 경우, 종양이 전체 간 용적의 2/3를 넘지 않는 경우, 전신수행도가 ECOG 3기 이상으로 악화되지 않은 경우로 하였다. 1992년 1월부터 2000년 3월까지 원발성 간암에 국소 방사선치료를 시행 받은 환자들 중 158명이 연구 대상에 포함되었다. 조사영역은 종양과 주변 부위 2~3 cm를 포함하였고 일일 1.8 Gy씩 주 5회 조사되었다. 방사선치료 전과 종료 후 4~6주째의 컴퓨터 단층 촬영 영상 및 자기 공명 영상, 간동맥 혈관 촬영 영상 등을 이용하여 조사영역 내의 종양의 반응을 평가하였다. 주 1회 혈액 검사를 시행하여 말초 혈액 혈구수 및 간기능을 관찰하였다. 치료의 종료 후 체중 증가, 복수, 간종대 등의 소견을 관찰하였고 4주와 8주에 간기능 검사를 시행하였다. 위장관계의 부작용은 상부위장관 내시경을 시행하여 확인하였다. 종양의 관해 정도에 따라 반응군과 비반응군으로 구분한 후 조사선량의 분포를 통계적으로 분석하였다. 또한, 연구대상을 조사선량에 따라 세 군으로 분류하고 종양의 반응과 임상적 특성을 분석하였다.

결과 : 종양의 반응은 106명이 부분 관해를 보여서 반응군의 비율은 67.1%이었다. 완전 관해는 없었다. 종양이 50% 이하로 감소된 경우가 41명(25.9%), 종양의 진행을 보인 경우가 11명(7%)이었다. 반응군의 평균 조사선량은 50.1±6.6 Gy이었고 비반응군의 평균 조사선량은 44.3±9.0 Gy로 통계적으로 의미 있는 차이를 보였다. 다변량 분석에서도 조사선량이 p-value 0.001로 유일하게 의미 있는 인자로 나타났다. 종양의 반응률은 조사선량이 40 Gy 미만인 군에서 29.2%, 40 Gy에서 50 Gy사이인 군에서 68.6%, 50 Gy를 넘는 환자 군에서 77.1%로 나타났다. 종양의 크기는 40 Gy 미만인 군에서 9.8±2.6 cm, 40 Gy에서 50 Gy사이인 군에서 9.8±2.6 cm, 50 Gy를 넘는 환자 군에서 8.3±3.2 cm로 고선량을 조사한 군에서 작았다. 간문맥 혈전증은 각각 66.7%, 64.7%, 37.3%에서 양성으로 50 Gy를 넘는 선량이 조사된 군에서 상대적으로 간문맥 혈전증의 양성률이 낮았다. 방사선 간염, 십이지장의 궤양은 조사선량을 증가시킬수록 증가하는 경향을 나타내었다. 경미한 정도의 복수가 발생하거나 전형적인 방사선 간염의 발생, 위장관계의 염증 등이 치료 전 간경변증이 심할수록 현저히 많이 발생하는 경향을 보였다.

결론 : 원발성 간암에서 국소 방사선치료를 시행하는 경우 고선량이 조사될수록 반응군의 비율이 증가하는 선량반응 관계가 성립함을 확인할 수 있었다. 고선량이 조사될수록 대상 환자의 종양의 크기가 작았고 간문맥 혈전증의 비율도 적었는데 이는 병기가 낮은 경우 완치를 목표로 오히려 고선량을 투여하는 경향 때문으로 생각되었다. 조사선량이 50 Gy를 넘는 경우 조사선량의 증가에 따른 반응률의 향상이 현저하지 않은 반면 방사선 간염의 발생은 간경변증의 정도에 크게 영향을 받는다는 점을 고려할 때, 조사선량의 증가는 반드시 치료를 받는 대상 환자의 간기능과 간경변증의 정도 등을 고려하여 조심스럽게 진행되어야 할 것으로 생각된다.

핵심용어 : 원발성 간암, 방사선치료, 선량반응 관계

서 론

이 논문은 2001년 2월 20일 접수하여 2001년 3월 22일 채택되었음.

책임 저자: 성진실, 연세대학교 의과대학 방사선종양학교실

Tel: 02)361-7631, Fax: 02)312-9033

E-mail: therapy@yumc.yonsei.ac.kr

방사선치료는 인체의 여러 장기의 악성종양에 고식적 혹은 근치적 치료로 많이 이용되는 치료법이지만, 원발성 간암의 치료에 이용하는 경우에는 매우 제한된 역할만이 인정되어 왔다. 그 이유는 원발성 간암 자체의 침습성 때문에 종양

의 범위를 설정하기가 어렵고,¹⁾ 전간조사 시 방사선 간염의 허용선량이 35 Gy를 넘지 못하기 때문에 종양의 관해에 충분한 선량을 조사하기 어렵다는 점 때문이다.²⁾ 방사선치료를 원발성 간암의 치료에 이용하고자 하는 초기의 시도들이 실망스러운 결과를 보고하면서 원발성 간암이 비교적 방사선 저항성이 높다는 인상을 주게 된 것도^{3~5)} 영향을 끼쳤다. 그러나, 최근 간 전체가 아니라 국소적으로 방사선을 조사하는 경우 조사선량을 높일 수 있다는 사실이 알려졌다^{6, 7)} 특히 방사선의 고선량 부위에 포함되지 않는 정상 간조직의 체적이 허용선량을 예측하는데 중요한 지표가 된다는 사실이 밝혀졌다. Robertson 등의 연구에 의하면 1회 1.5 Gy씩 하루 2회 조사법을 이용할 경우 조사영역에 포함되는 정상 간조직이 전체 간의 33%이하면 66~72.6 Gy, 33~66%인 경우 48~52.8 Gy, 66%이상이면 전간조사에 준하여 24~36 Gy를 조사할 수 있다고 기준을 제시하였다.⁸⁾ 이런 사실 이외에도 영상 진단 기법의 발전으로 종양의 범위를 좀 더 명확하게 설정할 수 있게 된 점, 전산화 단층 촬영 영상을 이용한 가상 모의치료(virtual simulation) 기법의 발전 등이 국소 방사선치료를 시도하도록 하는 여건을 조성해 나가고 있다.¹⁾

국소 방사선치료를 원발성 간암의 치료에 적용하여 좋은 효과를 보고한 일련의 연구들은^{9~11)} 50~60 Gy 정도의 국소 방사선치료가 절제 불가능한 원발성 간암의 치료 시 심각한 부작용이 없이 이용될 수 있는 유용한 방법임을 주장하고 있다. Matsuura 등은 22명의 환자에 국소 방사선치료를 시행한 성적을 보고하면서 58~68 Gy 정도의 국소 방사선치료가 경간동맥 항암 색전술, 경피적 에탄올 주입법, 수술적 절제 후 재발한 종양이나 잔류 종양을 국소 제어하는데 유용한 방법이라고 주장하였으며,¹¹⁾ Park 등은 27명의 경간동맥 항암 색전술을 시행한 후 재발한 환자에서 평균 조사량 51.8±7.9 Gy의 국소 방사선치료를 시행한 후 66.7%의 관해율을 보였다고 보고하였다.⁹⁾ Seong 등은 30명의 원발성 간암 환자에서 국소 방사선치료와 경간동맥 항암 색전술을 동시에 시행한 전향적 연구에서 63.3%의 관해율과 중앙 생존기간 17개월을 보고하면서 경간동맥 항암 색전술 단독으로 치료하는 방법에 비해 국소 방사선치료를 치료의 한 부분으로 포함하는 것이 매우 유용한 방법이라고 주장하였다.¹⁰⁾ 반면 위의 연구 결과들과 다르게 보고한 연구들도 있는데, 특히 Aoki 등은 7명의 환자에 50~70 Gy의 국소 방사선치료를 시행한 후 관해율이 33%에 불과하고 특히 부검 결과에서 모든 환자가 방사선치료 조사범위 내에 종양 세포가 남아 있어 50~70 Gy의 조사선량은 원발성 간암의 국소 제어에 불충분한 선량이라고 주장하였다.¹²⁾ 위와 같은 논란에도 불구하고 최근의 연

구들은 원발성 간암에 대하여 좀 더 고선량을 조사하기 위한 방향으로 진행되고 있다. 그 결과로 양전자 방사선치료,¹³⁾ 삼차원 입체 조형치료,¹⁴⁾ 호흡 주기를 고려한 방사선치료 기법,¹⁵⁾ 체외 정위적 기법 등 다양한 방사선치료의 기법을 이용한 연구들이 다른 장기들에서와 마찬가지로 가시적인 업적을 쌓아가고 있다. 그러나, 이런 연구들은 원발성 간암의 방사선치료 시 조사선량을 증가시킬수록 종양의 반응이 증가하는 선량반응 관계(dose-response relationship)가 존재한다는 전제를 필요로 한다. 또한, 조사선량을 50~70 Gy까지 증가시켰던 현재까지의 연구는^{9~11)} 대상 환자의 숫자가 충분하지 않고 매우 선택된 환자를 대상으로 한 연구들이기 때문에 치료성적의 향상이 선량의 증가 때문이라고 확인하기 어려운 한계가 있고, 일부 연구자들에 의해서는 상이한 결과가 보고되기도 한다.¹²⁾ 원발성 간암에서 방사선치료에 대한 선량반응 관계가 존재한다는 사실을 확인하는 것은 조사선량을 증가시키기 위한 다양한 연구 방향의 토대가 됨에도 불구하고 현재 원발성 간암에서 방사선치료에 대한 선량반응 관계를 연구한 논문은 거의 전무한 실정이다.

본 연구에서는 원발성 간암에 대하여 국소 방사선치료를 시행 받은 환자들을 대상으로 국소 방사선치료 시 선량을 높여준 것이 더 나은 종양의 반응을 유도하였는지 분석하였다. 또한, 저선량을 조사하였던 환자들과 고선량을 조사하였던 환자들의 부작용의 빈도와 이에 영향을 미치는 인자들을 분석함으로써 향후 치료 시 적절한 조사선량 범위를 선정하는데 유용한 임상적 근거들을 제시하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1992년 3월부터 2000년 3월까지 절제 불가능한 원발성 간암으로 진단 받고 근치적 목적의 국소 방사선치료를 시행한 158명의 환자를 연구대상으로 하였다. 원발성 간암의 진단은 전산화 단층 촬영과 간동맥 혈관촬영에서 원발성 간암의 소견에 적합하고 혈중 AFP치가 400 IU/mL를 넘는 경우로 하였고 혈중 AFP치가 400 IU/mL를 넘지 않는 경우는 확진을 위하여 조직학적 검사를 시행하였다. 대상 환자의 선정 기준은 방사선치료의 과거력이 없는 경우, 간외전이 없는 경우, 간경변증의 정도가 Child-Pugh classification A 또는 B군인 경우, 종양이 전체 간 용적의 2/3를 넘지 않는 경우, 전신수행도가 ECOG (European Cooperative Oncology Group) 3기 이상으로 악화되지 않은 경우로 하였다.

의무 기록 및 영상 진단 기록을 통해 연령, 성별, 전신수

행도, 혈중 AFP (alpha feto-protein)치, 종양의 형태, UICC (International Union against Cancer) 병기, 간문맥 혈전증(portal vein thrombosis : PVT)의 유무, 종양의 크기, 종양의 위치, 간경변증의 유무와 정도, 치료 후의 부작용 등을 조사하였다. 방사선치료 기록 및 모의치료 영상을 기준으로 방사선치료의 목적(radiotherapy aim) 및 1회 분할 조사선량과 총선량을 조사하였다.

2. 방사선치료

방사선치료는 107명(67.7%)의 환자에서 완치적 목적의 단독치료 혹은 병합치료법의 한 부분으로 시행되었고 나머지 51명의 환자들은 다른 치료를 시행한 후 재발하거나 종양이 진행하여서 구제요법으로 시행되었다. 모든 환자에서 치료계획용 전산화 단층 촬영을 시행하였다. 치료 범위는 종양과 주변 부위 2~3 cm를 포함하여 설정하였고 종양이 조사범위에서 벗어나는 것을 방지하기 위해 환자의 호흡의 정도를 고려하여 설정하였다. 6, 10 MV X-ray를 이용하여 일일 1.8~2.0 Gy씩 주 5회 조사되었다. 조사선량 범위는 25.2 Gy에서 60.0 Gy로 생물학적유효선량(biologically equivalent dose : BED) 방법을 이용하여 1.8 Gy를 기준으로 계산한 총선량은 평균 48.2±7.9 Gy이었고 중앙값은 50.4 Gy이었다. 방사선 조사 방법은 79명의 환자에서 전후 이문 대향 조사법을 사용하였고 나머지 환자에서는 3문 혹은 그 이상의 다문 조사법이 이용되었다. 이 중 삼차원 입체 조형치료 (3D-conformal radiotherapy)를 이용한 경우가 17명이었다.

3. 방사선치료에 대한 종양의 반응 평가

치료 전과 방사선치료 종료 후 4~6주째 시행된 컴퓨터 단층 촬영 영상 및 자기 공명 영상, 간문맥 혈관 촬영 영상 등을 이용하여 방사선 조사범위 내의 종양의 반응을 평가하였다. 평가 기준은 종양이 완전히 소실된 경우 완전 관해 (complete response : CR), 50%이상 감소된 경우는 부분 관해 (partial response : PR)로 반응이 있는 것으로 보았고, 50% 이하 감소된 경우(stable disease : SD)나 종양의 진행된 경우(progressive disease : PD)는 반응이 없는 것으로 보았다.

4. 방사선치료 후 부작용의 관찰

방사선치료 중 매주 1회 혈액 검사를 시행하여 말초 혈액 혈구수 및 간기능을 관찰하였다. 방사선 간염(radiation induced liver disease : RILD)의 발생여부를 알아보기 위하여 이학적 검사상 체중 증가, 복수, 간종대 등의 소견을 관찰하였고 치료 종료 후 4주와 8주에 시행된 간기능 검사상 aspartate transaminase (AST), alanin transaminase (ALT), alka-

line phosphatase (ALP), 혈중 빌리루빈(serum bilirubin)치를 조사하였다. 현저한 복수의 증가나 간기능 검사상 ALP의 상승을 보이는 경우 전형적인 방사선 간염이 발생한 것으로 판단하였다. 다른 치료 방법을 병합하는 경우 혈중 빌리루빈치의 상승이 주된 이상 소견으로 관찰될 수 있으므로 이를 고려하였다. 위장관계의 부작용은 치료 종료 후 4주와 8주에 시행한 잠혈 검사에서 양성이거나, 혈변 혹은 상복부 동통을 호소하는 경우 상부위장관 내시경(esophago-gastro-duodenoscopy : EGD)을 시행하여 확인하였다.

5. 통계학적 처리

종양의 관해 정도에 따라 완전 관해나 부분 관해를 보인 환자를 반응군(responder)으로, 50%이하 감소된 경우나 종양의 진행을 보이는 경우는 비반응군(non-responder)으로 구분하였다. 반응군과 비반응군의 임상적 특성을 카이제곱 검정 (Chi-square test)를 이용하여 비교하였다. 선량반응 관계가 존재하는지를 분석해 보기 위하여 반응군과 비반응군의 선량 분포를 일원배치 분산분석(one-way analysis of variance: one-way ANOVA)을 이용하여 차이가 있는지 검정하였다. 그러나 종양의 반응에 영향을 미칠 수 있는 변수들이 많으므로 그러한 변수들을 통제하기 위하여 다중 로지스틱 회귀분석법(logistic regression analysis)을 이용하여 다변량 분석을 실시하였다.

조사선량의 증가에 따른 대상 환자의 임상적 특성과 종양의 반응이 차이가 있는지 알아보기 위하여 연구의 대상 환자들을 방사선치료의 조사선량에 따라 40 Gy 미만, 40 Gy에서 50 Gy사이, 50 Gy를 넘는 경우의 세 군으로 분류하였다. 각 군에 따른 종양의 반응과 임상적 특성은 카이제곱 검정과 일원배치 분산분석을 이용하여 분석하였다.

통계처리는 SPSS 8.0 프로그램을 이용하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

방사선치료 전 시점을 기준으로 한 대상 환자의 특성은 Table 1과 같다. 환자들의 연령 분포는 29세에서 79세까지였고 중앙값은 52세였다. 남자 환자가 82.9%로 대다수를 차지했다. 전신수행도(performance status)는 ECOG 기준으로 1기가 137명, 2기가 21명이었다. 진단시 113명(71.5%)이 혈중 AFP 400 IU/mL 이상이었고 나머지 환자들은 조직학적 검사를 통해 원발성 간암으로 진단된 경우였다. 종양의 유형은 괴상형 (massive type)이 65.8%로 가장 많았고 다음으로는 다결절형

(multinodular), 단일 결절형(single nodular), 침윤형(diffuse infiltrative type)의 순서였다. 80명의 환자에서 간문맥 혈전증이 동반되어 50.6%를 차지했고 UICC 병기로는 III, IVA기가 각

각 67명(42.4%)과 91(57.6%)명으로 IVA 병기가 더 많았다. 종양의 평균직경(전산화 단층 촬영 영상에서 보이는 종양의 세 직경을 평균한 값)은 9.0 ± 3.0 cm 이었다. 간경변증은 89.9%에서 동반되어 있었고 이 중 저알부민혈증(<3.0 g/dL)이 14명, 고빌리루빈혈증(>3.0 mg/dL)이 28명, 복수를 동반한 환자가 7명 포함되어 있었다.

Table 1. Characteristics of the Patients Prior to Radiotherapy (n=158)

Characteristics	No. of patients (%)
Age (years)	
Mean (Median)	51.9±9.5 (52)
Range	29~79
Gender	
Male	131 (82.9)
Female	27 (17.1)
Performance (ECOG* scale)	
1	137 (86.7)
2	21 (13.3)
Alpha fetoprotein	
>400 IU/mL	113 (71.5)
≤400 IU/mL	19 (12.0)
Unknown	26 (16.5)
Liver cirrhosis	
Yes	142 (89.9)
No	16 (10.1)
Hypoalbuminemia†	
Yes	14 (8.9)
No	144 (91.1)
Hyperbilirubinemia†	
Yes	28 (17.7)
No	130 (82.3)
Presence of Ascites	
Yes	7 (4.4)
No	151 (95.6)
Type of tumor	
massive	104 (65.8)
diffuse	9 (5.7)
single nodular	11 (7.0)
multinodular	34 (21.5)
UICC‡ Stage	
III	67 (42.4)
IVA	91 (57.6)
Portal vein thrombosis	
Yes	80 (50.6)
No	78 (49.4)
Tumor size‡	
<5 cm	17 (10.8)
5~10 cm	85 (53.8)
>10 cm	56 (35.4)
Radiotherapy aim	
Definitive	107 (67.7)
Salvage	51 (32.3)

* Eastern Cooperative Oncology Group

† Hypoalbuminemia <3.0 g/dL

‡ Hyperbilirubinemia >3.0 mg/dL

§ International Union Against Cancer,

|| Tumor size: mean value of 3 perpendicular diameters

2. 치료에 대한 종양의 반응

전 예에서 치료에 대한 종양의 반응의 관찰이 가능하였다. 완전 관해를 보인 환자는 한 명도 없었다. 106명이 부분 관해를 보여서 반응군의 비율은 67.1%이었다. 90% 이상 종양이 감소한 11명의 환자 중 3명은 종양을 절제하였다. 이 중 1명에서 100% 완전 괴사를 보였으나 종양의 반응을 컴퓨터 단층 촬영 영상 및 자기공명 영상, 간문맥 혈관촬영 영상 등을 기준으로 판정하기로 정하였으므로 부분 관해로 구분하였고 나머지 2명의 환자는 각각 90%와 99%의 괴사를 보였다. 종양의 감소가 50% 이하인 경우가 41명(25.9%), 종양의 진행을 보인 경우가 11명(7%)으로 비반응군은 32.9%이었다 (Table 2). 54명(34.2%)의 환자에서 치료 종료 직후 조사영역 밖에서 종양의 진행이나 재발을 보였으며 이 중 7명의 환자는 치료 직후 폐전이를 동반하였다.

3. 치료에 대한 종양의 선량반응 관계

방사선치료에 대한 반응여부를 종속변수로 하고, 이에 미치는 여러 인자들의 영향을 통계적으로 분석하였다. 반응군의 평균 조사선량은 50.1 ± 6.6 Gy, 비반응군의 평균 조사 선량은 44.3 ± 9.0 Gy로 5 Gy 이상의 차이를 보였고 단변량 분석과 다변량 분석 모두에서 방사선치료의 조사선량이 유일하게 통계적 유의성을 보이는 인자로 나타났다(Table 3). 종양의 크기는 비반응군에서 약간 큰 경향을 보였으나 통계적인 차이는 없었다. 이상의 결과에서 볼 때 원발성 간암에서 국소 방사선치료를 시행하는 경우 선량반응 관계가 성립함을 확인할 수 있었다.

Table 2. Tumor Response Based on Radiologic Examinations after Local Radiotherapy

Tumor response	No. of patients (%)
Response	
Complete response	0 (0.0)
Partial response	106 (67.1)
No response	
Stable disease	41 (25.9)
Progressive disease	11 (7.0)

Table 3. Analysis of Possible Parameters to Predict Tumor Response

Parameters	Tumor response		p-value	
	Responders (%)	Non-responders (%)	UVA*	MVA†
Age (years)	51.2±9.6	53.6±9.1	0.136 [¶]	0.2173
Gender				
Male	84/106 (79.2)	47/52 (90.4)	0.114 [¶]	0.0704
Female	22/106 (20.8)	5/52 (9.6)		
Tumor size (cm)	8.9±3.0	9.2±3.0	0.474	0.6514
PVT [†]				
Yes	50/106 (47.2)	30/52 (57.7)	0.214	0.7167
No	56/106 (52.8)	22/52 (42.3)		
RT [§] dose (Gy)	50.1±6.6	44.3±9.0	0.000 [¶]	0.0001
RT [§] aim				
Definitive	72/106 (67.9)	35/106 (67.3)	0.938	0.8727
Salvage	34/106 (32.1)	12/106 (32.7)		

* Univariate analysis, † Multivariate analysis, ‡ Portal vein thrombosis, § Radiotherapy. Univariate analysis was done using Chi-square test, ¶ Fisher's exact test and †† one-way ANOVA. Multivariate analysis was done using logistic regression analysis.

Table 4. Patient Characteristics in Relation to Radiotherapy Dose

Characteristics	RT* dose			p-value
	<40 Gy (%)	40~50 Gy (%)	>50 Gy (%)	
Age (years)	53.0±9.1	52.7±9.8	51.2±9.5	0.574 [§]
Gender				0.707 [†]
Male	20/24 (83.3)	44/51 (86.3)	67/83 (80.7)	
Female	4/24 (16.7)	7/51 (13.7)	16/83 (19.3)	
Tumor size (cm)	9.8±2.6	9.8±2.6	8.3±3.2	0.005 [§]
PVT [†]				
Yes	16/24 (66.7)	33/51 (64.7)	31/83 (37.3)	0.002
No	8/24 (33.3)	18/51 (35.3)	52/83 (62.7)	
RT* aim				
Definitive	18/24 (75.0)	35/51 (68.6)	54/83 (65.1)	0.693 [†]
Salvage	6/24 (25.0)	16/51 (31.4)	29/83 (34.9)	

* Radiotherapy, † Portal vein thrombosis. Statistical analysis was done by Chi-square test and †† Fisher's exact test and § one-way ANOVA.

4. 조사선량에 따른 대상 환자의 임상적 특성과 종양의 반응

조사선량에 따라 40 Gy 미만, 40 Gy에서 50 Gy사이, 50 Gy를 넘는 경우의 세 군으로 대상 환자들을 분류하였고 대상 환자의 임상적 특성을 분석하였다(Table 4). 환자의 수는 각각 24명, 51명, 83명이었다. 연령, 성별, 방사선치료의 목적은 각 군간에 차이가 없었다. 종양의 크기는 40 Gy 미만

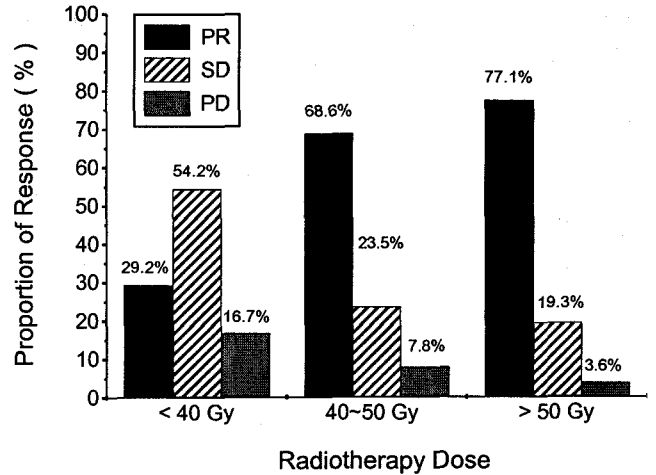


Fig. 1. Proportion of tumor response in relation to radiotherapy.

Table 5. Number of Responders in Relation to Radiotherapy Dose and Tumor Size

RT* dose	Tumor size			Total (%)
	<5 cm (%)	5~10 cm (%)	>10 cm (%)	
<40 Gy	1/ 1 (100)	4/14 (28.6)	2/ 9 (22.2)	7/ 24 (29.2)
40~50 Gy	0/ 2 (0.0)	19/26 (73.1)	16/23 (69.6)	35/ 51 (68.6)
>50 Gy	10/14 (71.4)	35/45 (77.8)	19/24 (79.2)	64/ 83 (77.1)
Total (%)	11/17 (64.7)	58/85 (68.1)	37/56 (66.1)	106/158 (67.1)

* Radiotherapy.

인 군에서 9.8±2.6 cm, 40 Gy에서 50 Gy사이인 군에서 9.8±2.6 cm, 50 Gy를 넘는 환자 군에서 8.3±3.2 cm로 고선량을 조사한 군에서 종양의 크기가 작았다(p-value=0.005). 간문맥 혈전증은 각각 66.7%, 64.7%, 37.3%에서 양성으로 50 Gy를 넘는 선량이 조사된 군에서 상대적으로 양성률이 낮았다(p-value=0.002).

방사선치료의 조사선량에 따른 세 군간에 종양의 반응은 29.2%, 68.6%, 77.1%로 고선량이 조사될수록 반응군의 비율이 증가하는 것을 볼 수 있었다(Fig. 1). 종양의 크기가 5 cm 미만인 경우에는 17명중 11명이 부분 관해를 보여서 반응률은 64.7%였고, 5 cm에서 10 cm 사이인 경우 68.1%, 10 cm를 넘는 경우 66.1%의 반응률을 보여서 종양의 크기에 따른 반응률의 차이는 없었다(Table 5).

5. 조사선량에 따른 간경변증의 정도와 방사선치료로 인한 부작용

방사선치료로 인한 부작용은 Table 6과 같다. 경미한 정도의 복수가 새로 발생하는 것은 각각 25.0%, 15.7%, 12.0%로

Table 6. Complications in Relation to Radiotherapy Dose

Complications	Childs' class	RT* dose		
		<40 Gy (%)	40~50 Gy (%)	>50 Gy (%)
New ascites	A	3/16 (18.8)	4/38 (10.5)	6/63 (9.5)
	B	3/ 8 (37.5)	4/13 (30.8)	4/20 (20.0)
	all	6/24 (25.0)	8/51 (15.7)	10/83 (12.0)
RILD†	A	1/16 (6.3)	1/38 (2.6)	5/63 (7.9)
	B	0/ 8 (0.0)	2/13 (15.4)	2/20 (10.0)
	all	1/24 (4.2)	3/51 (5.9)	7/83 (8.4)
Gastroenteritis	A	0/16 (0.0)	0/38 (0.0)	4/63 (6.3)
	B	1/ 8 (12.5)	1/13 (7.7)	2/20 (10.0)
	all	1/24 (4.2)	1/51 (2.0)	6/83 (7.2)
Gastric ulcer	A	0/16 (0.0)	2/38 (5.3)	2/63 (3.2)
	B	0/ 8 (0.0)	1/13 (7.7)	0/20 (0.0)
	all	0/24 (0.0)	3/51 (5.9)	2/83 (2.4)
Duodenal ulcer	A	0/16 (0.0)	1/38 (2.6)	3/63 (4.8)
	B	0/ 8 (0.0)	0/13 (0.0)	0/22 (0.0)
	all	0/24 (0.0)	1/51 (2.0)	3/83 (3.6)

*Radiotherapy, †Radiation induced liver disease

선량이 증가함에 따라 증가하지는 않았다. 방사선 간염은 선량이 증가함에 따라 각각 1명, 3명, 7명으로 증가하는 경향을 보였다. 위장관계의 염증과 위궤양은 40 Gy 미만을 조사한 군에서는 거의 발생하지 않았으나 40 Gy를 넘게 투여한 환자들에게는 드물지 않게 발생하는 경향을 보였다. 십이지장 궤양은 방사선치료의 조사선량이 증가할수록 증가하는 추세를 보여서 50 Gy 이상을 조사한 군에서 가장 많았다. 방사선 치료에 의한 부작용을 간경변증의 정도에 따라 분석해 보면 경미한 정도의 복수가 발생하거나 전형적인 방사선 간염의 발생, 위장관계의 염증 등이 치료 전 간경변증이 심할수록 현저히 많이 발생하는 경향을 보였다.

고안 및 결론

원발성 간암에서 선량반응 관계의 존재 가능성을 언급한 연구는 1985년 발표된 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 연구의 결과¹⁶⁾와 국내에서 2000년에 보고된 Kim 등의 연구¹⁷⁾가 거의 유일한 보고들이다. RTOG의 연구보고는 105명의 환자를 대상으로 21 Gy의 전간 조사 후 23%, 10~12 Gy의 I¹³¹-antiferritin infusion을 2차래 추가로 시행한 후 48%의 반응률을 보였다고 보고하였다. 그러나, 이 연구는 전간 조사와 I¹³¹-antiferritin infusion을 시행한 환자 군이 대상이었기 때문에 본 연구에서 규명해 보고자 하는 체외 조사를 통

한 국소 방사선치료의 선량반응 관계에 그대로 적용하기가 어렵고, 연구되었던 조사선량 분포의 폭이 매우 좁아서 한계가 있다. Kim 등의 연구¹⁷⁾에서는 20명의 원발성 간암 환자에서 25개의 전이된 림프절에 일일 2~3 Gy로 총 조사선량 22.5~51 Gy 범위에서 치료한 후 완전 관해 32%, 부분 관해 36%, 미세 관해 20%, 무반응 8%, 종양의 진행이 4%에서 관찰되었고, 조사선량의 증가에 따라 40 Gy이하에서 13%, 41~49 Gy를 조사한 경우 91%, 50 Gy 이상을 조사한 예에서 100%의 반응률을 보여서 조사 선량의 증가에 따른 선량반응 관계가 관찰됨을 보고하였다. 그러나, Kim 등의 연구 결과는 원발성 간암으로부터 전이된 림프절에 대한 방사선치료의 반응을 관찰한 연구로 원발 부위의 치료에 적용하기에는 어려운 점이 있으며 연구 대상으로 포함한 환자의 수가 적은 한계점 또한 가지고 있는 연구 보고라고 생각된다.

본 연구에서는 158명의 환자를 연구 대상으로 하였는데 현재까지 원발성 간암의 치료에 국소 방사선치료를 적용한 연구 발표 중 가장 많은 수의 환자를 대상으로 하였기 때문에 통계학적 변별력이 높은 연구결과라고 볼 수 있다. 종양의 반응은 부분 관해가 106명으로 67.1%의 반응률을 보여서 이미 발표되었던 Park 등⁹⁾의 66.7%, Seong 등¹⁰⁾의 63.3%와 마찬가지로 일관되게 높은 반응률을 보였다. 국소 방사선치료에 대한 선량반응 관계의 유무를 알아보기 위한 통계적 분석에서 연령, 성별, 종양의 크기, 간문맥 혈전증의 유무, 방사선치료의 목적 등은 치료에 대한 종양의 반응률에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다(Table 3). 조사선량이 단변량 분석과 다변량 분석 모두에서 유일하게 통계적으로 의미 있는 차이를 보이는 인자로 나타나서 조사선량을 높여주는 것이 더 나은 반응률을 나타내는 선량반응 관계가 존재함을 알 수 있었다. 반응군과 비반응군 사이의 평균 조사선량의 차이는 5.8 Gy 정도로 반응군에서는 50.1±6.6 Gy이었고 비반응군에서는 44.3±9.0 Gy였으며 p-value는 0.0001로 통계학적 의의가 높았다.

연구 대상을 방사선치료의 조사선량에 따라 세 군으로 분류하여 분석한 결과 방사선치료의 조사선량을 높여주는 경우 Fig. 1에서 확연히 관찰할 수 있듯이 반응률이 증가하는 경향을 보였다. 40 Gy미만으로 조사된 군에 비하여 40 Gy 이상을 조사하는 경우 반응률이 현저한 향상을 보였으나 50 Gy이상 조사한 경우에는 77.1%의 반응률로 40~50 Gy를 조사한 군의 68.6%에 비하여 현저한 향상을 보이지는 않았다. 고선량이 조사될수록 대상 환자의 종양의 크기가 작았고 간문맥 혈전증의 비율도 적었는데 이는 병기가 낮은 경우 완치를 목표로 오히려 고선량을 투여하는 경향 때문으로 생각

되었다(Table 4). 그러나, Table 3과 Table 5에서 보듯이 종양의 크기와 간문맥 혈전증의 유무는 치료에 대한 종양의 반응에 영향을 미치지 않으므로 이러한 경향이 고선량군에서 종양의 반응률이 높게 관찰된 것과 연관이 있는 것으로는 생각되지 않았다. 이는 방사선치료에 대한 원발성 간암의 반응이 종양의 크기, 간문맥 혈전증의 유무 등 병기에 영향을 미치는 인자보다 간암 세포 자체의 방사선 감수성(inherent radiosensitivity) 등 다른 인자의 영향을 받기 때문으로 생각되며 방사선치료의 조사선량을 증가시켜 주는 것이 종양의 크기와는 무관하게 반응률을 높이는 데 중요한 인자인 것으로 해석할 수 있겠다.

본 연구의 한계점은 완치적 목적의 치료를 시행했던 107명(67.7%)의 환자 중 57명(36.1%)의 환자에서 국소 방사선치료와 동시에 경간동맥 함양 색전술, 간동맥을 통한 5-FU 동시 함양화학요법 등을 진행하였는데 이에 대한 영향을 배제하지 못한 점이 있다. 또한, 본 연구에서는 2개월까지 종양의 반응을 관찰하였는데 Kim 등의 연구¹⁷⁾에서도 지적했듯이 원발성 간암의 경우 방사선치료에 대한 최대 반응이 나타나는 시기가 76%에서 1개월이 경과한 뒤에야 나타나며 가장 늦게 반응을 보이는 경우 12개월이 지나서 반응을 보인 예도 있었기 때문에 본 연구에서 종양의 반응을 관찰한 시점인 2개월은 다소 짧은 경향이 있다. 본 연구에서 4~8주를 종양의 반응을 관찰하는 시기로 잡은 이유는 설정된 연구 기간 초반의 대상 환자들의 경우 추적관찰이 충분히 되지 않았기 때문인데 종양이 다시 진행을 보이기 시작할 때까지의 기간과 최대 반응이 나타나는 시기 등을 충분히 고려한 보다 충실한 연구는 향후의 과제로 남겨두고자 한다.

조사선량의 증가와 관계있는 부작용은 방사선 간염과 십이지장의 궤양이었고 간경변증의 유무 및 정도와 관계있는 부작용은 경미한 복수의 발생, 전형적인 방사선 간염의 발생, 위장관계의 염증 등이었다(Table 6). 조사선량을 증가시키는 경우, 간과 위장관계의 위치 관계에 따라 위, 십이지장 궤양의 발생이 증가하게 된다. 특히, 좌엽에 위치한 종양을 치료하는 경우 이런 부작용이 더 많이 발생한다는 사실이 Park 등의 연구에서 보고된 바 있다.⁹⁾ 본 연구의 결과에서도 특히 위치가 간과 인접한 십이지장의 궤양은 조사선량을 증가시키수록 증가하는 경향을 나타내었다. 이와 같은 부작용은 향후 삼차원 입체 조형치료(3D-conformal radiotherapy), 강도 조절 방사선치료(intensity modulated radiotherapy : IMRT), 호흡추기를 고려한 방사선치료 방법의 개발과 적극적인 임상적 적용을 통하여 극복되어야 할 과제이다. 조사선량이 50 Gy를 넘는 경우 조사선량의 증가에 따른 반응률의 향상이 현저하

지 않은 반면 방사선 간염의 발생은 간경변증의 정도에 크게 영향을 받는다는 점을 고려할 때, 조사선량을 증가는 반드시 치료를 받는 대상 환자의 간기능과 간경변증의 정도 등을 고려하여 조심스럽게 진행되어야 할 것으로 생각된다.

본 연구에서는 원발성 간암에서 국소 방사선치료를 적용할 때 조사선량을 증가시킬수록 종양의 반응률이 증가하는 선량반응 관계를 확인할 수 있었다. 이를 통해 원발성 간암의 치료에서 방사선치료의 조사선량을 증가시키고자 진행되는 다양한 노력들에 유용한 근거를 제시한 것으로 생각된다. 향후 조사선량을 증가시키는 노력은 방사선치료의 기법을 향상시키기 위한 기술적 노력 이외에도 본 연구에서 제시하고 있듯이 조사선량의 증가에 영향을 미칠 수 있는 임상적 요인인 환자의 조사영역과 정상조직들의 위치관계 및 간기능의 정도를 반영하여 최대 허용선량(maximum tolerance dose)을 예측하는 것이 필요하다. 선량체적 히스토그램(DVH) 등 종양 이외의 정상 간조직에 조사되는 조사선량의 분포, ICG test (indocyanine green test)를 이용한 R15 (indocyanine retention rate at 15 minutes) 지표 등이 최대 허용선량을 예측하는데 유용할 것으로 생각되며 이에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다. 또한, 방사선치료의 기법을 향상시키기 위한 노력 및 최대 허용선량의 예측과 동시에 향후 추가로 진행되어야 하는 과제로 원발성 간암에서 방사선치료에 대한 종양의 반응 양상에 대한 좀 더 깊이 있는 연구가 필요하리라 생각되며 원발성 간암 세포의 방사선 민감성에 대한 연구를 토대로 가장 적합한 1회 분할 조사선량을 알아내고자 하는 노력도 병행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, et al. A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in resectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1025-1033
2. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS. Radiation hepatitis. *Am J Roentgenol* 1965;93:200-208
3. Geddes E, Falkson G. Malignant hepatoma in the Bantu. *Cancer* 1970;25:1271-1278
4. Falkson G. Therapeutic approaches to hepatoma. *Cancer Treat Rev* 1975;2:73-76
5. Cochrane AMG, Murray-Lyon IM, Brinkley DM, Williams R. Quadruple chemotherapy versus radiotherapy in treatment of primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1977;40:609-661
6. Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-122

7. **Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, et al.** The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:781-788
8. **Robertson JM, McGinn CJ, Walker S, et al.** Long-term results of hepatic artery fluorodeoxyuridine and conformal radiation therapy for primary hepatobiliary cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997; 39:1087-1092
9. **Park HC, Seong JS, Lim JJ, et al.** Efficacy of local radiotherapy as a salvage modality for hepatocellular carcinoma which is refractory to TACE (Transcatheter Arterial Chemoembolization). *J Korean Cancer Asso* 2000;32:220-228
10. **Seong J, Keum KC, Han KH, et al.** Combined transcatheter arterial chemoembolization and local radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:393-397
11. **Matsuura M, Nakajima N, Arai K, Ito K.** The usefulness of radiation therapy for hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1998;45:791-796
12. **Aoki K, Okaaki N, Okada S, et al.** Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Clinicopathological study of seven autopsy cases. *Hepatogastroenterology* 1994;41:427-431
13. **Chiba T, Matsuzaki Y, Saito Y.** Long-term effect and suitable indication of proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997;26:364A
14. **Robertson BJM, Lawrence TS, Dworzanin LM, et al.** Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1286-1293
15. **Lee SW, Kim GE, Chung KS, Lee CG, Seong JS, Suh CO.** Comparative study between respiratory gated conventional 2D plan and 3D conformal plan for predicting radiation hepatitis. *J Korean Soc Ther Radiol Oncol* 1998;16:455-467
16. **Order SE, Stillwagon GB, Klein JL, et al.** Iodine 131 antiferritin, a new treatment modality in hepatoma: A Radiation Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985;13:1573-1582
17. **Kim JH, Choi EK, Chung YW, Lee YS, Seo DJ.** Radioresponse of hepatocellular carcinoma. *J Korean Cancer Assoc* 2000;32:571-577

Abstract

Dose Response Relationship in Local Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma

Hee Chul Park, M.D.*, Jinsil Seong, M.D.*, Kwang Hyub Han, M.D.†, Chae Yoon Chon, M.D.†, Young Myoung Moon, M.D.†, Jae Seok Song, M.D.† and Chang Ok Suh, M.D.*

*Departments of Radiation Oncology, †Internal Medicine, †Preventive Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: In this study, it was investigated whether dose response relation existed or not in local radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma.

Materials and Methods: From January 1992 to March 2000, 158 patients were included in present study. Exclusion criteria included the presence of extrahepatic metastasis, liver cirrhosis of Child's class C, tumors occupying more than two thirds of the entire liver, and performance status on the ECOG scale of more than 3. Radiotherapy was given to the field including tumor with generous margin using 6, 10-MV X-ray. Mean tumor dose was 48.2 ± 7.9 Gy in daily 1.8 Gy fractions. Tumor response was based on diagnostic radiologic examinations such as CT scan, MR imaging, hepatic artery angiography at 4~8 weeks following completion of treatment. Statistical analysis was done to investigate the existence of dose response relationship of local radiotherapy when it was applied to the treatment of primary hepatocellular carcinoma.

Results: An objective response was observed in 106 of 158 patients, giving a response rate of 67.1%. Statistical analysis revealed that total dose was the most significant factor in relation to tumor response when local radiotherapy was applied to the treatment of primary hepatocellular carcinoma. Only 29.2% showed objective response in patients treated with dose less than 40 Gy, while 68.6% and 77.1% showed major response in patients with 40~50 Gy and more than 50 Gy, respectively. Child-Pugh classification was significant factor in the development of ascites, overt radiation induced liver disease and gastroenteritis. Radiation dose was an important factor for development of radiation induced gastroduodenal ulcer.

Conclusion: Present study showed the existence of dose response relationship in local radiotherapy for primary hepatocellular carcinoma. Only radiotherapy dose was a significant factor to predict the objective response. Further study is required to predict the maximal tolerance dose in consideration of liver function and non-irradiated liver volume.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Radiotherapy, Dose response relationship