원발성 간암의 국소 방사선치료 시 선량반응 관계

연세대학교 대학원

의과학사업단

박 희 철

원발성 간암의 국소 방사선치료 시 선량반응 관계

지도 성 진 실 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2000년 12월 일

연세대학교 대학원

의과학사업단

박 희 철

박희철의 석사학위 논문을 인준함

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

심사위원 _____ 인

연세대학교 대학원

2000년 12월 일

감사의 글

항상 부족한 저에게 가르침을 주시고 본 논문이 완성되도록 세심한 지도와 배려를 해 주셨고 오히려 학생인 제가 게으름을 피울 때마다 먼저 서둘러 주신 성진실 교수님께 진심으로 감사를 드립니다.

논문이 완성되기까지 혼신의 지도를 아끼지 않으신 서창옥 교수님과 전재윤 교수님께도 감사의 말씀을 올립니다.

아울러 항상 격려해 주시고 힘이 되어 주시는 김귀언 교수님, 이창걸 교수님과 금기창 교수님께도 진심 어린 감사의 말씀을 드립니다.

바쁘신 중에도 자리를 지키지 못하는 저를 허락해주신 조선대학교 오윤경 과장님께도 특별한 감사의 말씀을 올립니다.

사랑하는 부모님, 격려를 아끼지 않으시는 장인 장모님, 항상 내조를 아끼지 않는 아내와 사랑하는 나무, 그리고 아직은 엄마 품에 곱게 안겨있는 둘째에게도 고마움을 전합니다.

저 자 씀.

목 차

그림 목차

표 목차

국문요약

원발성 간암의 국소 방사선치료 시 선량반응 관계

간에 국소적으로 방사선을 조사하는 경우 허용선량을 높일 수 있다는 사실이 알려지고 진단 기법과 방사선치료의 기법이 발전하여 원발성 간암의 치료에 국소 방사선치료의 시도를 가능하게 하는 여건이 조성되면서 최근 일련의 연구들은 국소 방사선치료를 원발성 간암의 치료에 적용하여 좋은 효과를 보고하고 있다. 또한, 좀 더 고선량의 방사선을 조사하고자 하는 노력의 일환으로 양전자 방사선치료, 삼차원 입체 조형치료, 호흡 주기를 고려한 방사선치료 기법, 체외 정위적 기법 등 다양한 방사선치료의 기법이 활발히 연구되고 있다. 이런 연구들은 원발성 간암의 방사선치료에 대한 반응이 조사 선량을 증가시킬수록 증가한다는 선량반응 관계 (dose-response relationship)가 존재한다는 전제를 필요로 한다. 그러나, 원발성 간암에서 방사선치료에 대한 선량반응 관계를 연구한 논문은 거의 전무한 실정이다.

본 연구에서는 연세암센터에서 원발성 간암에 대하여 국소 방사선치료를 시행 받은 158명의 환자들을 연구 대상으로 국소 방사선치료 시 조사선량을 높여준 것이 종양의 반응의 향상을 유도하였는지 분석하고 저선량을 조사하였던 환자들과 고선량을 조사하였던 환자들의 부작용의 빈도 차이와 이에 영향을 미치는 인자들을 함께 분석함으로써 향후 치료 시 조사선량 범위를 결정하는데 유용한 임상적 근거들을 제시하였다.

선량반응 관계가 존재하는지 여부를 알아보기 위하여 종양의 관해 정도에 따라 반응군 (responder)과 비반응군 (non-responder)으로 연구 대상을 구분하고 통계학적 방법을 이용하여 분석하였다. 조사선량의 증

가에 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 분류하고 각 군에 따른 종양의 반응과 임상적 특성을 분석하였으며 그 결과는 다음과 같다.

1. 방사선치료의 조사영역 안에서 관찰한 종양의 반응은 완전 관해 (CR)는 없었고 106명이 부분 관해 (PR)를 보여서 반응군 (responder)의 비율은 67.1%이었다. 종양이 50% 이하로 감소된 경우 (SD)가 41명 (25.9%), 종양의 진행을 보인 경우 (PD)가 11명 (7%)이었다.

2. 방사선치료에 대한 반응 여부를 종속변수로 하고, 이에 미치는 여러 인자들의 영향을 분석하였다. 반응군의 평균 조사선량은 50.1±6.6 Gy이었고 비반응군의 평균 조사선량은 44.3±9.0 Gy로 5 Gy 이상의 차이를 보였고 p-value 0.000으로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 다변량 분석법 (multivariate analysis)에서도 p-value 0.001로 방사선치료의 조사선량이 유일하게 통계학적 유의성을 보이는 인자로 나타났다.

3. 연구의 대상 환자들을 방사선치료의 조사선량에 따라 40 Gy 미만, 40 Gy에서 50 Gy사이, 50 Gy를 넘는 경우의 세 군으로 분류하고 환자들의 특성을 분석하였다. 종양의 크기는 40 Gy 미만인 군에서 9.8±2.6 cm, 40 Gy에서 50 Gy사이인 군에서 9.8±2.6 cm, 50 Gy를 넘는 환자군에서 8.3±3.2 cm로 고선량을 조사한 군에서 종양의 크기가 작았다. 간문맥 혈전증은 각각 66.7%, 64.7%, 37.3%에서 양성으로 50 Gy를 넘는 선량이 조사된 군에서 상대적으로 간문맥 혈전증의 양성률이 낮았다.

4. 각각의 조사선량 군에 따른 반응률을 분석해 볼 때 40 Gy 미만인 군에서 29.2%, 40 Gy에서 50 Gy사이인 군에서 68.6%, 50 Gy를 넘는 환자 군에서 77.1%의 반응률을 보였다. 종양의 크기에 따라서는 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 차이는 없었다.

5. 방사선치료의 조사선량에 따라 구분한 세 군간에 방사선치료를 시작하기 전 시점의 간경변증의 정도를 분석한 결과 Child-Pugh classification을 기준으로 본 간경변증의 정도와 저알부민혈증, 고빌리루빈혈증, 복수가 있었던 환자의 비율은 차이가 없었다.

6. 조사선량에 따른 부작용의 비율을 분석하였다. 경미한 정도의 복수가 발생하거나 전형적인 방사선 간염의 발생, 위장관계의 염증 등이 치료 전 간경변증이 심할수록 현저히 많이 발생하는 경향을 보였다. 방사선 간염, 십이지장의 궤양은 조사선량을 증가시킬수록 증가하는 경향을 나타내었다.

이상의 결과로 볼 때 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. 조사선량을 증가시킬수록 방사선 간염, 십이지장궤양이 많이 발생했으며 위궤양도 40 Gy를 넘는 군에서만 발생했다. 복수나 방사선 간염, 위장관계의 염증 등은 치료 전 간경변증의 정도에 따라 Child B군에서 많이 발생했다.

부작용의 비율이 치료 전 간경변증의 정도에 많은 영향을 받는다는 점과 50 Gy를 넘게 조사하는 경우 반응률의 향상이 40 - 50 Gy를 조사한 군에 비하여 현저히 향상되지 않는 점을 고려할 때 향후 조사선량을 증가시키는 노력과 함께 대상 환자가 간경변증을 동반하는 경우

간경변증의 정도, 간기능, 조사영역의 크기 등을 고려한 최대 허용선량을 예측하고자 하는 노력도 동시에 진행되어야 함을 제시하는 연구 결과로 생각된다.

본 연구의 결과는 원발성 간암의 치료에서 안전하게 방사선치료의 조사선량을 증가시키고자 하는 현재 진행되고 있는 다양한 노력들에 명확한 근거를 제시한 것으로 볼 수 있겠다.

핵심되는 말 : 원발성 간암, 국소 방사선치료, 선량 반응 관계

원발성 간암의 국소 방사선치료 시 선량반응 관계

<지도교수 성진실>

연세대학교 대학원 의과학사업단

박 희 철

Ⅰ. 서 론

원발성 간암은 아시아 및 아프리카 지역에서 빈발하며, 우리 나라에서는 암으로 인한 사망의 2위를 차지하는 악성 종양으로 예후가 불량하고 사망률이 매우 높다[1]. 수술적 절제가 가장 높은 생존률을 기대할 수 있어 권장되는 방법이지만, 종양의 크기가 작은 경우에만 시행될 수 있는 한계가 있고 설사 수술적 절제가 시행된다고 하더라도 수술 후 남아있는 부위에서 종양의 재발이 적지 않다. Takayasu 등은 107명의 환자를 수술한 후 중앙값 14.9개월 동안 관찰하여 54.2%의 재발을 보고하기도 하였다[2]. 이와 같이 수술 후 재발이 적지 않다는 점을 제외하더라도 진단 당시 이미 국소적으로 진행된 병기에서 발견되는 경우가 많고, 조기에 진단되어 절제가 가능한 크기의 작은 종양인 경우에도 다발성 종양, 조기 혈관 침범, 동반된 간질환 등으로 인하여 실제 수술이 시행될 수 있는 경우는 많지 않다[3].

수술적 절제가 불가능한 경우에는 방사선치료, 경간동맥 항암 색전술, 경피적 에탄올 주입법, 항암 화학 요법, 온열치료, 간이식, 여러 가지 비수술적 치료 방법들의 단일 혹은 병합 치료 등이 대안으로 제시된다[4]. 그러나, 대안으로 제시되는 치료 방법들의 다양함이 암시하듯이 어느

치료법이 더 타당한 치료 방법인지 결론을 내기는 쉽지 않다. 그 이유로는 대안으로 제시된 다양한 치료법들을 원발성 간암의 치료에 이용한 여러 연구들이 연구 설계나 연구 대상 환자의 선정, 치료에 대한 반응의 평가 척도가 동일하지 않은 경우가 많아서 서로 다른 연구들 사이의 객관적인 결과 비교가 쉽지 않고, 단일 치료법보다는 병합치료를 더 흔히 사용하기 때문에 어느 한 가지 치료방법의 효과를 객관적으로 평가하는 것이 매우 어렵기 때문이다. 또한, 원발성 간암의 생존 기간이 치료 자체의 효과 이외에도 동반된 간경변증과 간기능의 정도에 많은 영향을 받는다는 점도 객관적 비교를 어렵게 하는 요인이다.

방사선치료는 광범위한 적응증을 가지며 인체의 여러 장기의 악성종양에 고식적 혹은 근치적 치료로 많이 이용되는 치료법이지만, 원발성 간암의 치료에 이용하는 경우에는 매우 제한된 역할만이 인정되어 왔다. 그 이유는 국소적 치료방법인 방사선치료를 적용할 때 원발성 간암 자체의 침습성 때문에 종양의 범위를 설정하기가 어렵고[5], 만일 간 전체에 방사선을 조사하게 되는 경우에는 방사선 간염의 허용선량(tolerance dose)이 35 Gy를 넘지 못하기 때문에 종양의 관해에 충분한 선량을 조사하기 어렵다는 점 때문이다[6]. 방사선치료를 원발성 간암의 치료에 이용하고자 하는 초기의 시도들이 실망스러운 결과를 보고하면서 원발성 간암이 비교적 방사선 저항성이 높은 암종이라는 인상을 주게 된 것도[7)-9)] 영향을 끼쳤다.

그러나, 최근 간 전체가 아니라 국소적으로 방사선을 조사하는 경우 조사선량을 높일 수 있다는 사실이 알려졌으며[10),11)] 특히 방사선의 고선량 부위에 포함되지 않는 정상 간조직의 체적이 국소 방사선 조사의 허용선량을 예측하는데 중요한 지표가 된다는 사실이 밝혀졌다. Michigan 대학의 Robertson 등의 연구에 의하면 1회 1.5 Gy씩 하루 2회 조사법

을 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[12]. 이런 사실 이외에도 원발성 간암에 대한 영상 진단 기법의 발전으로 종양의 범위를 좀 더 국소적으로 명확하게 설정할 수 있게 된 점, 전산화 단층 촬영 영상을 이용한 가상 모의치료 (virtual simulation) 기법의 발전 등이 원발성 간암의 치료에 전간 조사 대신 국소 방사선치료를 시도하도록 하는 여건을 조성해 주게 되었다[5].

국소 방사선치료를 원발성 간암의 치료에 적용하여 좋은 효과를 보고한 일련의 연구들은[1),13),14)] 50-60 Gy 정도의 국소 방사선치료가 절제 불가능한 원발성 간암의 치료 시 종양 주위의 정상 간조직에 심각한 부작용이 없이 이용될 수 있는 유용한 방법임을 일관되게 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[14], 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[1]. 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[13].

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[15].

위와 같은 논란에도 불구하고 매우 다양한 방향의 연구들이 최근 진행되고 있다. 간 전체가 아니라 종양 부위에만 국한하여 좀 더 고선량의 방사선을 조사하고자 하는 노력의 일환으로 양전자 방사선치료[16], 삼차원 입체 조형치료[17], 호흡 주기를 고려한 방사선치료 기법[18], 체외 정위적 기법 등 다양한 방사선치료의 기법을 이용한 연구들이 다른 장기들에서와 마찬가지로 가시적인 업적을 보여주고 있다. 방사선치료의 효과를 증가시키는 노력의 일환으로 여러 가지 다른 국소 치료법과의 병합 치료가 많이 연구되고 있고 방사선 방어제나 방사선 민감제를 치료에 포함하여 부작용은 감소시키면서 효과를 증강시키고자 하는 연구도 많이 이루어지고 있다.

이런 연구들은 원발성 간암의 방사선치료에 대한 반응이 조사 선량을 증가시킬수록 증가한다는 선량반응 관계 (dose-response relationship)가 존재한다는 전제를 필요로 한다. 하지만, 국소 방사선치료를 원발성 간암의 치료에 적용하면서 조사선량을 50-70 Gy까지 증가시켰던 최근의 연구는[1),13),14)] 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[15]. 원발성 간암에서 방사선치료에 대한 선량반응 관계가 존재한다는 사실을 확인하는 것은 앞에서 기술한 다양한 연구 방향의 토대가 됨에도 불구하고 현재 원발성 간암에서 방사선치료에 대한 선량반응 관계를 연구한 논문은 거의 전무한 실정이다.

본 연구에서는 연세암센터에서 원발성 간암에 대하여 국소 방사선치

료를 시행 받은 환자들을 연구 대상으로 국소 방사선치료 시 선량을 높여준 것이 더 나은 종양의 반응을 유도하였는지 분석하였다. 종양의 반응에 영향을 미칠 수 있는 다른 인자들은 통계학적 방법을 이용하여 배제함으로써 원발성 간암의 국소 방사선치료 시 선량반응 관계가 존재하는지 연구하고자 하였다. 또한, 저선량을 조사하였던 환자들과 고선량을 조사하였던 환자들의 부작용의 빈도 차이와 이에 영향을 미치는 인자들을 함께 분석함으로써 향후 치료 시 적절한 조사선량 범위를 선정하는데 유용한 임상적 근거들을 제시하고자 하였다.

Ⅱ. 대상 및 방법

1. 대상 환자

1992년 3월부터 2000년 3월까지 연세암센터에서 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 생검 후 조직학적 검사를 시행하였다. 대상 환자의 선정 기준은 방사선치료의 과거력이 없는 경우, 간외전이가 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.

의무 기록 및 영상 진단 기록을 통해 연령, 성별, 전신수행도, 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 총 선량을 조사하였다.

2. 방사선치료

방사선치료는 107명 (67.7%)의 환자에서 완치적 목적의 단독치료 혹

은 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. 간 전체가 조사되는 것은 피하는 것을 원칙으로 하였다. 대부분의 환자에서 10 MV X-ray를 이용하여 일일 1.8 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 대향조사법을 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

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

4. 방사선치료 후 부작용의 관찰

방사선치료 기간 동안 주 1회 혈액 검사를 시행하여 말초 혈액 혈구수 및 간기능을 관찰하였다. 방사선 간염 (radiation induced liver disease: RILD)의 발생여부를 알아보기 위하여 방사선치료의 종료 후 이학적 검사상 체중 증가, 복수, 간종대 등의 소견을 관찰하였고 치료 종료 후 4주와 8주에 시행된 간기능 검사상 aspartate transaminase (AST), alanin transaminase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), 혈중 빌리루빈 (serum bilirubin)치를 조사하였다. 현저한 복수의 증가나 간기능 검사상 ALP의 상승을 보이는 경우 전형적인 방사선 간염이 발생한 것으로 판단하였다. 방사선치료 시 다른 치료 방법을 병합할 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

원발성 간암의 국소 방사선치료 시 선량반응 관계가 존재하는지 여부를 알아보기 위하여 다음과 같은 분석 방법을 적용하였다. 종양의 관해 정도에 따라 종양이 완전히 소실된 완전 관해 (CR)나 50%이상 감소된 부분 관해 (PR)를 보인 환자를 반응군 (responder)으로, 50%이하 감소된 경우 (SD)나 종양의 진행을 보이는 경우(PD)는 비반응군 (non-responder)으로 구분하였다. 반응군과 비반응군의 임상적 특성을 카이제곱 검정 (Chi-square test)를 이용하여 비교하였다. 체외 조사법

을 이용한 국소 방사선조사 시 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 다변량 분석을 실시하였다. 다변량 분석은 종속변수를 반응 여부로 하고, 독립변수를 관해 여부에 영향을 미칠 수 있는 임상적 특성과 선량을 포함한 모델을 이용하여 다중 로지스틱 회귀분석법 (logistic regression analysis)을 이용하여 검정하였다.

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 검정 (Chi-square test)을 이용하여 분석하였다.

통계처리는 SPSS 8.0 프로그램을 이용하였다.

Ⅲ. 결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

방사선치료 전 시점을 기준으로 한 대상 환자의 특성은 Table 1.과 같다. 환자들의 연령 분포는 29세에서 79세까지였고 중앙값은 52세였다. 남자 환자가 82.9%로 대다수를 차지했다. 전신수행도 (performance status)는 ECOG (European Cooperative Oncology Group) 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 혈전증 (PVT)이 동반되어 50.6%를 차지했고 UICC 병기로는 Ⅲ, ⅣA기가 각각 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 이중 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[1] scale)	1	137 (86.7)
	2	21 (13.3)
AFP[2]	> 400IU/mL	113 (71.5)
	≤ 400IU/mL	19 (12.0)
	Unknown	26 (16.5)
Liver cirrhosis	Yes	142 (89.9)
	No	16 (10.1)
Hypoalbuminemia[3]	Yes	14 (8.9)
	No	144 (91.1)
Hyperbilirubinemia[4]	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[5] Stage	Ⅲ	67 (42.4)
	ⅣA	91 (57.6)
Portal vein thrombosis	Yes	80 (50.6)
	No	78 (49.4)
Tumor size[6]	< 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)

1: Eastern Cooperative Oncology Group, 2: Alpha feto-protein,

3: < 3.0 g/dL, 4: > 3.0 mg/dL

5: International Union Against Cancer,

6: mean value of 3 perpendicular diameters

2. 치료에 대한 종양의 반응

전 예에서 국소 방사선치료에 대한 조사영역 안의 종양의 반응을 관찰할 수 있었다. 방사선 조사영역 안에서 관찰한 종양의 반응은 완전 관해(CR)를 보인 환자는 한 명도 없었다. 106명이 부분 관해 (PR)를 보여서 반응군 (responder)의 비율은 67.1%이었다. 부분 관해를 보인 환자들 중 90% 이상 종양이 감소한 환자가 11명 있었는데 이 중 3명은 종양을 절제하였다. 절제가 가능했던 3명의 환자 중 1명에서 100% 완전 괴사를 보였으나 종양의 반응을 컴퓨터 단층 촬영 영상 및 자기 공명 영상, 간동맥 혈관촬영 영상 등을 기준으로 판정하기로 정하였으므로 부분 관해로 구분하였고 나머지 2명의 환자는 각각 90%와 99%의 괴사를 보였다. 종양의 감소가 50% 이하인 경우 (SD)가 41명 (25.9%), 종양의 진행을 보인 경우 (PD)가 11명 (7%)으로 비반응군 (non-responder)은 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.

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)

3. 치료에 대한 종양의 선량반응 관계

원발성 간암에서 국소 방사선치료에 따른 종양의 반응 여부에 영향을 미치리라 생각되는 인자인 종양의 크기, 간문맥 혈전증의 유무, 방사선치료의 조사선량, 방사선치료의 목적과 일반적인 예후 인자인 연령, 성별을 통계학적으로 분석하였다. 반응군과 비반응군으로 구분된 방사선치료에 대한 반응여부를 종속변수로 하고, 이에 미치는 여러 인자들의 영향을 단변량 분석법으로 분석하였다. 연속변수인 연령, 종양의 크기, 방사선치료의 조사선량은 일원배치 분산분석 (one-way ANOVA)을 사용하였고, 범주형 변수인 성별, 간문맥 혈전증의 유무, 방사선치료가 구제요법으로 시행되었는지의 여부를 보는 방사선치료의 목적 (radiotherapy aim)은 카이제곱 검정 (Chi-square test)을 이용하였다. 통계적 분석의 결과는 Table 3.과 같다. 조사선량이 반응군과 비반응군 사이에 의미있는 차이를 보인 유일한 인자로 나타났다. 반응군의 평균 조사선량은 50.1±6.6 Gy이었고 비반응군의 평균 조사 선량은 44.3±9.0 Gy로 5 Gy 이상의 차이를 보였고 p-value 0.000으로 통계학적으로 유의한 차이를 보였다. 종양의 반응에 영향을 미치는 다양한 인자들을 통제한 이후에도 유의한 차이를 보이는지 알아보기 위하여 다중 로지스틱 회귀분석 (logistic regression analysis)을 이용하여 시행한 다변량 분석법 (multivariate analysis)에서도 p-value 0.001로 방사선치료의 조사선량이 유일하게 통계학적 유의성을 보이는 인자로 나타났다 (Table 3). 종양의 크기는 비반응군에서 약간 큰 경향을 보였으나 통계학적인 차이는 없었다. 이상의 결과에서 볼 때 원발성 간암에서 국소 방사선치료를 시행하는 경우 선량반응 관계가 성립함을 확인할 수 있었다.

Table 3. Analysis of possible parameters to predict tumor response.

Parameters		Tumor response		p-value	
		Responders (%)	Non-responders (%)	UVA[1]	MVA[2]
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[3]	Yes	50/106 (47.2)	30/52 (57.7)	0.214	0.7167
	No	56/106 (52.8)	22/52 (42.3)		
RT[4] dose (Gy)		50.1±6.6	44.3±9.0	0.000	0.0001
RT[4] aim	Definitive	72/106 (67.9)	35/106 (67.3)	0.938	0.8727
	Salvage	34/106 (32.1)	12/106 (32.7)		

1: Univariate analysis. 2: Multivariate analysis,
3: Portal vein thrombosis,
4: Radiotherapy.
Univariate analysis was done using Chi-square test and Fisher's exact test(*). Multivariate analysis was done using logistic regression analysis.

4. 조사선량에 따른 대상 환자의 임상적 특성과 종양의 반응

연구의 대상 환자들을 방사선치료의 조사선량에 따라 40 Gy 미만, 40 Gy에서 50 Gy사이, 50 Gy를 넘는 경우의 세 군으로 분류하였다. 환자의 수는 각각 24명, 51명, 83명이었다. 주로 어떤 환자들에서 고선량이 조사되었는지를 알아보기 위해 대상 환자들의 임상적 특성을 분

석하였다 (Table 4). 연령, 성별, 방사선치료의 목적은 각 군간에 차이가 없었다. 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 종양의 크기가 작았다. 간문맥 혈전증은 각각 66.7%, 64.7%, 37.3%에서 양성으로 50 Gy를 넘는 선량이 조사된 군에서 상대적으로 간문맥 혈전증의 양성률이 낮았다. 통계적으로 의미 있는 차이인지 알아보기 위해 카이제곱 검정 (Chi-square test)을 이용하여 분석한 결과 종양의 크기와 간문맥 혈전증의 유무는 의미 있는 차이가 있었다.

Table 4. Patient characteristics in relation to radiotherapy dose.

characteristics		RT[1] 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	Male	20/24 (83.3)	44/51 (86.3)	67/83 (80.7)	0.707*
	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[2]	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[1] 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)	

1: Radiotherapy, 2: Portal vein thrombosis
Statistical analysis was done by Chi-square test and Fisher's exact test(*).

방사선치료의 조사선량에 따른 세 군간에 종양의 반응은 Table 5.와 같았다. 각 군별로 종양의 반응률을 도식화하여 보았을 때 고선량이 조사될수록 반응군의 비율이 증가하는 것을 볼 수 있었다 (Figure 1).

Table 5. Tumor response in relation to radiotherapy dose.

		Tumor response		
		PR[1] (%)	SD[2] (%)	PD[3] (%)
RT[4] dose	< 40 Gy	7/24 (29.2)	13/24 (54.2)	4/24 (16.7)
	40 50 Gy	35/51 (68.6)	12/51 (23.5)	4/51 (7.8)
	> 50 Gy	64/83 (77.1)	16/83 (19.3)	3/83 (3.6)

1: Partial response, 2: Stable disease, 3: Progressive disease,
4: Radiotherapy

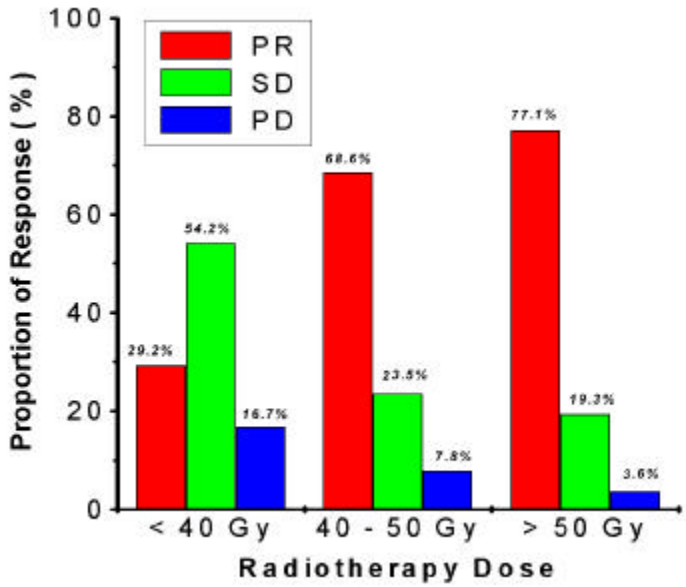

Figure 1. Proportion of tumor response in relation to radiotherapy dose

대상 환자들을 종양의 크기와 방사선치료의 조사선량을 기준으로 구분하였을 때 치료에 반응을 보였던 반응군의 비율을 분석하였다 (Table 6). 종양의 크기가 5 cm 미만인 경우에는 17명중 11명이 부분관해를 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 6. Number of responders in relation to radiotherapy dose and tumor size.

RT[1] 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)

1: Radiotherapy.

5. 조사선량에 따른 간경변증의 정도와 방사선치료로 인한 부작용

방사선치료의 조사선량에 따라 구분한 세 군간에 방사선치료를 시작하기 전 시점의 간경변증의 정도를 분석하였다 (Table 7). Child-Pugh classification을 기준으로 본 간경변증의 정도와 저알부민혈증, 고빌리루빈혈증, 복수가 있었던 환자의 비율은 차이가 없었다.

Table 7. Status of liver cirrhosis in relation to radiotherapy dose.

		RT[1] dose			p-value
		< 40 Gy (%)	40-50 Gy (%)	> 50 Gy (%)	
Child's class	A	16/24 (66.7)	38/51 (74.5)	63/83 (75.9)	0.659
	B	8/24 (33.3)	13/51 (25.5)	20/83 (24.1)	
Hypo-albuminemia[2]	Yes	3/24 (12.5)	2/51 (3.9)	9/83 (10.8)	0.275*
	No	21/24 (87.5)	49/51 (96.1)	74/83 (89.2)	
Hyper-bilirubinemia[3]	Yes	6/24 (25.0)	11/51 (21.6)	11/83 (13.3)	0.255*
	No	18/24 (75.0)	40/51 (78.4)	72/83 (86.7)	
Ascites	Yes	1/24 (4.2)	2/51 (3.9)	4/83 (4.8)	1.000*
	No	23/24 (95.8)	49/51 (96.1)	79/83 (95.2)	

1: Radiotherapy, 2: < 3.0 g/dL, 3: > 3.0 mg/dL
Statistical analysis was done using Chi-square test and Fisher's exact test(*).

조사선량에 따른 부작용의 비율을 분석하였다 (Table 8). **경미한 정도의 복수가 새로 발생하는 것은** 40 Gy **미만**, 40 Gy**에서** 50 Gy**사이**, 50 Gy**를 넘는 경우의 세 군에서 각각** 25.0%, 15.7%, 12.0%**로 선량이 증가함에 따라 증가하지는 않았다**. **방사선 간염** (RILD)**은 선량이 증가함에 따라 각각** 1**명**, 3**명**, 7**명으로 증가하는 경향을 보였다**. **내시경 검사에서 확진된 방사선치료로 인한 위장관계의 염증과 궤양은** 40 Gy **미만을 조사한 군에서는 거의 발생하지 않았으나** 40 Gy**를 넘게 투여한 환자들에는 드물지 않게 발생하는 경향을 보였다**. **간에 인접한 장기인 십이지장의 궤양은 방사선치료의 조사선량이 증가할수록 증가하는 추세를 보여서** 50 Gy **이상을 조사한 군에서 가장 많았다**.

방사선치료에 의한 부작용을 간경변증의 척도인 Child-Pugh classification**에 따라 분석해 보면 경미한 정도의 복수가 발생하거나 전형적인 방사선 간염의 발생, 위장관계의 염증 등이 치료 전 간경변증이 심할수록 현저히 많이 발생하는 경향을 보였다.**

Table 8. Complications in relation to radiotherapy dose.

Complications	Childs' class	RT[1] 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[2]	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)

1: Radiotherapy, 2: Radiation induced liver disease

Ⅳ. 고 찰

원발성 간암의 치료에 방사선치료를 적용하는 치료 방법은 방사선치료의 기법이 비약적으로 발전하고 있는 현재까지도 고식적 치료 등 매우 제한된 역할만이 인정되고 있다. 이렇게 저평가를 받는 것은 원발성 간암의 경우 종양 자체의 침습성 때문에 종양의 범위를 설정하기가 어렵고[5], 따라서 국소 치료법의 일종인 방사선치료는 한계가 있으며 또한 방사선 간염의 허용선량 (tolerance dose)이 35 Gy를 넘지 못하기 때문에 종양의 관해에 충분한 선량을 조사하기 어렵다는 점 때문이다[6].

최근 국소 방사선치료를 원발성 간암의 치료에 적용한 연구들은[1),13),14)] 일부 상이한 결과를 보고한 연구들도 있기는 하지만[15], 50-60 Gy 정도의 국소 방사선치료가 절제 불가능한 원발성 간암의 치료 시 종양 주위의 정상 간조직에 심각한 부작용이 없이 이용될 수 있는 유용한 방법임을 일관되게 주장하며 좋은 효과를 보고하고 있다. 또한, 원발성 간암의 치료에 국소 방사선치료를 이용하는 기법을 연구하는 분야에서도 매우 다양한 방향의 연구들이 진행되고 있다. 양전자 방사선치료[16], 삼차원 입체 조형치료[17], 호흡 주기를 고려한 방사선치료 기법[18] 체외 정위적 기법, 방사선 방어제를 치료에 사용하는 연구 등 다양한 방향의 연구들이 방사선치료의 조사선량을 안전하게 증가시키면서 효과를 증강시키는 노력의 일환으로 진행되고 있는 것이다. 그러나, 위와 같은 다양한 방향의 노력들이 가치를 인정받을 수 있기 위해서는 원발성 간암의 방사선치료에 대한 반응이 조사선량을 증가시킬수록 증가한다는 선량반응 관계 (dose-response relationship)가 존재한다는 전제를 필요로 한다.

원발성 간암에서 선량반응 관계의 존재 가능성을 언급한 연구는 1985년 발표된 RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) 연구의 결

과[20]와 국내에서 2000년에 보고된 Kim 등의 연구[21]가 거의 유일한 보고들이다. RTOG의 연구보고[20]는 105명의 환자를 대상으로 21 Gy의 전간 조사 후 23%, 10-12 Gy의 I^{131}-antiferritin infusion을 두 차례 추가로 시행한 후 48%의 반응률을 보였다고 보고하였다. 그러나, 이 연구는 전간 조사와 I^{131}-antiferritin infusion을 시행한 환자 군이 대상이었기 때문에 본 연구에서 규명해 보고자 하는 체외 조사를 통한 국소 방사선치료의 선량반응 관계에 그대로 적용하기가 어렵고, 연구되었던 조사선량 분포의 폭이 매우 좁아서 한계가 있다. Kim 등의 연구[21]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 원발성 간암의 치료에 적용하기에는 어려운 점이 있으며 연구 대상으로 포함한 환자의 수가 적은 한계점 또한 가지고 있는 연구 보고라고 판단된다.

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 연구 결과라고 볼 수 있다. 치료에 대한 종양의 반응은 부분 관해가 106명으로 반응률이 67.1%를 보여서 이미 발표되었던 Park 등[1]의 66.7%, Seong 등[13]의 63.3%와 마찬가지로 일관되게 높은 반응률을 보였다. 국소 방사선치료에 대한 선량반응 관계의 유무를 알아보기 위한 통계학

적 분석 (Table 3)에서 연령, 성별, 종양의 크기, 간문맥 혈전증의 유무, 방사선치료의 목적 (radiotherapy aim) 등은 치료에 대한 종양의 반응률에 영향을 미치지 않는 것으로 나타났다. 방사선치료의 조사선량이 단변량 분석법과 다변량 분석법 모두에서 유일하게 통계학적으로 의미있는 차이를 보이는 인자로 나타나서 원발성 간암에서 국소 방사선치료를 적용하는 경우 조사선량을 높여주는 것이 더 나은 반응률을 보이는 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.

본 연구의 한계점은 완치적 목적의 치료를 시행했던 107명 (67.7%)의 환자 중 57명 (36.1%)의 환자에서 국소 방사선치료와 동시에 경간동맥 항암 색전술, 간동맥을 통한 5-FU 동시 항암화학요법 등을 진행하였는데 이에 대한 영향을 배제하지 못한 점이 있다. 또한, 본 연구에서는 2개월까지 종양의 반응을 관찰하였는데 Kim 등의 연구[21]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.

연구 대상을 방사선치료의 조사선량에 따라 세 군으로 분류하여 분석한 결과 오히려 종양의 크기가 작고 따라서 간문맥 혈전증을 동반하는 비율도 적어서 병기가 낮은 경우에 완치를 목표로 고선량을 투여하는 경향이 관찰되었는데 (Table 4), Table 3.과 Table 5.에서 보듯이 종양의 크기와 간문맥 혈전증의 유무는 치료에 대한 종양의 반응에 영향을 미치지 않는 것으로 분석되었다. 종양의 반응률이 종양의 크기가 5 cm 미만인 경우 64.7%, 5 - 10 cm인 경우 68.1%, 10 cm를 넘는 경우 66.1%로 종양의 크기에 따른 차이는 없는 것으로 나타났다. 이는 방사선치료에 대한 원발성 간암의 반응이 종양의 크기보다 예를 들면 간암세포 자체의 방사선 감수성 (inherent radiosensitivity) 등 다른 인자의 영향을 받기 때문으로 생각되며 방사선치료의 조사선량을 증가시켜 주는 것이 종양의 크기와는 무관하게 반응률을 높이는데 중요한 인자인 것으로 해석할 수 있겠다.

방사선치료의 조사선량을 높여주는 경우 Table 4.와 Figure 1.에서 확연히 관찰할 수 있듯이 반응률이 증가하는 경향을 보였다. 40 Gy미만으로 조사된 군에 비하여 40 Gy 이상을 조사하는 경우 현저한 반응률의 향상을 보였으나 50 Gy이상 조사한 경우에는 77.1%의 반응률로 40 - 50 Gy를 조사한 군의 68.6%에 비하여 현저한 향상을 보이지는 않았다.

경미한 정도의 복수가 새로 발생하는 것과 위장관계의 염증은 선량이 증가함에 따라 증가하지는 않았다. 방사선 간염 (RILD)과 십이지장궤양은 선량이 증가함에 따라 증가하는 경향을 보였다. 위궤양은 40 Gy 미만을 조사한 군에서는 거의 발생하지 않았으나 40 Gy를 넘게 투여한 환자들에는 드물지 않게 발생하는 경향을 보였다 (Table 8). Table 7.에서 보듯이 조사선량에 따라 구분한 세 군간에 간 경변증의

정도는 차이가 없었는데 방사선치료에 의한 부작용을 간경변증의 척도인 Child-Pugh classification에 따라 분석해 보면 경미한 정도의 복수가 발생하거나 전형적인 방사선 간염의 발생, 위장관계의 염증 등이 치료 전 간경변증이 심할수록 현저히 많이 발생하는 경향을 보였다.

Robertson 등[12]과 Cheng 등[22]의 보고에서도 볼 수 있듯이 방사선치료의 조사선량을 증가시키는 것은 치료에 포함되지 않는 정상간의 용적과 간기능을 고려하여 최대 허용선량 범위 내에서 조사되어야 한다는 점과, 50 Gy를 넘게 조사하는 경우 반응률의 향상이 40 - 50 Gy를 조사한 군에 비하여 현저히 향상되지 않으며, 방사선 간염의 발생이 간경변증의 정도에 크게 영향을 받는 점을 고려할 때 향후 조사선량을 증가시키는 노력은 반드시 치료를 받는 대상 환자의 간기능과 간경변증의 정도, 조사영역의 크기 등을 고려하여 조심스럽게 진행되어야 할 것으로 생각된다. 선량체적 히스토그램 (DVH)등 종양 이외의 정상 간조직에 조사되는 조사선량의 분포와 ICG test (indocyanine green test)를 이용한 R15 (indocyanine retension rate at 15 minutes) 지표 등이 최대 허용선량 (maximum tolerance dose)을 예측하는데 유용할 것으로 생각되며 이에 대한 연구가 필요할 것으로 보인다.

조사선량을 증가시키는 경우, 간과 위장관계의 위치가 근접함에 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[1]. 본 연구의 결과에서도 특히 위치가 간과 인접한 십이지장의 궤양은 조사선량을 증가시킬수록 증가하는 경향을 나타내었다. 이와 같은 부작용은 향후 삼차원 입체 조형치료 (3D-conformal radiotherapy), 강도 조절 방사선치료 (intensity modulated radiotherapy: IMRT), 호흡주기를 고려한 방사선치료 방법의 개발과 적극적인 임상적

적용을 통하여 극복되어야 할 과제이다.

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. 조사선량을 증가시키는 노력과 함께 최대 허용선량을 예측하고자 하는 노력이 동시에 진행되어야 할 필요성도 본 연구에서 제시되었다. 또한, 조사선량 증가를 위한 노력, 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.

Ⅴ. 결 론

본 연구에서는 연세암센터에서 원발성 간암에 대하여 국소 방사선치료를 시행 받은 158명의 환자들을 연구 대상으로 국소 방사선치료 시 조사선량을 높여준 것이 종양의 반응의 향상을 유도하였는지 분석하고 저선량을 조사하였던 환자들과 고선량을 조사하였던 환자들의 부작용의 빈도 차이와 이에 영향을 미치는 인자들을 함께 분석함으로써 향후 치료시 적절한 조사선량 범위를 선정하는데 유용한 임상적 근거들을 제시하고자 하였다.

그 결과는 다음과 같다.

1. 방사선치료의 조사영역 안에서 관찰한 종양의 반응율은 67.1%이었다.
2. 반응군의 평균 조사선량은 50.1±6.6 Gy이었고 비반응군의 평균 조사선량은 44.3±9.0 Gy로 방사선치료의 조사 선량이 유일하게 통계학적 유의성을 보이는 인자로 나타났다.
3. 종양의 크기가 작고 간문맥 혈전증을 동반하지 않아서 병기가 낮은 경우에 완치를 목표로 고선량을 투여하는 경향이 관찰되었다.
4. 40 Gy 미만인 군에서 29.2%, 40 Gy에서 50 Gy사이인 군에서 68.6%, 50 Gy를 넘는 환자 군에서 77.1%의 반응율을 보여서 고선량이 조사될수록 반응군의 비율이 증가하는 것을 볼 수 있었다.
5. 경미한 정도의 복수가 발생하거나 전형적인 방사선 간염의 발생, 위장관계의 염증 등이 치료 전 간경변증이 심할수록 현저히 많이 발생하는 경향을 보였다. 방사선 간염, 십이지장의 궤양은 조사 선량을 증가시킬수록 증가하는 경향을 나타내었다.

이상의 결과로 볼 때 원발성 간암에서 국소 방사선치료를 시행하는 경우 고선량이 조사될수록 반응군의 비율이 증가하는 선량반응 관계가

성립함을 확인할 수 있었다. 부작용의 비율이 치료 전 간경변증의 정도에 많은 영향을 받는다는 점과 50 Gy를 넘게 조사하는 경우 반응률의 향상이 40 - 50 Gy를 조사한 군에 비하여 현저히 향상되지 않는 점을 고려할 때 향후 선량을 증가시키는 노력과 함께 대상 환자가 간경변증을 동반하는 경우 간경변증의 정도, 간기능, 조사영역의 크기 등을 고려한 최대 허용선량을 예측하고자 하는 노력도 동시에 진행되어야 함을 제시하는 연구 결과로 생각된다.

본 연구의 결과는 원발성 간암의 치료에서 안전하게 방사선치료의 조사선량을 증가시키고자 하는 현재 진행되고 있는 다양한 노력들에 명확한 근거를 제시한 것으로 볼 수 있겠다.

참고 문헌

1. Park HC, Seong JS, Lim JJ, Kim GE, Han KH, Chon CY, 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(1):220-228

2. Takayasu K. Muramatsu Y. Moriyama N. Hasegawa H. Makuuchi M. Okazaki N, et al. Clinical and radiological assessments of the results of hepatectomy for small hepatocellular carcinoma and therapeutic arterial embolization for postoperative recurrence. Cancer 1989;64:1848-1852

3. Dusheiko GM, Hobbs KE, Dick R, Burroughs AK. Treatment of small hepatocellular carcinoma. Lancet 1992;340:285-288

4. Venook AP, Stagg RJ, Lewis BJ, Chase JL, Ring EJ, Maroney TP, et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. 1990; 8:1108-1114

5. Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, Yang PS, Cheng JC, Huang AT, et al. A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in uresectable hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 1999; 14(10):1025-1033

6. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS. Radiation hepatitis. Am J Roentgenol 1965; 93:200-208

7. Geddes E, Falkson G. Malignant hepatoma in the Bantu. Cancer 1970;25:1271-1278

8. Falkson G. Therapeutic approaches to hepatoma. Cancer Treat. Rev. 1975;2:73-76

9. Cochrane AMG, Murray-Lyon IM, Brinkley DM, Williams R. Quadruple chemotherapy versus radiotherapy in treatment of primary hepatocellular carcinoma. Cancer 1977;40:609-661

10. Emami B. Lyman J. Brown A. Coia L. Goitein M. Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991; 21:109-122

11. Lawrence TS. Ten Haken RK. Kessler ML. Robertson JM. Lyman JT. Lavigne ML. Brown MB, et al. The use of 3-D dose volume analysis to predict radiation hepatitis. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1992; 23:781-788

12. Robertson JM, McGinn CJ, Walker S, Marx MV, Kessler ML, Ensminger WD, 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

13. Seong J, Keum KC, Han KH, Lee DY, Lee JT, Chon CY, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and local radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 43:393-397

14. Matsuura M, Nakajima N, Arai K, Ito K. The usefulness of radiation therapy for hepatocellular carcinoma. Hepato-Gastroenterology 1998; 45:791-796

15. Aoki K, Okaaki N, Okada S, Nose H, Yoshimori M, Akine Y, et al. Radiotherapy for hepatocellular carcinoma: Clinicopathological study of seven autopsy cases. Hepatogastroenterology 1994;41:427-431

16. Chiba T, Matsuzaki Y, Saito Y. Long-term effect and suitable indication of proton irradiation for hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997;26:364A

17. Robertson BJM, Lawrence TS, Dworzanin LM, Andrews JC, Walker S, Kessler ML, et al. Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. J Clin Oncol 1993;11:1286-1293

18. Lee SW, Kim GE, Chung KS, Lee CG, Seong JS, Seo 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(4):455-467

19. Seong JS, Han EK, Han KH, Noh SH, Park CI, Loh JJ, et al. Histological studies of surgically resected hepatocellular carcinoma following combined radiotherapy and hyperthermia. Yonsei Medical Journal 1991;32(2):147-156

20. Order SE. Stillwagon GB. Klein JL. Leichner PK. Siegelman SS. Fishman EK, et al. 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

21. Kim JH, Choi EK, Chung YW, Lee YS, Seo DJ. Radioresponse of hepatocellular carcinoma. J Korean Cancer Assoc 2000;32(3):571-577

22. Cheng JC, Chuang VP, Cheng SH, Huang AT, Lin YM, Cheng TI, et al. Local radiotherapy with or without transcatheter arterial chemoembolization for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000;47(2):435-442

Abstract

Dose response relationship in local radiotherapy of hepatocellular carcinoma

Hee Chul Park

Brain Korea 21 Project for Medical Science

The Graduate School, Yonsei University

(Directed by Professor Jinsil Seong)

Purpose : Recent reports have shown that primary hepatocellular carcinoma is not radioresistant to local radiotherapy. However, these studies were done in highly selected groups of patients and the number of materials were also limited. In this study, we investigated whether dose response relation existed or not in local radiotherapy of 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 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 or more than 50 Gy. 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 : Only radiotherapy dose was a significant factor to predict the objective response. Present study showed the existence of dose response relationship in local radiotherapy of primary hepatocellular carcinoma. Further study is required to predict the maximal tolerance dose in consideration of liver function and non-irradiated liver volume.

Keywords : Hepatocellular carcinoma, Radiotherapy, Dose response relationship