

대한간학회지 제 12 권 제 3 호 2006 ; 420-428

간세포암종의 방사선치료 시 발생하는 간독성에 대한 위험인자의 재고찰

연세대학교 의과대학 방사선종양학교실, 내과학교실¹이익재 · 성진실 · 심수정 · 한광협¹ · 전재윤¹

Abstract

Reappraisal of Risk Factors Predicting Liver Complications from Radiotherapy for Hepatocellular Carcinoma

Ik Jae Lee, M.D., Jinsil Seong, M.D., Su Jung Shim, M.D., Kwang Hyub Han, M.D.¹,
and Chae Yoon Chon, M.D.¹*Departments of Radiation Oncology and Internal Medicine¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: Determination of the optimal radiotherapeutic parameters for radiotherapy of hepatocellular carcinoma (HCC) is still under investigation. The purpose of this study is to identify the risk factors associated with radiation-related morbidity. **Methods:** We evaluated one hundred fifty-eight patients, who were given radiotherapy for HCC between January 1992 and March 2000. Radiation-induced liver disease (RILD) was defined as the development of nonmalignant ascites without disease progression and an anicteric elevation of the alkaline phosphatase level by at least twofold. Gastrointestinal toxicity was assessed by using the RTOG-EORTC scale. **Results:** Six patients (3.8%) displayed RILD. In these patients, three patients had not responded to other previous treatments. Two patients with portal vein thrombosis or huge sized mass, above 10 cm, showed liver toxicity and two other patients presented with Child-Pugh class B liver cirrhosis. Eight patients (5%) had gastro-duodenal ulcers. In one of these 8 patients, the left lobe close to the stomach was involved and two patients had been treated for gastro-duodenal ulcer. In two more patients, the radiation field, with using anterior/posterior radiation ports, covered a significant volume of the gastrointestinal tract. One of eight patients had been irradiated with a large fraction size (250 cGy). **Conclusions:** The efforts should be made to reduce the radiation-related complications for hepatocellular carcinoma by considering the volume and the function of remaining liver, the location of tumor, the tumor size and the severity of liver cirrhosis. (Korean J Hepatol 2006;12:420-428)

Key Words: Hepatocellular carcinoma; Radiotherapy; Radiation injuries; Radiation-induced liver disease; Peptic ulcer

◇ Received September 28, 2005; revised January 16, 2006; accepted May 17, 2006

◇ Abbreviations: 3D-CRT, 3-dimensional conformal radiotherapy; HCC, hepatocellular carcinoma; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; ICG-R15, indocyanine green retention rate at 15 minutes; RILD, radiation-induced liver disease; RTOG-EORTC scale, Radiation Therapy Oncology Group/European Organization for Research and Treatment of Cancer scale; TACE, transcatheter arterial chemoembolization

◇ Corresponding author : Jinsil Seong, E-mail: jsseong@yumc.yonsei.ac.kr; Phone: (02) 2228-8095; Fax: (02) 312-9033

주소: 서울특별시 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 방사선종양학과 (우) 120-752

서 론

최근 간암의 치료에 방사선치료를 적용한 임상 경험이 축적되면서 방사선치료법에 대한 관심이 높아지고 있다. 과거에 간 전체에 방사선을 조사하게 되는 경우 방사선간염의 허용선량(tolerance dose)이 35 Gy를 넘지 못하기 때문에 종양의 관해에 충분한 선량을 조사하기 어렵고 초기의 간암에 대한 방사선치료의 반응률이 30%에도 못 미치는 실망스러운 결과를 보였다.^{1,2} 최근 간 전체가 아니라 국소적으로 방사선을 조사하는 경우 조사선량을 높일 수 있고 방사선과 항암화학요법의 병용 치료로 종괴의 축소를 유도할 수 있다는 결과들이 발표되었다.³⁻⁷ 또한 Park 등⁸은 원발 간암에서 국소 방사선치료를 적용할 때 조사선량을 증가시킬수록 종양의 반응률이 증가한다고 보고하여, 간암의 치료 시 방사선치료를 적극적으로 적용하려는 움직임이 점차 확대되고 있다.

현대의 방사선치료 기술이 발달하면서 간암에 방사선치료를 적용하는 것이 더욱 정확하고 용이하게 되었다. 즉 CT 모의치료 기술(CT simulation)의 개발, 3차원 입체 조형 방사선치료(3-dimensional conformal radiotherapy: 3D-CRT)와 세기조절방사선치료(intensity modulated radiotherapy: IMRT)의 도입으로 종양에 방사선 조사량을 높이는 동시에 정상 조직이 받는 방사선을 최소한으로 제한하는 것이 가능하게 되었다. 이미 여러 문헌에서 간암에 대한 3D-CRT의 결과들이 보고되고 있다.⁹⁻¹²

그러나 우리나라에서 방사선치료를 위해 의뢰되는 환자들의 대부분은 병변이 초기 상태가 아니거나, 만성 간질환을 가지고 있는 경우가 많아 방사선간질환(radiation induced liver disease: RILD)이 발생할 위험성이 있다. 그리고, 위장, 십이지장 등 방사선치료에 민감한 장기가 간과 근접해 있는 관계로 위장관 등의 부작용으로 인하여 적절한 치료에 어려움이 있다. 본 연구팀은 세계적으로 가장 많은 사례를 가지고 간암의 방사선치료 결과에 대하여 후향 분석을 시행하고 이를 보고한 바

있다.⁸ 본 연구에서는 이들 환자군을 대상으로 RILD와 위십이지장 부작용을 일으킨 환자의 임상 특성 및 치료 내용의 특성을 세밀히 분석하여, 방사선량의 결정 시 유의할 점을 도출하여 제시하고자 하였다.

대상과 방법

1. 대상 환자

1992년 3월부터 2000년 3월까지 연세의료원에서 절제 불가능한 원발 간암으로 진단받고 국소 방사선치료를 시행한 158명의 환자를 연구 대상으로 하였다.

간암의 진단은 생검에 의한 경우가 40명, 임상 진단에 의한 경우가 118명이었다. 임상 진단은 전산화 단층촬영과 간동맥혈관촬영에서 원발 간암의 소견에 적합하고 혈중 AFP (alpha fetoprotein)치가 400 IU/mL를 넘는 경우로 하였고, 생검에 의한 진단은 혈중 AFP치가 400 IU/mL를 넘지 않는 경우에 확진을 위하여 시행하였다. 대상 환자의 선정 기준은 방사선치료의 과거력이 없는 경우, 간외전이 없는 경우, 간경변증의 정도가 Child-Pugh class A 또는 B군인 경우, 종양이 전체 간용적의 2/3를 넘지 않는 경우, 전신수행도가 ECOG 3기 이상으로 악화되지 않은 경우로 하였다. 병합 요법은 모두 35명에서 시행되었는데, 동시화학방사선요법은 26명, 경동맥화학색전술은 4명, 경동맥화학요법은 5명에서 시행되었다.

의무기록 및 영상 진단 기록을 통해 연령, 성별, 전신수행도, 혈중 AFP치, 종양의 형태, UICC (International Union against Cancer) 병기, 간문맥혈전증(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 및 1회 분할 조사선량과 총 선량을 조사하였다.

2. 방사선치료

방사선치료는 107명(67.7%)의 환자에서 완치 목

적의 단독 치료 혹은 병합 치료법의 한 부분으로 시행되었고, 나머지 51명의 환자들은 다른 치료를 시행한 후 재발하거나 종양이 진행하여서 구제 요법으로 시행되었다. 모든 환자에서 치료 계획용 전산화단층촬영을 시행하였다.

치료 범위는 종양과 주변 부위 2-3 cm를 포함하여 설정하였고 종양이 조사 범위에서 벗어나는 것을 방지하기 위해 환자의 호흡으로 인한 간의 움직임 정도를 고려하여 설정하였다. 모든 환자에서 간 전체가 조사되는 것은 피하는 것을 원칙으로 하였다. 대부분의 환자는 10 MV X-ray를 이용하여 하루 1.8 Gy씩 주 5회 조사되었다. 조사선량 범위는 25.2 Gy에서 60.0 Gy로 생물학적 유효선량 (biologically equivalent dose: BED) 방법을 이용하여 1.8 Gy를 기준으로 계산한 총 선량은 평균 48.2±7.9 Gy였고 중앙값은 50.4 Gy였다. 방사선 조사 방법은 79명의 환자에서 전후 이문 대향조사법을 사용하였고, 나머지 환자에서는 삼문 혹은 그 이상의 다문 조사법이 이용되었다. 이 중 3D-CRT를 이용한 경우가 17명이었다.

3. 방사선치료 후 부작용의 관찰

방사선치료 기간 동안 주 1회 혈액검사를 시행하여 말초혈액 혈구 수 및 간기능을 관찰하였다. RILD의 발생 여부를 알아보기 위하여 방사선치료 종료 후 체중 증가, 복수, 간종대 등의 소견을 관찰하였고, 치료 종료 후 4주와 8주에 시행된 aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT), alkaline phosphatase (ALP), 혈중 빌리루빈 (serum bilirubin)치를 조사하였다. 황달이 없으면서 현저한 복수의 증가나 ALP의 상승을 보이고 AST/ALT가 증가되어 있는 경우 전형적인 RILD가 발생한 것으로 판단하였다. 방사선치료 시 TACE나 항암화학요법으로 인한 혈중 빌리루빈치의 상승이 주된 이상 소견으로 관찰된 경우에는 시행 시기, 임상 소견들을 고려하여 combined modality induced liver disease (CMILD)로 감별하였다. 위장관계의 부작용은 Radiation Therapy Oncology Group/European

Organization for Research and Treatment of Cancer (RTOG-EORTC)에서 정한 독성 점수를 기준으로 등급을 결정하였고,¹³ 치료 종료 후 4주와 8주에 시행한 잠혈검사에서 양성이거나, 혈변 혹은 상복부 동통을 호소하는 경우 상부위장관내시경(esophago-gastro-duodenoscopy: EGD)을 시행하여 위궤양이나 위십이지장궤양이 발생하였는지를 확인하였다.

결 과

1. 간 부작용 환자의 임상 특성(표 1)

방사선치료를 받은 환자들에서 RILD를 나타낸 환자는 158명 중 6명으로 3.8%였다. 본 연구에서는 숫자가 상대적으로 적은 영향으로 RILD 발생 여부에 따른 생존기간은 의미 있는 차이가 있지는 않았다. RILD를 나타냈던 환자들 중 5명은 대증요법으로 회복되었으나 추적 기간 중 1명이 진행성 병변으로 인한 간부전으로 사망하였다. RILD는 방사선 선량이 40 Gy 미만일 때는 1명, 40에서 50 Gy 이하일 때는 1명, 50 Gy가 넘을 때는 4명이 발생하여 선량이 증가함에 따라 발생 빈도가 높아지는 경향을 보였다.

RILD를 나타낸 환자들의 세부적인 임상 특성들을 표 1에 분석하였다. 이미 방사선치료 이전에 다른 치료 방법을 시행하였으나 반응을 보이지 않았던 환자들에서 발생한 경우가 3명이었다. 그리고 간종괴의 크기가 10 cm 이상으로 큰 종괴를 가지고 있던 환자가 2명이었다. RILD가 있는 환자 중 50% (3/6)가 간문맥혈전증이 있는 경우로 이 환자들 경우에는 방사선치료 범위가 간종괴와 간문맥까지 포함하기 때문에 방사선 조사야가 다른 환자들에 비해 넓었다.

본 연구팀에서 방사선치료를 받은 158명 중 142명인 89.9%가 간경변을 동반하고 있는 상태였다. RILD를 나타낸 환자들 중에서 2명의 환자는 Child-Pugh class가 B 이상의 상태로 간종괴의 크기가 크지 않아 방사선치료 범위가 넓지 않지만 간경변의 정도가 심했던 환자들이었다.

Table 1. Characteristics of the Patients with Radiation-induced Liver Disease: 6/158 (3.8%)

Patient	1	2	3	4	5	6
Virus type	B			B	B	B
ECOG status	1	1	1	1	1	1
preRTx Tx	TACE#1 IV ADR#5	TACE#2	TACE#2	No	TACE#1	No
preRTx status	Refractory	Refractory	Recurrent	No	Refractory	No
Location	Rt	Rt	Rt	Both (R<L)	Both (R>L)	Rt
Size (cm)	6×6	8×8	8×8	10×10	13×10	2.5×2.5
Tumor type	Massive	Massive	Massive	Massive	Multi nodular	Single nodular
Stage	T3N0	T4N0	T4N0	T4N0	T4N0	T3N0
Child's class	B	A	A	A	A	B
PVT	N	Y	Y	Y	N	N
preRTx ICG-R15	4.5	7.5	9.2			
Total dose (Gy)	45	54	54	30.6	59.4	59.4

ECOG status, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; preRTx, pre-radiotherapy; TACE, transcatheter arterial chemoembolization, TACI, transcatheter arterial chemoinfusion; PVT, portal vein thrombosis; ICG-R15: indocyanine green retention rate at 15 minutes

2. 위장관 부작용 환자의 임상 특성(표 2)

방사선치료를 받은 환자들 중에서 위궤양이나 위십이지장궤양을 나타내는 환자들은 158명의 환자들 중 8명으로 5%였다. 이 환자들의 임상 특성들을 분석해 보았을 때 1명은 간종괴가 왼쪽에 위치하였던 환자로 위십이지장궤양이 발생하였으며, 2명은 방사선치료 조사 방향이 전후 이문 대항조사법으로만 시행된 경우였으며, 이 중 간문맥혈전증이 동반된 환자가 있었다(표 2). 간문맥혈전증이 치료 범위에 포함된 경우에는 방사선 조사 범위에 위장관이 많이 포함되어 다른 환자들에 비해 상대적으로 많은 양의 방사선량이 위십이지장에 조사되었다. 다른 2명의 환자들은 과거력상 위궤양이나 위십이지장궤양이 있었던 환자들이었다. 나머지 1명은 1회 방사선량을 2.5 Gy로 높여서 치료한 환자로 위장관 점막의 급성 반응이 증가되어 위십이지장궤양이 발생하였다. 그림 1은 십이지장궤양을 나타낸 환자의 3차원 방사선치료 계획을 나타낸 것인데 횡단면에서 보면 방사선치료 범위가 위장관을 많이 포함하지 않는 것처럼 보이지만 시상단면(sagittal section)과 관상단면(coronal section)에

서 보면 간우엽과 인접해 있는 위장관에 많은 방사선이 조사된 것을 볼 수 있었다.

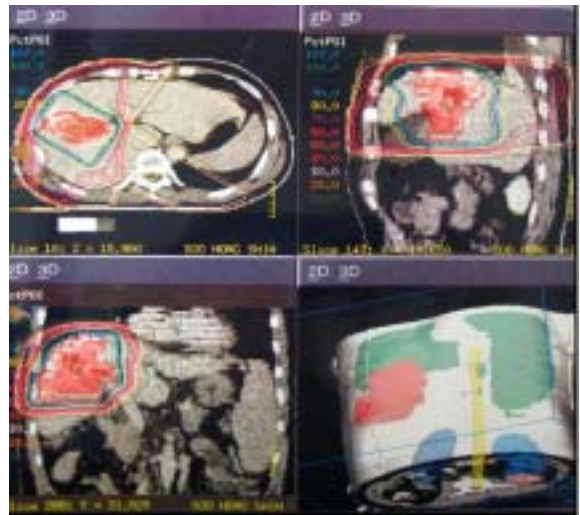


Figure 1. Case illustration: the example of 3-D conformal radiotherapy (3D-CRT) planning in patients who developed gastroduodenal ulcer. There was no significant finding on transverse slice of 3D-CRT plan, but the 3D-CRT plan shows the patient received large volume of radiation to gastro-duodenum in coronal and sagittal view.

Table 2. Characteristics of the Patients with Radiation-induced Gastroduodenal Ulcer

Patient	1	2	3	4	5	6	7	8
Age /sex	66/M	60/M	61/M	40/M	46/M	47/M	41/M	51/M
preRTx Tx iADDP#2	No	TACE#2, Ho-166#1	TACE#4, TACI#7	TACE#2	TACE#1 (s5), TACE#5, iADDP#2	Resection		
preRT status	Refractory	No	Progress	PR	Refractory	Refractory	Refractory	Recurrent & Refractory
Location	Rt	Lt	Rt	Rt	Rt (S7)	Rt	Rt (S7&8)	Rt (S6&7)
Size (cm)	11×8	14×8	5×4	9×9	5×5	8.5×7	7×8	11×10
PHx	Gastric ulcer				Gastro-duodenal ulcer			
Total dose (Gy)	43.2	45	36	59.4	59.4	54	45	53.6 (2.5 Gy/fx)

preRTx, pre-radiotherapy; TACE, transcatheter arterial chemoembolization, TACI, transcatheter arterial chemoinfusion; PVT, portal vein thrombosis; PHx, past history.

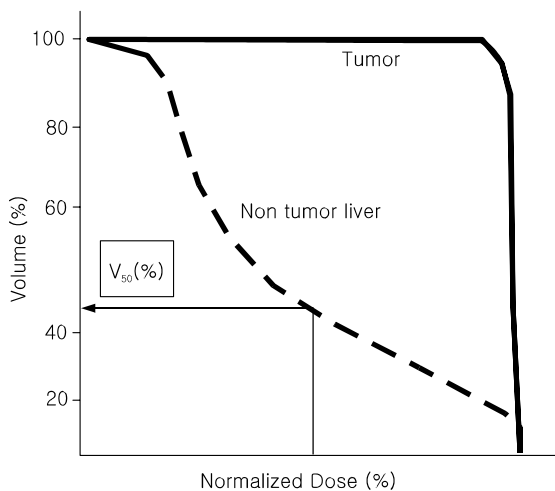


Figure 2. Calculation of $V_{50}(\%)$ in Dose Volume Histogram (DVH). DVH summarizes the volume of the liver receiving greater than or equal to a particular dose. $V_{50}(\%)$ is the fraction of the liver treated to 50% of the dose to the isocenter.

고 찰

방사선간질환(RILD)은 방사선간염(radiation hepatitis)으로 불리던 것으로 여러 논문에서 기술되었다.^{2,14,15} 증상은 피로감, 체중감소, 복부둘레의

증가 등이 있으며 종종 상복부 불쾌감이 동반될 수 있다. 임상병리학적으로는 방사선으로 인해 혈관이 막히면서 생기는 간의 손상과 연관이 있다고 알려져 있다.¹⁶ 병리학적인 소견은 육안으로는 울혈이 동반되며, 주로 소엽의 중앙부위에 괴사가 동반되어 있다. 현미경에서는 위축이 있으면서 굴모양혈관(sinusoid)에 심한 울혈이 동반되어 있다.^{16,17} 방사선간질환은 방사선치료 후 보통 4-8주 후에 발생하나 문헌에 따르면 방사선치료 후 이르면 2주 후부터 늦으면 7개월 후까지도 발생하는 것으로 보고되고 있다.¹⁷ 진단방사선학적으로는 Yamasaki 등¹⁸이 RILD의 특징적인 소견이나 RILD를 예측할 수 있는 변화를 관찰할 수 없었다고 보고하고 있으나, Chiou 등¹⁹은 CT (computed tomography)상에서 간실질의 주기적인 밀도(density)의 변화가 병태생리학적 소견과 연관이 있다고 주장하였다. 간독성의 증상으로 RILD가 의심될 때에는 고용량의 항암화학요법과 total body irradiation (TBI) 등과 같은 다른 치료 방법과 동반되어 있을 때 생길 수 있는 CMILD와 감별을 해야 한다. CMILD는 RILD에 비해 치료 후

증상이 1-4주 내에 비교적 빨리 발생하며, 빌리루빈이 주로 많이 상승하고, ALP보다 ALT, AST가 더 많이 상승하고 사망률도 높다. 본 연구에서는 간암에 대해 방사선치료만 시행된 환자들도 있지만 57명(36.1%)에서 TACE, TACI 등의 치료법들이 시행되었고, 간경변이 많은 우리나라 환자들의 특성상 AST, ALT와 bilirubin의 증가 또한 RILD와 CMILD를 구분하는 데 어려움이 있어 혈액학 소견, 다른 치료법들과의 연관성, 그리고 임상 소견 등을 고려하여 구분하였다. Cheng 등²⁰은 RILD를 classic RILD와 non-classic RILD로 나누어 정의하기도 하였다. Classic RILD는 non-malignant RILD와 함께 ALP가 두 배 이상 증가되었을 때로 정의하였고, non-classic RILD는 치료 전 AST, ALT가 5배 이상 증가된, national cancer institute (NCI)의 common toxicity criteria에서 grade 3에 해당되는 소견으로 정의하기도 하였다. 우리나라에서는 간염으로 인한 간암이 대부분이기 때문에 non-classic RILD의 정의를 참조하였을 때 AST, ALT의 상승도 방사선치료와 관련된 부작용임을 부정할 수는 없다. 간기능 수치상의 변화는, RILD의 증상이 대부분 4-8주 사이에 발생하기 때문에 방사선치료 종료 후 4주와 8주에 검사를 시행하였고, 본 연구에서는 간암의 진행 상황을 고려하고 방사선치료의 효과가 충분히 나타나는 시기로 판단되는 8주까지로 구분을 하였다. 정확한 RILD의 정의와 RILD의 판단 시기 등에 대해서는 아직 확실히 정립되어 있지 않은 상태로 좀더 연구되어야 할 분야이다.

본 연구에서 RILD가 발생한 환자들의 비율이 작아 RILD를 증가시키는 요인들에 대한 통계학적인 분석은 의미가 없었다. 비록 환자 수는 적지만 표 1을 보았을 때 RILD는 방사선치료를 받기 전의 치료들이 효과가 없었던 경우거나, 간종괴의 크기가 크거나 간문맥 혈전이 동반되어 있어 방사선 조사 범위가 커진 경우에서 나타났다. 따라서 위와 같은 방사선간질환을 일으킬 수 있는 요소들을 자세히 살펴서 방사선의 조사량이나 방사선 조사 범위를 정하는 치료 계획을 세워야 할 것으로 생각된다.

이와 같은 부작용은 향후 3D-CRT, IMRT, 그리고 호흡 주기를 고려한 방사선치료 방법의 개발과 적극적인 임상 적용을 통하여 극복되어야 할 과제이다.

Michigan 대학에서는 그림 2와 같이 간의 선량 체적표(dose volume histogram: DVH)를 기준으로 선량의 50%에 해당되는 정상 간조직의 체적인 $V_{50}(\%)$ 에 따라 방사선 조사량을 결정할 것을 주장하였고 표 3과 같은 기준을 제시하였다.²¹ Michigan 대학의 문헌에서는 간경변을 가진 환자가 전체 26명 중 2명에 불과해 우리나라 등 아시아 환자와 같이 만성 간질환이 동반된 간암이 대부분인 경우와 많은 차이가 있다. 따라서 Michigan 대학에서 제시한 방사선 조사량의 결정 기준은 우리나라 환자들의 경우와 맞지 않는다.

따라서 본 연구팀에서는 표 3과 같이 Michigan 대학과는 다르게 $V_{50}(\%)$ 에 따른 방사선 조사량의 기준을 정하여 시행하고 있다. 이 기준에서는 $V_{50}(\%)$ 이 25% 미만일 때는 59.4 Gy 이상, 25-50%인 경우에는 45-54 Gy, 50-75%일 때는 30.6-45 Gy를 조사하며 $V_{50}(\%)$ 이 75% 이상일 때에는 방사선치료로 인한 독성에 비해 치료 효과가 미미하다고 판단되어 방사선치료를 하지 않는 것으로 하였다. 그림 3과 4는 본원에서 간암으로 진단받고 본 연구팀의 방사선치료 지침(표 3)에 따라 방사선 조사량을 결정하여 치료한 경우들이다. 이러한 방사선 조사량의 결정은 임상 자료를 추적하면서 좀더 연구가 되어야 할 것으로 생각된다.

Cheng 등²⁰의 연구에선 normal tissue complication probability (NTCP)와 간에 대한 평균 선량을 제시하며 이에 따라 방사선치료 여부와 조사량을 결정할 것을 주장하였다. 또한 Cheng 등²²은 간암으로 진단받은 환자들에서 3D-CRT를 시행할 때, ICG-R15 test (indocyanine green retention rate at 15 minutes)의 결과와 정상 간의 용적에 따른 방사선 조사량의 기준을 표 4와 같이 제시하였다. 이와 같이 ICG-R15 test는 간의 기능을 측정할 수 있는 방법으로 방사선 최대 허용선량(maximum tolerance dose) 등을 예측하는 데 유용

할 것으로 생각되며 이를 고려한 연구가 필요할 것으로 보인다.

Table 3. Guidelines of Radiation Dose Determination by $V_{50}(\%)$

$V_{50}(\%)$	Total Dose (Gy)
Michigan University Guideline	
<33	66-72.6 (focal liver)
33-66	48-52.8 (focal liver)
>66	36 (whole liver)
Yonsei University Guideline	
<25	59.4 or more
25-50	45-54
50-75	30.6-45
>75	No treatment

Table 4. Radiation Treatment Guideline for Hepatocellular Carcinoma by Cheng et al.²²

Non-tumor Part of Liver	ICG R-15		
	<10%	10-20%	20-30%
<1/3	40 Gy	No RTx	No RTx
1/3-1/2	50 Gy	40 Gy	No RTx
>1/2	60 Gy	50 Gy	40 Gy

ICG R-15, indocyanine green retention rate at 15 minutes; RT, radiotherapy

위장관 장애의 측면에서 본 연구팀의 환자들을 분석해 본 결과 종양의 위치가 좌엽 또는, 우엽에 치우쳐 있는 경우는 방사선에 의한 간손상 면에서는 매우 유리한 상황이나, 위장, 대장 일부가 각각

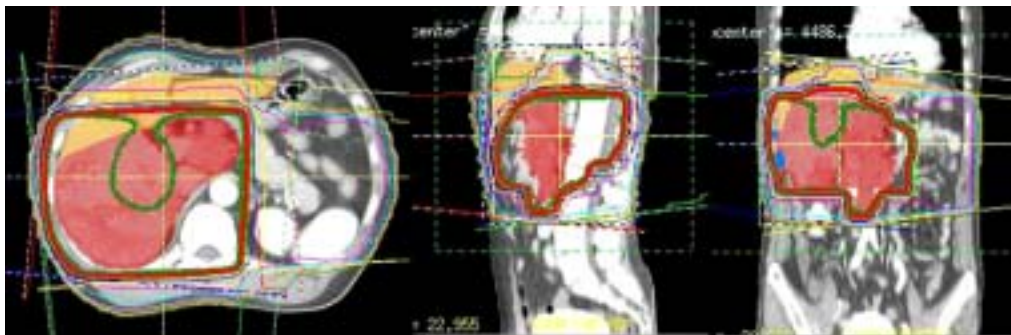


Figure 3. Case 1: RT dose determination by the guideline. A 58-year-old male with HCC in the S6 of right lobe had portal vein thrombosis and multiple paraaortic lymph nodes. In this patient, the result of ICG-R15 was 10% and $V_{50}\%$ was 68% on DVH, so the patient had received radiotherapy with a total dose of 45 Gy.

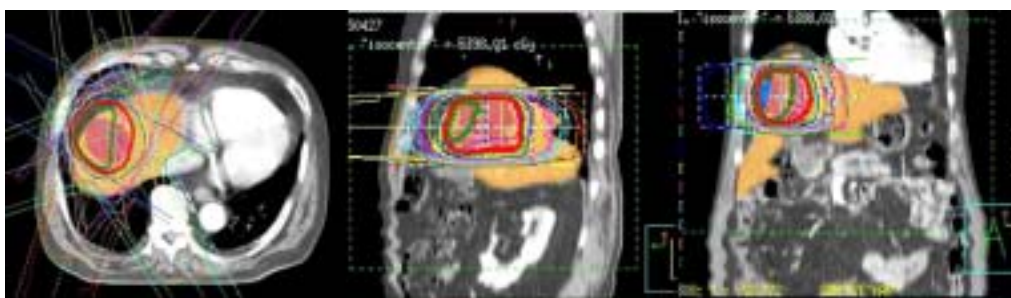


Figure 4. Case 2: RT dose determination by the guideline. A 76-year old man with HCC treated with TACE, TACI, Ho-166 followed by radiotherapy with a total dose of 54 Gy. The result of ICG R-15 test was 15% and $V_{50}\%$ was 32% on DVH.

방사선에 과다하게 노출될 위험이 있다. 그 외에 간문부에 위치한 경우는 십이지장 일부가, 횡경막에 가까운 위치를 치료할 때는 폐가 각각 과다한 방사선을 받을 수 있으므로 주의를 요한다. 방사선의 조사 방향이 전후 방향으로만 시행되었을 때, 그리고 간문맥혈전증이 동반되었을 때 방사선 조사 범위에 위장관이 많이 포함되어 다른 간암 환자에 비해 상대적으로 많은 양의 방사선량이 위십이지장에 조사될 것으로 생각된다. 또한 위궤양이나 위십이지장궤양 같은 과거력을 세밀하게 살피는 것도 중요하다고 하겠다. 1회 방사선 선량의 크기가 커지면 환자의 위장관 점막의 급성 반응이 증가되어 위십이지장궤양이 발생할 위험성이 높을 것으로 보인다. Park 등⁹의 연구에서는 59명의 환자들 중 위염이 2명, 위 또는 십이지장궤양이 3명에서 발생하였는데, 이 부작용들은 방사선 조사량과는 상관 없었으나 모두 좌엽에 간종양이 위치해 있던 환자들이었다. 지금까지 대부분 간의 방사선량 결정은 위장관에 대한 부작용을 고려하지 않은 자료들이다. 따라서 방사선치료 계획을 수립할 때, 위장관에 대한 방사선 조사량의 선량체적표(DVH)를 분석하여 적절한 방사선 조사량을 구하는 연구가 필요할 것으로 보인다.

이와 같이 간암의 방사선치료 시 발생할 수 있는 부작용에 대해 여러 가지 고려해야 할 요인들이 많은 상황에서 이러한 독성들을 사전에 미리 예측할 수 있는 검사나 좀더 정확한 방사선 간독성 표지자의 개발이 중요한 과제이다. 또한 이러한 검사 방법의 개발 외에 방사선 보호제의 개발과 같이 방사선에 의해 정상 장기가 덜 손상되도록 하는 대비책에 대해서도 앞으로 연구가 필요할 것으로 생각된다.

간암에 대한 방사선치료 시 조사 선량을 증가시킬수록 반응률은 좋아지지만 그에 따른 부작용의 발생에도 주의를 기울여야 한다. 따라서 방사선치료 시 남아있는 정상 간의 체적뿐만 아니라, 간암의 발생 위치, 간의 잔존 기능, 간종괴의 크기, 간경변의 여부와 상태 등에 따라 방사선치료 방침을 결정해야 한다.

요 약

목적: 간암으로 방사선치료를 받은 환자들을 대상으로 부작용이 발생한 환자들의 임상특성 및 치료 내용의 특성을 분석하여, 방사선량의 결정시 유의할 점을 도출하여 제시하고자 하였다. **대상과 방법:** 절제 불가능한 원발 간암으로 진단받고 근치 목적의 국소 방사선치료를 시행한 158명의 환자를 연구 대상으로 하였다. 총 선량은 평균 48.2±7.9 Gy였고 중앙값은 50.4 Gy였다. 방사선치료 기간 동안 주 1회 혈액검사를 시행하여 말초혈액 혈구 수 및 간기능을 관찰하였다. 방사선 간염(radiation induced liver disease: RILD)의 발생 여부를 알아보기 위하여 방사선치료 종료 후 체중증가, 복수, 간종대 등의 소견을 관찰하였고, 현저한 복수의 증가나 간기능검사상 ALP의 상승을 보이는 경우 전형적인 방사선간염이 발생한 것으로 판단하였다. 위장관계의 부작용에 대해 방사선치료 중에 정기적인 진찰과 증상을 관찰하여 RTOG/EORTC scale에 따라서 위장관 부작용을 판단하였다. **결과:** 방사선치료를 받은 환자 중에서 간독성을 나타낸 환자는 158명 중 6명으로 3.8%였다. 3명의 경우는 방사선치료 이전에 이미 다른 치료 방법을 사용하였으나 반응을 보이지 않았던 환자들에서 발생하였다. 그리고 간종괴의 크기가 10 cm 이상으로 큰 종괴를 가지고 있던 환자가 2명이었다. RILD가 있는 환자 중 50% (3/6)가 간문맥혈전증이 있는 경우로 이 환자들의 경우에는 방사선치료 범위에 간종괴와 간문맥까지 포함하기 때문에 방사선 조사야가 넓었다. 2명의 환자는 Child-Pugh class가 B 이상으로 간경화가 진행된 상태였다. 방사선치료를 받은 환자들 중 위십이지장궤양을 나타내는 환자들은 158명 중 8명으로 5%였다. 이 환자들을 분석해 본 결과 3명은 간종괴가 왼쪽에 위치하거나 방사선 조사 범위에 위장관이 많이 포함되었다. 그리고 2명의 경우는 과거력상 위궤양이나 위십이지장궤양이 있었던 환자들에서 발생하였다. 1명은 1회 방사선량을 2.5 Gy로 늘려서 치료한 환자였다. **결론:** 간암에 대한 방사선치료 시 조사 선량을

증가시킬 수록 반응은 좋아지지만 그에 따른 부작용의 발생에도 주의를 기울여야 한다. 따라서 방사선치료 시 남아있는 간조직의 체적뿐만 아니라, 간암의 발생 위치, 간의 잔존 기능, 간종괴의 크기, 간경변의 여부와 상태 등에 따라 방사선치료 방침을 결정해야 한다.

색인단어: 간세포암종, 방사선치료, 방사선간질환, 위장관 부작용

참 고 문 헌

1. Cochrane AM, Murray-Lyon IM, Brinkley DM, Williams R. Quadruple chemotherapy versus radiotherapy in treatment of primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1977;40:609-614.
2. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, Bagshaw MA. Radiation Hepatitis. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965; 93:200-208.
3. Lawrence TS, Tesser RJ, ten Haken RK. An application of dose volume histograms to the treatment of intrahepatic malignancies with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990;19:1041-1047.
4. 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.
5. Lawrence TS, Ten Haken RK, Kessler ML, Robertson JM, Lyman JT, Lavigne 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.
6. Robertson JM, McGinn CJ, Walker S, et al. A phase I trial of hepatic arterial bromodeoxyuridine and conformal radiation therapy for patients with primary hepatobiliary cancers or colorectal liver metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39:1087-1092.
7. 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.
8. Park HC, Seong J, Han KH, Chon CY, Moon YM, Suh CO. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:150-155.
9. Park W, Lim do H, Paik SW, Koh KC, Choi MS, Park CK, et al. Local radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:1143-1150.
10. Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY, Chu SS, Kim GE, et al. Clinical results of 3-dimensional conformal radiotherapy combined with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma in the cirrhotic patients. *Hepatol Res* 2003;27:30-35.
11. Wu DH, Liu L, Chen LH. Therapeutic effects and prognostic factors in three-dimensional conformal radiotherapy combined with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2004;10:2184-2189.
12. Chen LH, Guan J. Evaluation of three-dimensional conformal radiation therapy for small primary hepatocellular carcinoma. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao* 2003;23:260-261.
13. Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31: 1341-1346.
14. Reed GB Jr, Cox AJ Jr. The human liver after radiation injury. A form of veno-occlusive disease. *Am J Pathol* 1966;48:597-611.
15. Wharton JT, Delclos L, Gallager S, Smith JP. Radiation hepatitis induced by abdominal irradiation with the cobalt 60 moving strip technique. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973;117:73-80.
16. Lawrence TS, Robertson JM, Anscher MS, Jirtle RL, Ensminger WD, Fajardo LF. Hepatic toxicity resulting from cancer treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1237-1248.
17. Ogata K, Hizawa K, Yoshida M, Kitamuro T, Akogi G, Kagawa K, et al. Hepatic Injury Following Irradiation-A Morphologic Study. *Tokushima J Exp Med* 1963;43: 240-251.
18. Yamasaki SA, Marn CS, Francis IR, Robertson JM, Lawrence TS. High-dose localized radiation therapy for treatment of hepatic malignant tumors: CT findings and their relation to radiation hepatitis. *Am J Roentgenol* 1995; 165:79-84.
19. Chiou SY, Lee RC, Chi KH, Chia-Hsien Cheng J, Chiang JH, Chang CY. The triple-phase CT image appearance of post-irradiated livers. *Acta Radiol* 2001;42:526-531.
20. Cheng JC, Wu JK, Huang CM, Huang DY, Cheng SH, Lin YM, et al. Radiation-induced liver disease after radiotherapy for hepatocellular carcinoma: clinical manifestation and dosimetric description. *Radiation Oncol* 2002;63:41-45.
21. Robertson JM, 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.
22. Cheng SH, Lin YM, Chuang VP, Yang PS, Cheng JC, Huang AT, et al. A pilot study of three-dimensional conformal radiotherapy in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14:1025-1033.