대한방사선종양학회지 2011;29(2):63~70 DOI: 10.3857/jkstro.2011.29.2.63

# 간세포암에 의한 뼈전이의 방사선치료: 고선량 방사선치료의 효과

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 방사선종양학교실*, 내과학교실†

김태규* · 박희철* · 임도훈* · 김철진* · 이혜빈* · 곽금연†
최문석† · 이준혁† · 고광철† · 백승운† · 유병철†

**목 적:** 간세포암에 의한 뼈전이 환자의 방사선 조사선량에 따른 통증 감소 정도 및 전이성 병소의 영상학적 치료 반응을 분석하고 고선량 방사선치료가 도움이 될 수 있는지 알아보고자 하였다.

**대상 및 방법:** 2007년 1월부터 2010년 6월까지 병리 혹은 임상적으로 간세포암에 의한 뼈전이로 진단받고 증상 완화 목적의 방사선치료를 받은 103명에서 뼈전이 병소 223개 부위를 대상으로 연구하였다. 조사받은 생물학적 유효선량이 39 $Gy_{10}$ 이하인 경우 저선량군, 39 $Gy_{10}$를 초과하는 경우 고선량군으로 대상환자를 구분하였다. 통증 감소 정도는 숫자통증등급(numeric rating scale)을 이용하였고 통증이 감소한 경우, 통증 정도에 변화가 없는 경우, 통증이 증가한 경우로 나누었다. 영상학적 반응은 modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) 기준을 이용하였으며 환자의 생존율에 영향을 미치는 인자를 분석하였다.

**결 과:** 중앙추적관찰기간은 6개월이었다(범위, 0~46개월). 저선량군에서는 67개 병소(66.3%) 부위에서, 고선량군에서는 44개 병소(89.8%) 부위에서 영상학적 반응이 있었다. 저선량군과 고선량군 사이에 영상학적 치료 반응 정도는 유의하게 차이를 보였다($p=0.02$). 저선량군과 고선량군은 각각 65%와 75%의 통증 감소를 보였으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다($p=0.24$). 저선량군과 고선량군 사이에 급성 및 만성 치료 독성은 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p>0.05$). 뼈전이 진단 시부터 사망까지 생존기간은 0~46개월(중앙값, 11개월) 범위였고 1년 생존율은 41.6%였다. 잔존 간 기능(Child-Pugh 점수)이 생존율에 유의한 영향을 미치는 인자였고 Child-Pugh 점수에 따른 중앙생존기간은 A 14개월, B와 C는 2개월로 나타났다.

**결 론:** 간세포암에 의한 뼈전이는 고선량군에서 영상학적 반응 정도가 더 높았다. 잔존 간 기능이 좋은 환자에게 고선량의 방사선치료 시 높은 치료 반응을 얻음으로써 삶의 질의 향상에 도움을 줄 수 있음을 알 수 있었다.

**핵심용어:** 간세포암, 뼈전이, 방사선치료

## 서 론

간세포암에 의한 뼈전이는 간세포암 자체의 나쁜 예후 때문에 통증이나 신경학적 증상 등을 호소하는 경우가 적어 비교적 드문 것으로 인식되어 왔다.[1~3] 또한 뼈 전이가 진단되어도 환자의 기대 여명이 길지 않고 간암이 방사선에 저항성이 높다는 인식 때문에 방사선치료를 의뢰하는 환자가 많지 않았다. 간세포암에서 뼈전이의 발생 빈도는 3~40% 정도로 간세포암 치료 및 진단 방법의 발전으로 생존기간이 길어지고 뼈전이의 진단을 위한 여러 영상진단 방법의 적극적인 이용으로 뼈전이의 확인이 많아지고 있다.[1,3~5]

뼈전이의 대표적인 치료 방법인 방사선치료는 환자의 통증 및 신경학적 증상 등을 효과적으로 감소시킨다.[6~8] 통상적으로 30 Gy/10회 분할 방법이 가장 흔히 이용되는 분할조사방법이지만 최근의 무작위배정 임상연구 및 메타분석 결과에 의하면 8 Gy/1회의 단일분할조사 시 재치료율이 약간 높아지는 것을 제외하면 60~80%의 환자에서 통증이 줄어들어 유사한 통증 감소를 보인다고 하였다.[8] 이와 같이 8 Gy/1회 단일분할조사법이 통상적인 뼈전이의 치료에 효과적임에도 불구하고 간세포암에 의한 뼈전이의 경우 고선량의 방사선치료 시 통증 감소에 도움이 되었다고 보고하였다.[4,9~12]

이에 저자들은 간세포암에 의한 뼈전이 환자를 대상으

이 논문은 2011년 2월 24일 접수하여 2011년 3월 25일 채택되었음.
책임저자: 박희철, 삼성서울병원 방사선종양학과
Tel: 02)3410-2612, Fax: 02)3410-2619
E-mail: rophc@skku.edu
이 논문은 2010년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(N. 2010-0011107).

로 방사선 조사선량에 따른 통증 감소 정도 및 전이성 병소의 영상학적 치료 반응을 후향적으로 비교 분석하여 고선량 방사선조사가 효과적인지 알아보았다. 또한 고선량 방사선치료가 도움이 될 수 있는 환자를 선정하기 위하여 생존율에 영향을 미치는 인자를 분석하였다.

## 대상 및 방법

2007년 1월부터 2010년 6월까지 병리 혹은 임상적으로 간세포암에 의한 뼈전이로 진단받고 증상 완화 목적의 방사선치료를 받은 103명에서 뼈전이 병소 223개 부위를 대상으로 후향적 분석을 하였다.

방사선치료는 선형가속기 혹은 토모테라피로 4-15 MV X-선을 이용하여 조사하였다. 일일 분할조사선량은 중앙값 3 Gy (범위, 2~8 Gy)였고 총 조사선량은 8~54 Gy 범위(중앙값, 30 Gy)였다. 다양한 분할조사선량으로 인해 $\alpha/\beta$ 비를 10 Gy로 생물학적 유효선량(biologically effective dose)을 계산하였고 중앙값은 39 $Gy_{10}$ (범위, 11.7~75 $Gy_{10}$)였다. 생물학적 유효선량이 39 $Gy_{10}$ 이하인 경우 저선량군, 39 $Gy_{10}$를 초과하는 경우 고선량군으로 구분하였다. 방사선 조사선량에 따른 각 환자 군의 임상적 특징은 Table 1과 같다.

방사선 조사선량에 따른 통증 감소 정도는 치료 전과 치료 종료 후 1개월에 숫자통증등급(numeric rating scale)을 이용하여 비교하였고 통증이 감소한 경우, 통증 정도에 변화가 없는 경우, 통증이 증가한 경우로 구분하였다.[13] 영상학적 검사를 통한 뼈전이 병소의 객관적 반응은 치료 전과 치료 후 1~3개월에 시행된 영상학적 검사를 통해 전이 병소를 비교하였고 modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 기준을 이용하여 완전반응, 부분반응, 불변, 진행의 네 가지로 나누어 평가하였다.[14]

대상 환자의 생존율과 환자 요인, 뼈전이 병소 요인, 방사선 조사선량, 방사선치료에 대한 반응, 방사선치료 후 간세포암에 대한 추가 치료 여부의 연관성을 각각 분석하였다. 또한, 환자 요인으로는 연령, 성별, 전신수행도(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG), 간내 종양의 상태, 잔존 간 기능을 분석하였다. 간내 종양의 상태는 간내 종양의 최대 크기, 혈관 침범 여부, T병기를 분석하였고 잔존 간 기능은 Child-Pugh 점수를 이용하였다. 뼈전이 병소 요인으로는 최초 진단 시부터 뼈전이 진단까지의 기간, 뼈전이의 다발성 여부, 연부종양을 동반한 골 파괴 여부, 병적 골절 동반 여부, 뼈전이 부위 등을 분석하였다. 방사선치료에 대한 반응은 알파태아단백치의 변화, 통증 감소 정도, 영상학적 반응 여부를 분석하였다. 방사선치료 후 추가 치료는 원발성 간암에 대한 치료와 표적치료제, 항암화학요법 등 전신적 치료를 모두 포함하여 분석하였다.

대상 환자의 생존율에 영향을 미치는 인자로써 단변량 분석에는 환자 요인, 뼈전이 병소 요인, 방사선 조사선량, 방사선치료에 대한 치료 반응의 연관성, 방사선치료 후 추

**Table 1. Patient Characteristics According to Radiation Dose Group**

| Patient characteristics | No. of patients (%) | | | p-value |
|---|---|---|---|---|
| | High RT* dose | Low RT dose | Total | |
| Age (mean, yr) | 59.5 | 59.7 | 59.7 | NS† |
| Gender | | | | NS |
| Male | 28 (84.8) | 58 (82.9) | 86 (83.5) | |
| Female | 5 (15.2) | 12 (17.1) | 17 (16.5) | |
| Performance (ECOG‡) | | | | <0.05 |
| 0~1 | 27 (81.8) | 43 (61.4) | 33 (32.1) | |
| >2 | 6 (18.2) | 27 (38.6) | 70 (67.9) | |
| T-stage | | | | NS |
| T0-2 | 24 (72.7) | 44 (62.8) | 68 (60.0) | |
| T3-4 | 9 (27.3) | 26 (37.2) | 35 (40.0) | |
| Child-Pugh classification | | | | NS |
| A | 27 (87.1) | 59 (88.1) | 86 (87.8) | |
| B~C | 4 (12.9) | 8 (11.9) | 12 (12.2) | |
| Multiplicity of bone metastasis | | | | NS |
| Solitary | 22 (66.7) | 46 (65.7) | 68 (66.0) | |
| Multiple | 11 (33.3) | 24 (34.3) | 35 (34.0) | |
| Time to bone metastasis | | | | NS |
| 0~1 mo | 10 (30.3) | 22 (31.4) | 32 (31.1) | |
| 2~12 mo | 10 (30.3) | 11 (15.7) | 21 (20.4) | |
| More than 12 mo | 13 (39.4) | 37 (35.9) | 50 (48.5) | |
| Mass forming bone metastasis | | | | NS |
| Yes | 28 (84.8) | 57 (81.4) | 85 (82.5) | |
| No | 5 (15.2) | 13 (18.6) | 18 (17.5) | |
| Pathologic fracture | | | | NS |
| Yes | 5 (15.2) | 13 (18.6) | 18 (17.5) | |
| No | 28 (84.8) | 57 (81.4) | 85 (82.5) | |
| Metastatic sites | | | | NS |
| Skull | 3 (5.4) | 1 (0.6) | 4 (1.7) | |
| Spine | 25 (45.4) | 77 (45.4) | 102 (45.7) | |
| Pelvis | 16 (29.1) | 45 (26.8) | 61 (27.4) | |
| Thorax | 9 (16.4) | 30 (17.9) | 39 (17.5) | |
| Long bone | 2 (3.6) | 15 (8.9) | 17 (7.6) | |
| AFP§ response | | | | <0.05 |
| Yes | 14 (58.3) | 13 (36.1) | 27 (45.0) | |
| No | 10 (41.7) | 23 (63.9) | 33 (55.0) | |
| Further liver treatment | | | | NS |
| Yes | 7 (21.2) | 17 (24.3) | 24 (23.3) | |
| No | 26 (78.8) | 53 (75.7) | 79 (76.7) | |
| Further systemic treatment | | | | NS |
| Yes | 6 (18.2) | 9 (12.9) | 15 (14.6) | |
| No | 27 (81.8) | 61 (87.1) | 88 (85.4) | |

Values are presented as number (%).
*radiotherapy, †not significant, ‡Eastern Cooperative Oncology Group, §alpha-fetoprotein.

가치료 여부 등을 모두 포함하였다. 다변량 분석에는 환자 요인과 뼈전이 병소 요인 중 연령, 성별 및 단변량 분석에서 유의한 결과를 보인 인자들을 포함하여 분석함으로써 고선량 방사선치료가 의미가 있을 가능성이 있는 비교적 장기 생존이 가능한 대상 환자를 선별할 수 있는 예후 인자를 선정하고자 하였다.

방사선치료로 인한 치료 독성은 Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) ver. 3.0 척도로 평가하였다.[15]

생존기간은 뼈전이에 대한 방사선치료 시작일부터 마지막 외래 추적일이나 사망일까지로 정의하였다. 생존율 분석은 Kaplan-Meier 방법을 이용하였고 관련 예후인자의 비교 분석은 로그순위 검정법과 Cox 회귀모형을 이용하였다. 방사선 조사선량에 따른 통증 감소 정도와 영상학적 검사를 통한 객관적인 반응 정도의 관련은 Fisher의 정확한 검정을 이용하여 분석하였다. 모든 통계적 차이의 유의수준은 p-value 0.05 이하로 하였다. 통계 프로그램은 SPSS ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 이용하였다.

## 결 과

### 1. 뼈전이의 양상

간세포암 진단 시부터 뼈전이 진단까지의 기간은 0~117개월(중앙값, 11개월)이었다. 단일 병소에만 뼈전이가 있었던 환자가 35명(33.9%)이었고 68명(66.1%)은 동시 혹은 순차적으로 다발성 병소에서 뼈전이가 나타났다. 간세포암에 의한 뼈전이의 특징적 형태로 알려지고 있는 연부종양을 동반한 골 파괴는 153 병소(73.9%)에 있었고 이 중 18 병소(17.5%)에서 병적 골절이 동반되어 있었다. 뼈전이 병소를 부위별로 나누어 보면 척추가 104 부위(46.6%)로 제일 많았고 이어서 골반이 54 부위(24.2%), 흉곽이 40 부위(17.9%), 장골이 17 부위(7.6%), 두개골 6 부위(2.7%) 순서로 나타났다(Table 1).

### 2. 방사선 조사선량에 따른 통증 감소 정도

전체 뼈전이 223개 병소 중 통증에 대한 평가가 가능했던 부위는 154개 병소(69.1%)였다. 이 중 104개 병소(67.5%)에서 방사선치료 후 통증이 감소되었다. 47개 병소(30.5%)에서 통증의 변화가 없었으며 세 군데 병소(1.9%)에서만 통증이 증가하였다. 평가가 가능했던 병소 부위 중 생물학적 유효선량 39 $Gy_{10}$를 기준으로 저선량군이 114 병소(74%), 고선량군이 40 병소(26%)를 차지했다. 저선량군과 고선량군 사이에 통증 감소 정도는 유의한 차이가 없었다(p=0.24) (Table 2). 저선량군에서는 74 병소(64.9%) 부위에서 통증이 감소했고, 고선량군에서는 30 병소(75%) 부위에서 통증이 감소했다. 또한, 통증이 악화된 세 군데 병소는 모두 저선량군에 해당되었다.

### 3. 방사선 조사선량에 따른 영상학적 치료 반응 정도

Modified RECIST 범주로 나누었을 때 완전반응, 부분반응과 불변을 반응군으로 병소가 방사선치료 후 진행된 경우를 비반응군으로 구분하였다. 전체 뼈전이 223 병소 중 영상학적으로 객관적인 반응 평가가 가능했던 부위는 150 병소(67.3%)였다. 이 중 111 병소(74%)에서 방사선치료 후 영상학적 반응이 있었다. 영상학적 평가가 가능했던 병소 부위 중 저선량군이 101 병소(67.3%), 고선량군이 49 병소(32.7%)를 차지했다. 저선량군과 고선량군 사이에 영상학적 치료 반응 정도는 유의하게 차이를 보였다(p=0.02) (Table 3). 저선량군에서는 67 병소(66.3%) 부위에서, 고선량군에서는 44 병소(89.8%) 부위에서 영상학적 반응이 있었다.

### 4. 생존 분석

대상 환자의 중앙추적관찰기간은 6개월이었다(범위, 0~46개월). 뼈전이 진단 시부터 사망까지 생존기간은 0~46개

**Table 2. Pain Response According to Radiotherapy Dose Group**

| Pain response | No. of patients (%) | | p-value |
|---|---|---|---|
| | High RT* dose | Low RT dose | |
| Decreased | 30 (75.0) | 74 (64.9) | NS† |
| No change | 10 (25.0) | 37 (32.5) | |
| Increased | 0 (0.0) | 3 (2.6) | |
| Total | 40 (100) | 114 (100) | |

Values are presented as number (%).
*radiotherapy, †not significant.

**Table 3. Radiologic Objective Response According to Radiotherapy Dose Group**

| Objective response | No. of patients (%) | | p-value |
|---|---|---|---|
| | High RT* dose | Low RT dose | |
| Complete response | 5 (10.2) | 12 (11.9) | 0.02 |
| Partial response | 13 (26.5) | 24 (23.8) | |
| Stable disease | 26 (53.1) | 31 (30.7) | |
| Progression | 5 (10.2) | 34 (33.6) | |
| Total | 49 (100) | 101 (100) | |

*radiotherapy.

월(중앙값, 11개월)범위였고 1년 생존율은 41.6%였다(Fig. 1).

대상 환자의 생존율에 영향을 미치는 인자로써 단변량 분석에서는 전신수행도, Child-Pugh 분류가 통계적으로 유의하였다(Table 4). 다변량 분석에서는 Child-Pugh 분류가 유의한 인자로 분석되었다(Table 4). 잔존 간 기능에 따른 중앙생존기간은 Child-Pugh 분류에 따라 A군은 14개월, B와 C군은 각각 2개월이었다(Fig. 2).

## 5. 치료 독성

저선량군과 고선량군 사이에 급성 및 만성 치료 독성은 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 5). 3도 이상의 식욕부진, 오심, 구토와 설사는 거의 없었다. 방사선치료로 인한 골수 억제에 의하여 고선량군과 저선량군에서 각각 3도 이상의 빈혈이 21.2%와 11.4%, 3도 이상의 백혈구감소증이 9%와 17.2%, 3도 이상의 혈소판감소증이 15.2%와 11.5% 발생했다. 고선량군에서 토모테라피를 이용하여 여

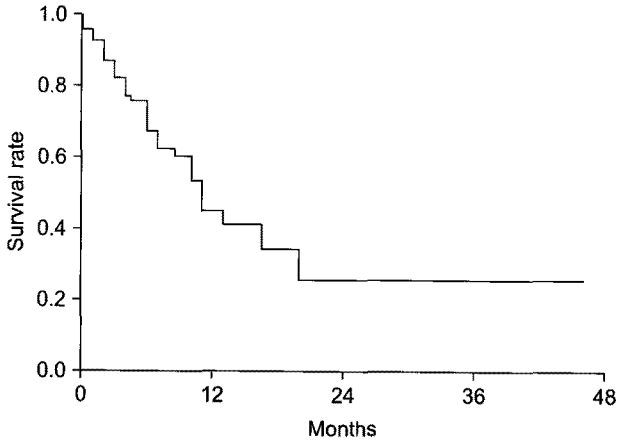


**Fig. 1.** Overall survival curve. Median survival was 11 months.

**Table 4. Analyses of Prognostic Factors Predicting Patients' Survival**

| Patient characteristics | Univariate | Multivariate |
|---|---|---|
| | p-value | |
| Age (mean, yr) | NS* | NS |
| Gender | NS | NS |
| Performance (ECOG†) | 0.004 | NS |
| T-stage | NS | – |
| Child-Pugh classification | 0.000 | 0.000 |
| Multiplicity of bone metastasis | NS | – |
| Time to bone metastasis | NS | – |
| Mass forming bone metastasis | NS | – |
| Pathologic fracture | NS | – |
| Metastatic sites | NS | – |
| AFP‡ response | NS | – |
| Further liver treatment | NS | – |
| Further systemic treatment | NS | – |

*not significant, †Eastern Cooperative Oncology Group, ‡alpha-fetoprotein.

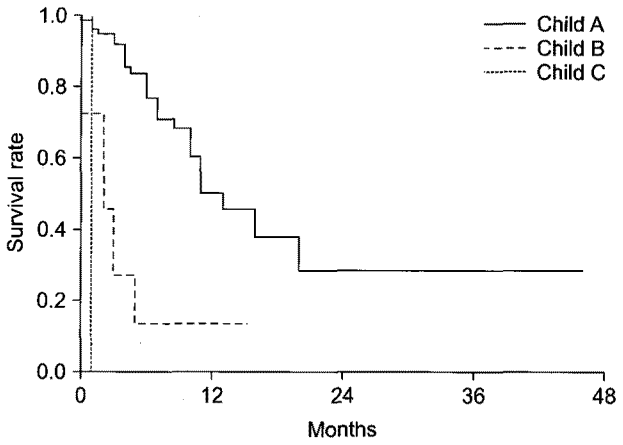


**Fig. 2.** Overall survival curve according to Child-Pugh classification.

**Table 5. Toxicity after Palliative Radiotherapy According to Radiotherapy Dose Group**

| Toxicity | Grade | High dose group | Low dose group | p-value |
|---|---|---|---|---|
| | | No. of patients (%) | | |
| Anorexia | 0 | 32 (97.0) | 68 (97.2) | 0.805 |
| | 1 | 1 (3.0) | 1 (1.4) | |
| | 2 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | |
| | 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| Nausea | 0 | 30 (91.0) | 58 (82.9) | 0.241 |
| | 1 | 3 (9.0) | 12 (17.1) | |
| | 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| | 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| Vomiting | 0 | 30 (91.0) | 64 (91.4) | 0.931 |
| | 1 | 3 (9.0) | 6 (8.6) | |
| | 2 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| | 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| Diarrhea | 0 | 32 (97.0) | 68 (97.1) | 0.667 |
| | 1 | 1 (3.0) | 0 (0.0) | |
| | 2 | 0 (0.0) | 2 (2.9) | |
| | 3 | 0 (0.0) | 0 (0.0) | |
| Anemia | 0 | 20 (60.6) | 51 (72.9) | 0.226 |
| | 1 | 6 (18.2) | 11 (15.7) | |
| | 2 | 7 (21.2) | 7 (10.0) | |
| | 3 | 0 (0.0) | 1 (1.4) | |
| Leukopenia | 0 | 26 (78.8) | 49 (70.0) | 0.297 |
| | 1 | 4 (12.2) | 9 (13.9) | |
| | 2 | 1 (3.0) | 6 (8.6) | |
| | 3 | 2 (6.0) | 6 (8.6) | |
| Thrombocytopenia | 0 | 18 (54.5) | 49 (70.0) | 0.152 |
| | 1 | 10 (30.3) | 13 (18.6) | |
| | 2 | 2 (6.1) | 6 (8.6) | |
| | 3 | 3 (9.1) | 2 (2.9) | |

러 부위의 다발적 병소를 치료한 경우 2명의 환자에서 3도의 백혈구감소증이 장기간 발생하여 입원 치료가 필요했다.

## 고안 및 결론

간세포암의 간외전이는 주로 폐, 뼈, 림프절 등에 나타나며 뼈전이는 전체 간외전이 중 약 38% 빈도로 발생한다.[2,3,16] 뼈전이는 전체 간세포암 환자의 약 3~40%에서 생기며 이 중 5%는 뼈전이에 의한 증상으로 간세포암이 진단된다.[1,3~5,17] 간세포암의 뼈전이는 사망 원인이 되는 경우는 드물지만 격심한 통증으로 환자의 삶의 질을 현저히 떨어뜨린다.[3,4,12] 통증의 감소, 신경학적 증상의 호전, 구조적 안정성 확보 등을 위해 뼈전이의 치료가 필요하게 된다.[12] 여러 연구에서 간외전이로 진단된 환자들도 적절한 치료를 받는 경우 생존기간이 9.7개월에 이르고 원발성 종양이 치료 가능한 경우 생존기간의 연장이 기대되므로 뼈전이에 대한 적극적인 치료는 환자의 삶의 질 측면에서 매우 중요하다.[11,12,17,18]

간세포암 뼈전이의 치료로써 방사선치료, 수술, 항암화학요법, 경동맥화학색전술, 고주파열치료 등 다양한 치료방법의 효과가 보고되었다.[4,12,19~23] 병적 골절이나 척수신경 압박 등을 동반한 경우 수술이 유용하며 골 구조의 안정성 및 신경학적 증상의 호전을 목표로 빠른 효과를 볼 수 있다. 뼈전이가 단일 병소인 경우 수술 후 생존기간이 더 길다고 보고되었다.[21,24] 경동맥화학색전술은 혈관형성이 많은 단일 병소에 효과가 높으며 방사선치료와 비슷한 정도의 통증 감소 효과가 보고되기도 하였다.[25] 그러나 수술 및 경동맥화학색전술은 침습적인 방법으로 원발성 간세포암의 병기가 낮고 뼈전이 병소의 수가 적은 경우에만 제한적으로 적용되는 경향이 있다.

방사선치료는 뼈전이 병소의 치료로써 가장 널리 적용되는 방법이다.[6~8] 흔히 10회에 30 Gy를 조사하는 경우가 많지만 여러 무작위배정 임상연구 및 메타분석 결과는 8 Gy/1회의 단일조사를 하여도 재치료율이 약간 높아지긴 하지만 60~80% 정도로 분할조사방법과 비슷한 통증감소율을 보였다.[8] 또한 분할조사선량을 달리하였던 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG)의 전향적 연구에서도 각각의 분할조사법 사이에 통증 감소 정도의 차이가 없어 선량반응관계가 없는 것으로 나타났다.[6] 따라서 일반적인 뼈전이의 방사선치료 시 분할조사법은 환자의 기대 여명이나 전신수행도를 고려하여 단기간의 소분할조사법이 많이 추천되고 있는 실정이다.

간세포암에서 유래한 뼈전이는 방사선치료 후 약 70~99.5%의 통증 감소를 보인다(Table 6).[4,5,9~12] 본 연구에서는 67.5%의 통증 감소를 보여 다른 연구에 비하여 상대적으로 낮은 수치를 보였는데 이는 문헌에 따라 통증 반응을 평가하는 척도, 평가 시기 등의 차이가 있기 때문으로 생각된다. 간세포암에서 유래한 뼈전이의 방사선치료 시 다른 암종에서 유래한 경우에 비해 고선량을 조사하고자 하는 경향이 있다. 여러 연구자에 의하여 간세포암에서 발생

**Table 6. Summary of the Studies Applying Radiotherapy for Bone Metastases from Hepatocellular Carcinoma**

| Investigator | No. of pts | No. of RT* sites | Radiation dose | Pain response (%) | p-value | Survival (mo) | Remark |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Seong et al.[4] | 51 | 77 | 12.5~50 Gy (median 30 Gy) | 73 | | 5 | |
| | | | BED† ≤43 $Gy_{10}$ | 70 | 0.01 | | |
| | | | BED>43 $Gy_{10}$ | 96 | | | |
| Kaizu et al.[11] | 57 | 99 | 20~65 Gy (median 43 Gy) | 83.8 | | 6 | |
| | | | ≥39 Gy/3 Gy per fraction | 89.8 | <0.05 | | |
| | | | <39 Gy/3 Gy per fraction | 76.0 | | | |
| He et al.[12] | 205 | 320 | 32~66 Gy (median 50 Gy) | 99.5 (complete response) | | 7.4 | |
| | | | <38 Gy | 20.7 | 0.07 | 3.4 | |
| | | | 38~49 Gy | 28.3 | | 7.5 | |
| | | | ≥50 Gy | 46.7 | | 12.6 | |
| Nakamura et al.[5] | 24 | 24 | 30~39 Gy (median 34.3 Gy) | (ambulatory rate) 85% in 3 mo | | 6<br>38% | Spinal cord compression |
| Roca et al.[9] | 26 | 42 | | 79 | | | |
| Arcangeli et al.[10] | 205 | 255 | 8~28 Gy/1~4 fraction | 43 | 0.00 | | |
| | | | 30~36 Gy/10~12 fraction | 68 | | | |
| | | | 40~46 Gy/20~23 fraction | 80 | | | |

*radiotherapy, †biologically effective dose.

한 뼈전이의 방사선치료 시 통증 감소에 대한 선량반응관계가 있음이 보고되었다.[4,11,12] 고선량의 방사선을 조사한 환자군에서 통증 감소 비율이 높았고 일부 연구에서는 생존 기간이 길었다(Table 6). 그러나 후향적 연구의 특성상 고선량을 조사한 환자가 원발성 간세포암의 상태, 전신수행도, 뼈전이 병소의 수 등 측면에서 좋은 예후인자를 가졌으므로 고선량을 조사하는 것이 높은 생존율을 보이는지는 논란의 여지가 있다.

간세포암에 의한 뼈전이의 방사선치료 시 고선량을 조사하고자 하는 다른 배경은 연부종양을 잘 형성한다는 특성 때문일 수 있다. 과거 연구 보고에 의하면 약 13~54.8%의 뼈전이 병소가 연부 종양을 형성하였다.[4,12,26] 본 연구에서는 73.9%의 뼈전이 병소에서 연부 종양이 관찰되었다. 이렇게 연부 종양을 형성하는 비율이 높았던 것은 대부분의 뼈전이 병소에 대하여 방사선치료 전 전산화단층촬영, 자기공명영상촬영과 양전자방출단층촬영 영상으로 평가가 이루어졌기 때문으로 판단되었다. 통상적인 뼈전이 진단 방법인 단순 X-선 촬영이나 전신 뼈 스캔으로 방사선치료 범위를 결정할 경우 방사선 조사 영역에 연부종양을 모두 포함하는데 실패할 가능성이 높아질 수 있다.[26] 이런 이유로 간세포암에 의한 뼈전이의 치료 시 통상적인 경우와 비교하여 방사선 저항성이 높다는 인식이 생겼을 수 있다. 간세포암에 의한 뼈전이는 다른 암종에서 생긴 경우에 비하여 연부종양을 동반한 골 파괴를 특징으로 하므로 방사선치료의 범위를 결정할 때 전이성 병소가 모두 포함되도록 세심한 주의를 기울여야 한다.[26] 실제 일부 연구자는 전산화단층촬영 영상을 이용한 방사선치료계획 및 고정밀 방사선치료 방법을 이용하여 다발성 전이 병소에 좀 더 높은 방사선량을 투여하고자 하는 연구 보고를 하기도 하였다.[27] 따라서 적정 분할조사선량을 결정하는 연구 이외에도 전산화단층촬영 영상을 이용한 방사선치료계획, 삼차원입체조형치료 등의 고정밀 방사선치료기법을 적용하는 것이 더 나은 결과를 나타내는지 추가 연구가 이루어질 필요가 있다고 판단되었다.

일부 연구 보고에서 방사선치료 후 영상학적으로 평가된 뼈전이 병소의 객관적인 반응은 76.5~88% 정도로 나타났다.[4,9,11] 그러나 이 연구 보고들은 극히 일부분의 뼈전이 병소를 대상으로 영상학적 평가가 이루어져 실제 영상학적 반응을 대표하는지에 대한 의문이 있다. 본 연구에서는 67.3%의 병소 부위에 대하여 영상학적 평가가 이루어졌고 74%의 병소에서 반응이 있었다. 방사선 조사선량에 따라 고선량군은 89.8%, 저선량군은 66.3%의 객관적인 반응을 보여 통계적으로 유의한 차이를 보였다. 통증 감소는 고선량군에서 75%, 저선량군에서 64.9%로 조사선량에 따라 유의한 차이를 보이지 않았지만 보다 많은 환자를 대상으로 할 경우 통계적 차이를 보일 것으로 판단되었다. 영상학적 반응 정도와 비교하여 통증 감소가 떨어지는 것은 일부 환자에서 종양 크기가 감소했어도 통증 정도가 달라지지 않았을 가능성을 시사하였다. 통증 감소는 종양의 크기 감소뿐만 아니라 병소 주위의 염증 반응, 사이토카인의 농도, 이질통으로 나타나는 신경병증성 통증 등 여러 요인이 복합적으로 작용하기 때문으로 판단되었다.

간세포암의 뼈전이 진단 후 중앙생존 기간은 5~7.4개월, 1년 생존율은 약 20% 정도로 보고되고 있다.[4,11,12] 뼈전이를 동반한 간세포암 환자의 생존율은 전신수행도, 잔존 간 기능, 원발성 종양의 상태, 뼈 이외 장기의 전이 동반 여부, 전이 병소의 수 등에 의하여 결정된다.[3,4,11,12] 원발성 종양이 $T_{3-4}$ 병기인 경우 6%만이 간외전이가 사망의 직접적 원인이 되었고 $T_{0-2}$ 병기인 경우엔 47%의 환자가 간외전이로 사망한다.[3] 본 연구에서는 중앙생존기간이 11개월이었고, 1년 생존율은 41.6%였다. 전신수행도, 잔존 간 기능이 유의한 예후 인자로 나타나 다른 연구와 유사한 결과였다. 본 연구에서 환자들의 생존 기간이 과거 연구와 비교하여 높았던 것은 항바이러스제와 표적치료제의 적용 등 간세포암 치료 및 환자 관리 방법의 발전으로 간외전이 환자의 생존율이 전반적으로 높아졌고 전산화단층촬영, 자기공명영상촬영, 양전자방출단층촬영 등 여러 진단 방법의 이용으로 전이 병소의 조기 진단이 이루어졌기 때문이라고 판단되었다.

간세포암에 의한 뼈전이는 최근 간세포암 환자의 생존율 증가 및 적극적 진단으로 증가하고 있으며 환자의 삶의 질 향상을 위해 뼈전이 병소에 대한 적극적 치료의 중요성이 커지고 있다. 원발성 간암의 상태, 잔존 간 기능, 전신수행상태 등 환자의 기대 여명에 영향을 주는 인자와 뼈전이 병소의 연부종양 생성 여부, 전이 병소의 수 등 뼈전이 병소 자체의 특성을 포함한 개인별 상황을 고려해 치료 방법을 적절히 선택해야 한다.

결론적으로, 간세포암에 의한 뼈전이의 방사선치료 시 조사선량에 따라 영상학적 반응 정도는 통계적으로 유의한 차이를 보여 고선량을 조사한 경우 더 치료 반응이 높았다. 통증 감소 정도는 유의한 차이를 보이지 않았지만 고선량군이 통증 감소 정도가 10% 높았다. 환자의 생존 기간에 영향을 주는 예후 인자는 잔존 간 기능으로 나타났다. 간세포암에서 생긴 뼈전이에 대한 방사선치료 시에는 여러 예후 인자 및 뼈전이 병소의 상태를 고려하여 적절한 방사선 분할조사법과 치료계획 방법 및 조사 기법을 선택

할 필요가 있다고 판단된다.

## 참 고 문 헌


1. **Fukutomi M, Yokota M, Chuman H, et al.** Increased incidence of bone metastases in hepatocellular carcinoma. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1083-1088
2. **Natsuizaka M, Omura T, Akaike T, et al.** Clinical features of hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastases. J Gastroenterol Hepatol 2005;20:1781-1787
3. **Uka K, Aikata H, Takaki S, et al.** Clinical features and prognosis of patients with extrahepatic metastases from hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2007;13:414-420
4. **Seong J, Koom WS, Park HC.** Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. Liver Int 2005; 25:261-265
5. **Nakamura N, Igaki H, Yamashita H, et al.** A retrospective study of radiotherapy for spinal bone metastases from hepatocellular carcinoma (HCC). Jpn J Clin Oncol 2007;37: 38-43
6. **Tong D, Gillick L, Hendrickson FR.** The palliation of symptomatic osseous metastases: final results of the Study by the Radiation Therapy Oncology Group. Cancer 1982;50:893-899
7. **Choi YM, Lee HS, Hur WJ.** The Palliative Radiotherapy in Bone Matastases. J Korean Soc Ther Radiol 1994;12:201-208
8. **Lutz S, Berk L, Chang E, et al.** Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011;79:965-976
9. **Roca EL, Okazaki N, Okada S, et al.** Radiotherapy for bone metastases of hepatocellular carcinoma. Jpn J Clin Oncol 1992;22:113-116
10. **Arcangeli G, Giovinazzo G, Saracino B, et al.** Radiation therapy in the management of symptomatic bone metastases: the effect of total dose and histology on pain relief and response duration. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1998;42: 1119-1126
11. **Kaizu T, Karasawa K, Tanaka Y, et al.** Radiotherapy for osseous metastases from hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 57 patients. Am J Gastroenterol 1998;93: 2167-2171
12. **He J, Zeng ZC, Tang ZY, et al.** Clinical features and prognostic factors in patients with bone metastases from hepatocellular carcinoma receiving external beam radiotherapy. Cancer 2009;115:2710-2720
13. **Paice JA, Cohen FL.** Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. Cancer Nurs 1997;20:88-93
14. **Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al.** New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009;45:228-247
15. **Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al.** CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment. Semin Radiat Oncol 2003;13:176-181
16. **Ishii H, Furuse J, Kinoshita T, et al.** Extrahepatic spread from hepatocellular carcinoma: who are candidates for aggressive anti-cancer treatment? Jpn J Clin Oncol 2004;34: 733-739
17. **Liaw CC, Ng KT, Chen TJ, Liaw YF.** Hepatocellular carcinoma presenting as bone metastasis. Cancer 1989;64: 1753-1757
18. **Kim SU, Kim do Y, Park JY, et al.** Hepatocellular carcinoma presenting with bone metastasis: clinical characteristics and prognostic factors. J Cancer Res Clin Oncol 2008; 134:1377-1384
19. **Uemura A, Fujimoto H, Yasuda S, et al.** Transcatheter arterial embolization for bone metastases from hepatocellular carcinoma. Eur Radiol 2001;11:1457-1462
20. **Kodama H, Aikata H, Uka K, et al.** Efficacy of percutaneous cementoplasty for bone metastasis from hepatocellular carcinoma. Oncology 2007;72:285-292
21. **Cho HS, Oh JH, Han I, Kim HS.** Survival of patients with skeletal metastases from hepatocellular carcinoma after surgical management. J Bone Joint Surg Br 2009;91:1505-1512
22. **Kashima M, Yamakado K, Takaki H, et al.** Radiofrequency ablation for the treatment of bone metastases from hepatocellular carcinoma. AJR Am J Roentgenol 2010;194: 536-541
23. **Katamura Y, Aikata H, Hashimoto Y, et al.** Zoledronic acid delays disease progression of bone metastases from hepatocellular carcinoma. Hepatol Res 2010;40:1195-1203
24. **Chan KM, Yu MC, Wu TJ, et al.** Efficacy of surgical resection in management of isolated extrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2009;15: 5481-5488
25. **Murakami R, Baba Y, Furusawa M, et al.** Short communication: the value of embolization therapy in painful osseous metastases from hepatocellular carcinomas; comparative study with radiation therapy. Br J Radiol 1996;69: 1042-1044
26. **Kim S, Chun M, Wang H, et al.** Bone metastasis from primary hepatocellular carcinoma: characteristics of soft tissue formation. Cancer Res Treat 2007;39:104-108
27. **Jang JW, Kay CS, You CR, et al.** Simultaneous multitarget irradiation using helical tomotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with multiple extrahepatic metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:412-418

*Abstract*

# Radiation Therapy for Bone Metastases from Hepatocellular Carcinoma: Effect of Radiation Dose Escalation

Tae Gyu Kim, M.D.*, Hee Chul Park, M.D.*, Do Hoon Lim, M.D.*, Cheol Jin Kim, M.D.*, Hye Bin Lee, M.D.*, Keum Yeon Kwak, M.D.†, Moon Seok Choi, M.D.†, Joon Hyoek Lee, M.D.†, Kwang Cheol Koh, M.D.†, Seung Woon Paik, M.D.†, and Byung Chul Yoo, M.D.†

Departments of *Radiation Oncology and †Internal Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: To evaluate the extent of pain response and objective response to palliative radiotherapy (RT) for bone metastases from hepatocellular carcinoma according to RT dose.

Materials and Methods: From January 2007 to June 2010, palliative RT was conducted for 103 patients (223 sites) with bone metastases from hepatocellular carcinoma. Treatment sites were divided into the high RT dose and low RT dose groups by biologically effective dose (BED) of 39 $Gy_{10}$. Pain responses were evaluated using the numeric rating scale. Pain scores before and after RT were compared and categorized into 'Decreased', 'No change' and 'Increased'. Radiological objective responses were categorized into complete response, partial response, stable disease and progression using modified RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) criteria; the factors predicting patients' survival were analyzed.

Results: The median follow-up period was 6 months (range, 0 to 46 months), and the radiologic responses existed in 67 RT sites (66.3%) and 44 sites (89.8%) in the high and low RT dose group, respectively. A dose-response relationship was found in relation to RT dose (p=0.02). Pain responses were 75% and 65% in the high and low RT dose groups, respectively. However, no statistical difference in pain response was found between the two groups (p=0.24). There were no differences in the toxicity profiles between the high and low RT dose groups. Median survival from the time of bone metastases diagnosis was 11 months (range, 0 to 46 months). The Child-Pugh classification at the time of palliative RT was the only significant predictive factor for patient survival after RT. Median survival time was 14 months under Child-Pugh A and 2 months under Child-Pugh B and C.

Conclusion: The rate of radiologic objective response was higher in the high RT dose group. Palliative RT with a high dose would provide an improvement in patient quality of life through enhanced tumor response, especially in patients with proper liver function.

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Bone metastases, Radiotherapy