대한방사선종양학회지 2001;19(3):211 215

유방암환자에서 수술 후 방사선치료가 골전이 분포에 미치는 영향

서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실*, 서울대학교 의학연구원 방사선의학연구소†

김보경* ·하성환*†

목 적 : 유방암환자에 있어 수술 후 방사선치료 시행 여부가 향후 골전이 분포에 미치는 영향을 확인하기 위하여 후향적연구를 시행하였다.

대상 및 방법 : 1988년 7월부터 1998년 7월 사이에 서울대학교병원 치료방사선과에서 유방암의 골전이로 방사선치료를 시행 받은 환자 중 Ⅳ 병기를 제외한 109명을 대상으로 연구를 시행하였다. 대상 환자 중 69명(A군)은 과거 유방절제술 후 방사선치료를 받지 않았었고, 40명(B군)은 수술 후 방사선치료를 받았었다. 수술 후 방사선치료는 Cobalt 60 원격치료기(30명) 또는 6 MV 선형가속기(10명)를 사용하여 1회 1.8 Gy, 총 50.4 Gy를 조사하였었다. 쇄골상림프절, 액와림프절 및 내유림프절은 광자선을 이용한 전방조사야로, 흉벽은 전자선 또는 광자선을 이용한 접선조사야로 수술 후 방사선치료를 시행하였었다. 모든 환자에서 방사선치료의 범위에는 흉추 1번에서 10번 부위가 포함되었었다. 골전이 부위는 두개골, 경추, 흉추 1번 내지 4번, 흉추 5번 내지 8번, 흉추 9번과 10번, 흉추 11번과 12번, 요추, 골반, 대퇴골, 늑골 및 기타의 11개 부위로 구분하여 연구를 시행하였다.

결 과 : A군의 골전이 분포는 요추부위 38명(55.1%), 골반부위 31명(44.9%), 늑골부위(40.6%), 흉추 11번과 12번 부위 26명(37.7%), 흉추 5번 내지 8번 부위 25명(36.2%), 흉추 9번과 10번 부위가 24명(34.8%)으로 요추부위가 가장 빈도가 높았다. B군에서도 요추부위와 골반부위가 각각 22명(55.0%)으로 가장 높은 빈도를 보였고, 늑골(37.5%), 흉추 11번과 12번 부위가 13명(32.5%)으로 유사한 빈도를 보인 반면, 과거 방사선치료부위에 포함된 흉추 1번 내지 4번, 흉추 5번 내지 8번, 흉추 9번과 10번은 1명(2.5%), 2명(5.0%), 4명(10%)으로 현저히 낮은 빈도를 보였다. 골전이의 빈도는 흉추 1번에서 4번(p=0.002), 흉추 5번에서 8번(p<0.0001), 흉추 9번과 10번(p=0.004)에서 두 군간에 현저한 차이를 보였다.

결 론 : 유방암환자로 수술 후 방사선치료를 시행 받은 환자에서 방사선치료 범위에 포함되는 흉추 1번과 10번 사이의 부위에 골전이가 통계적으로 유의하게 적음을 확인할 수 있었다.

핵심용어 : 유방암, 수술 후 방사선치료, 골전이

서 론

유방암의 치료에 대한 다양한 측면에서의 논란은 임상 종양학 분야에서 가장 이견이 많은 분야 중의 하나라고 할 수 있다.[1] 이는 또한 수술, 항암화학요법, 방사선치료 등 각 분야에서 공통된 사항이라 할 수 있다. 다양한 치료방법의 단독 또는 병용 시 대개 원발병소 및 지역적 질환의 성공적인 치료가 가능하나 상당수의 환자에서 원격전이가 치료 실패의 원인이다. 치료방법과 무관하게 TNM 병기 Ⅱ기 환자 중 약 50%에서 5년 이내에, 약 70% 정도에서 10년 이내에 원격전이를 보이며, 원격전이의 부위로는 뼈, 폐 및 간이 가장 흔하다.[1-3]

방사선치료는 일차적으로 국소 및 지역에 대한 치료방법으로 근치적 또는 수술 후 보조적치료로 사용된다.[4] 이외에 만약 저선량의 방사선으로 혈행성 미세전이를 치료할 수 있다는 사실의 증명이 가능하다면 광범위방사선조사(magna-field irradiation)는 전신적치료로 보조적 치료 기능의 일부를 담당할 수 있는 가능성이 있는 것으로 주장하는 의견이 있다.[5] Hercbergs 등[3]과 Grimards 등[4]은 유방암환자에서 내유림프절의 치료 시 흉추에 방사선이 조사되었던 경우 그 부위 흉추의 골전이 빈도가 현저히 감소됨을 보고하였다. 이러한 보고들을 바탕으로 유방암환자에서 흉추의 저선량 방사선조사와 골전이의 빈도 감소와의 상관관계 분석을 위하여 본 연구를 시행하였다.

본 논문은 서울대학교병원 연구비 (02-1997-1920)의 보조로 이루어졌음.

이 논문은 2001년 8월 11일 접수하여 2001년 9월 6일 채택되었음.

책임 저자 : 하성환, 서울대학교 의과대학 치료방사선과학교실

Tel : 02)760-2524 Fax : 02)742-2073

E-mail : swha@snu.ac.kr

재료 및 방법

1988년 7월부터 1998년 7월 사이에 서울대학교병원 치료방사선과에서 유방암의 골전이로 방사선치료를 받은 환자 중 IV기를 제외한 109명을 대상으로 본 연구를 시행하였다.

모든 환자에서 수술적치료가 시행되었었으며, 수술방법으로는 근치적유방절제술이 12명, 변형유방절제술 89명, 단순유방절제술이 8명으로 변형유방절제술이 가장 많았다. 총 109명의 환자 중 69명(A군)은 과거 수술 후 방사선치료를 시행 받지 않았었고, 40명(B군)은 수술 후 방사선치료를 시행 받았었다. 각 군의 병리학적 병기는 각각 I이 각각 11명, 0명, IIa 8명, 7명, IIb 29명, 16명, IIIa 7명, 9명, IIIb는 3명, 4명이었다.

수술 후 방사선치료는 Cobalt 60 원격치료기(30명) 또는 6 MV 선형가속기(10명)를 이용하여 쇄골상림프절, 액와림프절, 내유림프절은 광자선을 이용해 수직방향의 전방조사야로, 흉벽은 전자선 또는 광자선을 이용한 접선조사야로 1회 1.8 Gy씩, 총 50.4 Gy를 조사하였었다. 방사선치료의 범위에는 흉추 1번에서 10번 부위가 포함되었었고. 경추 6번과 7번은 38명의 환자에서 부분적으로 포함되었었다.

수술 후 항암화학요법은 총 74명의 환자에서 시행되었었고, 이중 1명의 환자에서는 수술 전 및 수술 후 항암화학요법이 시행되었다. 수술 후 항암화학요법은 수술 후 방사선치료를 시행 받지 않았던 69명 중 42명(60.9%)에서, 수술 후 방사선치료를 시행 받았던 40명 중 32명(80.0%)에서 시행되었다. CMF (cyclophosphamide, methotrexate, 5-fluorouracil) 항암화학요법이 47명에서 시행되었으며, CAF (cyclophosphamide, adriamycin, 5-fluorouracil)요법이 9명, CA (cyclophosphamide, adriamycin)요법이 4명에서 시행되었었다. CMFVP, PCMF, CAMF, fultrafur 등의 항암화학요법도 1명 내지 3명의 환자에서 시행되었었다. Tamoxifen을 이용한 수술 후 호르몬치료는 24명의 환자에서 시행되었었다.

대상환자들의 골전이의 진단을 위하여 영상진단으로는 골주사검사(101명), 전이부위의 단순X선촬영(101명), 전산화단층촬영(10명) 및 자기공명영상(22명)을 시행하였다. 유방암으로 초기치료 후 골전이까지의 기간은 3개월에서 232개월로, 수술 후 방사선치료를 시행 받지 않은 경우와 시행 받은 경우 중앙값이 각각 30개월(3 232개월)과 27개월(7 116개월)이었다(Table 1).

골전이 부위는 이전에 시행된 연구들[1, 4]에서와 같이 두개골, 경추, 흉추 1번 내지 4번, 흉추 5번 내지 8번, 흉추 9번과 10번, 흉추 11번과 12번, 요추, 골반, 대퇴골, 늑골 및 기타의 11개 부위로 구분하여 연구를 시행하였다. 두 군간의 골전이 부위의 차이의 통계적 유의성의 검증을 위하여 two sided chi-square test를 시행하였다.

결 과

109명 중 91명의 환자에서 2군데 이상의 골전이 부위가 관찰되었다. 다수의 골전이 부위를 지닌 환자 중 62명은 수술 후 방사선치료를 시행 받지 않았었던 환자들이었고, 29명은 수술 후 방사선치료를 시행 받았었던 환자들이었다. 골전이의 방사선치료 당시 골 이외의 장기로의 전이는 59명의 환자에서 관찰되었으며, 폐(33명), 두개강(22명), 흉벽(15명), 간(15명), 쇄골상림프절(14명), 액와림프절(4명), 맥락막(1명)

Table 1. Patients Characteristics

Characteristics	No parasternal irradiation (n=69)	With parasternal irradiation (n=40)
Age	26 77 yrs. (median 52 yrs.)	37 75 yrs. (median 45 yrs.)
Time of bone metastasis	3 232 mo. (median 30 mo.)	7 116 mo. (median 27 mo.)
Histology		
Infiltrating ductal	63 (91.3%)	35 (87.5%)
Infiltrating lobular	2 (2.9%)	0 (0%)
Medullary	1 (1.4%)	2 (5.0%)
No information	3 (4.3%)	3 (7.5%)
Stage		
I	11 (16.0%)	0 (0%)
IIa	8 (11.6%)	7 (17.5%)
IIb	29 (42.0%)	16 (40.0%)
IIIa	7 (10.1%)	9 (22.5%)
IIIb	3 (4.3%)	4 (10.0%)
No information	11 (16.0%)	4 (10.0%)
Extent of surgery		
RM*	7 (10.1%)	5 (7.2%)
MRM†	57 (82.6%)	32 (80.0%)
SM‡	5 (7.2%)	3 (7.5%)
Postop. chemotherapy	42 (60.1%)	32 (80.0%)
Postop. hormonal therapy	16 (23.2%)	8 (20.0%)
Imaging studies		
Bone scan	64 (92.8%)	37 (75.0%)
Bone x-ray	63 (91.3%)	38 (95.0%)
CT	9 (13.0%)	1 (2.5%)
MRI	16 (23.2%)	6 (15.0%)
Myelography	1 (1.4%)	0 (0%)
BM scan	0 (0%)	1 (2.5%)

*RM : Radical mastectomy
†MRM : Modified radical mastectomy
‡SM : Simple mastectomy

순으로 각 군에서 각각 42명, 17명에서 관찰되었다(Table 2).

수술 후 방사선치료를 시행 받지 않았었던 환자군의 골전이 분포는 요추부위 38명(55.1%), 늑골부위 32명(46.4%), 골반부위 31명(44.9%), 늑골부위 28명(40.6%), 흉추 11번과 12번 부위 26명(37.7%), 흉추 5번에서 8번 부위 25명(36.2%), 흉추 9번과 10번 부위가 24명(34.8%), 흉추 1번에서 4번 부위가 18명(26.1%)으로 요추부위가 가장 빈도가 높았다. 수술 후 방사선치료를 시행 받았었던 환자군에서도 요추부위와 골반부위가 각각 22명(55.0%)으로 가장 높은 빈도를 보였으며, 늑골부위가 15명(37.5%), 흉추 11번과 12번 부위가 13명(32.5%)으로 A군과 유사한 빈도를 보인 반면, 과거 방사선치료 부위에 포함된 흉추 1번에서 4번, 흉추 5번에서 8번, 흉추 9번과 10번은 1명(2.5%), 2명(5.0%), 4명(10%)으로 현저히 낮은 빈도를 보였다. 골전이의 빈도는 흉추 1번에서 4번(p=0.002), 흉추 5번에서 8번(p<0.0001), 흉추 9번과 10번(p=0.004)에서 두 군간에 현저한 차이를 보였으며, 흉골의 경우에서도 약간의 차이(p=0.054)가 관찰되었다. 이외의 부위에서는 두 군간에 골전이 빈도의 차이를 보이지 않았다(Table 3). 늑골의 골전이의 경우 두군간에 차이를 보이지 않았으며(=0.974), 방사선치료를 시행 받은 부위의 동측 늑골, 방사선치료 범위 내에 포함된 늑골 부위와 방사선치료를 시행 받지 않은 경우의 동측 늑골 전이의 경우도 두 군간의 차이를 보이지 않았다 (p=0.446, p=0.460).

Table 2. Sites of Failure

Sites	No parasternal irradiation (n=69)	With parasternal irradiation (n=40)
Bone mets alone	27 (39.1%)	23 (57.5%)
Other sites of failure	42 (60.1%)	17 (42.5%)
Lung	24 (34.8%)	9 (22.5%)
Brain	13 (18.8%)	3 (7.5%)
Chest wall	12 (17.4%)	3 (7.5%)
Liver	7 (10.1%)	3 (7.5%)
SCL	6 (8.7%)	8 (20.0%)
Axilla	3 (4.3%)	2 (5.0%)
Choroid	0 (0%)	1 (2.5%)

Table 3. Distribution of Bone Metastasis among the Two Treatment Groups

Sites of metastasis	No parasternal irradiation (n=69)	With parasternal irradiation (n=40)	p value
Skull	10 (14.5%)	3 (7.5%)	0.221
Cervical spine 1 7	19 (27.5%)	8 (20.0%)	0.380
Thoracic spine 1 4	18 (26.1%)	1 (2.5%)	0.002
Thoracic spine 5 8	25 (36.2%)	2 (5.0%)	<0.001
Thoracic spine 9 10	24 (34.8%)	4 (10.0%)	0.004
Thoracic spine 11 12	26 (37.7%)	13 (32.5%)	0.587
Lumbar spine 1 5	38 (55.1%)	22 (55.0%)	0.994
Pelvis	31 (44.9%)	22 (55.0%)	0.311
Femurs	14 (20.3%)	8 (20.0%)	0.971
Ribs	28 (40.6%)	15 (37.5%)	0.751
Others			
Sternum	15 (8.7%)	3 (7.5%)	0.054
Scapular	4 (5.8%)	0 (0.0%)	—
Clavicle	2 (2.9%)	1 (2.5%)	1.000
Humerus	6 (8.7%)	2 (5.0%)	0.708
Elbow	1 (1.4%)	0 (0.0%)	—
Knee	1 (1.4%)	0 (0.0%)	—
Tibia	1 (1.4%)	1 (2.5%)	0.597
Tarsal	2 (2.9%)	0 (0.0%)	—

고 안

유방암의 경우, 50% 이상의 환자에서 골전이가 발생하며 또한 약 10%의 환자에서는 골전이만이 주된 전이의 양상으로 나타나게 된다.[6 10] 골전이 환자 중에서는 약 50%에서 통증 등의 증상이 발생하게 된다.[7, 11] 또한 II기의 경우 진단 당시 약 50 내지 70%에서 미세전이가 발견되기도 한다.[2, 11] 이러한 조기환자에서의 미세전이는 치료효과가 우수하다고 생각되며, 실제로 이러한 생각을 바탕으로 예방적 보조항암화학요법 및 방사선치료를 시행하게된다.[1]

많은 연구들에 의하여 세포군의 사멸을 위해 요구되는 총 방사선량이 세포의 수와 관계가 있으며, 또한 이들의 산소포화도 및 성장분획, 세포주기와도 밀접한 관계가 있음이 알려져 있다. 미세전이는 소수의 세포를 포함하며 gompertzian 성장곡선을 보이며, 크기가 큰 종양의 경우보다 성장분획이 크다. 이는 미세전이가 방사선에 민감하리라는 것과 소량의 방사선조사로 미세전이의 제거가 가능하리라는 것을 의미한다.[12] 또한 이러한 사실은 Hercbergs 등 및 Grimard 등의 유방암에 대한 연구 및 전립선암에 대한 Kaplan 등의 연구의 결과를 설명할 수 있다.[13] Hercbergs 등의 연구에 의하면 유방암의 골전이 환자로 이전에 수술 후 방사선치료를 시행 받았던 118명의 환자 중 내유림프절 방사선조사를 시행 받았던 62명의 경우 내유림프절 방사선치료를 시행 받지 않았던 56명의 환자에 비해 흉추 5번부터 8번 사이의 골전이의 빈도가 통계적으로 유의하게 적음을 확인할 수 있었다(T5-7; 13% vs 60%, p<0.01). 이때 내유림프절 방사선조사로는 3내지 4주에 10내지 16 Gy가 흉추부위에 조사되었다.[1] Grimard 등의 경우 유방암 골전이 환자들 중 내유림프절 방사선조사를 시행 받은 132명과 내유림프절 방사선조사를 시행 받지

않은 69명의 환자를 비교하였다. 내유림프절 방사선조사의 경우 흉추 3번에서 8번 사이에는 10 내지 20 Gy가 3내지 4주의 기간동안 조사되었었다. 내유림프절 방사선조사를 시행받은 환자 132명의 경우 흉추 3번에서 8번 사이의 골전이가 현저히 적음을 확인할 수 있었다(T3-8; 52% vs 78 %, p< 0.01).[4] 본 연구에서도 수술 후 방사선치료로 내유림프절 방사선치료를 시행 받았던 유방암 환자들에서 흉추 1번부터 10번 사이의 골전이가 현저히 적은 양상을 보였고 이는 방사선조사야와 일치하였다. Irving 등은 전림선암에서 대동맥주위림프절의 35 내지 60 Gy의 방사선조사 시 조사야에 포함된 요추의 골전이 빈도의 감소 및 골전이가 지연되어 나타나는 현상을 확인하였다.[13]

저선량의 방사선조사가 향후의 전이 발생을 지연시키는 것에 대한 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 하지만 가능한 두가지의 기전으로는 첫째, 미세전이는 좀더 낮은 선량의 방사선으로 조절이 가능하리라는 것과 둘째, 골의 미세환경이 방사선조사로 변화하리라는 것을 들 수 있다. 즉 이전의 방사선조사가 전이성 암세포의 골내 혈관내피세포에 결합하는 능력을 저하시키거나 또는 종양의 간질의 발달을 저해하고 임상적으로 진단이 가능한 전이의 발생을 지연시킬 수 있을지도 모른다는 것이다.[14] 소세포성 폐암 및 전립선암의 경우 전신 전이질환에 대한 저선량 방사선조사에 대한 연구가 시행되었다.[11, 15, 16] 소세포성 폐암의 경우 일일 0.1 Gy로 2주간 총 1 Gy를 전신 조사한 경우 별다른 효과가 없었다.[15] 이와는 달리 Hazra와 Giri 등은 전립선암에서 전골반의 8 Gy의 단일조사를 확정된 방사선치료 전에 시행한 경우 골전이의 빈도가 감소된다고 보고하였다.[16]

본 연구의 결과로 저선량의 방사선조사가 조사부위의 골전이 빈도의 감소를 가져옴을 확인할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. **Hercbergs A, Werner A, Brenner HJ.** Reduced thoracic vertebrae metastases following postmastectomy parasternal irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1985;11:773-776
2. **Fisher B, Slack N, Katrych D.** Ten-year follow-up results of patients with carcinoma of breast in a cooperative clinical trial evaluating surgical adjuvant chemotherapy. Surg Gynecol Obstet 1975;140:528-534
3. **Henderson IC, Canellos GP.** Cancer of the breast: The past decade. N Engl J Med 1980;302:17-30
4. **Grimard L, Eapen L, McDermot R, Genest P, Nair R.** Does parasternal irradiation reduce thoracic vertebral metastases in breast cancer? Int J Radiat Oncol Biol Phys 1988; 14:565-569
5. **D'Angio GJ.** Symposium on magna-field irradiation: rationale, technique, results. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1983;9:1905-1983
6. **Coleman RE, Rubens RD.** Bone metastases and breast cancer. Cancer Treat Rev 1985;12:251-270
7. **Galasko CSB.** Skeletal metastases; London: Butterworth, 1985:52-87
8. **Khandekar JD, Burkett F, Scanlon EF.** Sensitivity, specificity and predictive value of bone scans in breast cancer (Abstr). Proc Am Assoc Cancer Res 1978;19:379
9. **Pandya KJ, McFadden ET, Kalish LA, Tormey DC, Taylor SG, Falkson G.** A retrospective study of earliest indicators of recurrence in patients on Easton Cooperative Oncology Group adjuvant chemotherapy trials for breast cancer. Cancer 1985;55:202-205
10. **Pedrazzini A, Gelber R, Isley M, Castiglione M, Goldhirsch A.** First repeated bone scan in the observation of patients with operable breast cancer. J Clin Oncol 1986;4: 389-394
11. **Kaplan HS.** Hodgkin's disease; Cambrige: Havard University Press, 1972
12. **Suit HD** Radiation biology; A basis for radiotherapy. In: Fletcher GH. Textbook of Radiotherapy. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1973:457-493
13. **Kaplan ID, Valdagni R, Cox RS, Bagshaw MA.** Reduction of spinal metastases after preemptive irradiation in prostatic cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1990;18:1019-1025
14. **Dvorak HF.** Tumor: wounds that do not heal- similarities between tumor stroma generation and wound healing. N Engl J Med 1942;315:1650-1659
15. **Dillman RO, Taetle R, Seagren S.** Irradiation in oat cell carcinoma. J Clin Oncol 1983;1:242-246
16. **Hazra TA, Giri S.** Prophylactic pelvic girdle irradiation in the treatment of prostatic carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1981;7:817-819

Abstract

Effects of Postoperative Radiotherapy on Distribution of Bone Metastases in Breast Cancer

BoKyoung Kim, M.D.* and Sung Whan Ha, M.D.*,†

*Department of Therapeutic Radiology, †Institute of Radiation Medicine,
Seoul National University, College of Medicine

Purpose : This study was done to evaluate the efficacy of low-dose radiation in reduction of thoracic vertebral metastases in patients with breast cancer.

Materials and Methods : 109 patients who were treated for bone metastasis from breast cancer from June, 1988 to June, 1998 in the Department of Therapeutic Radiology, Seoul National University were included. Of the 109 patients, 40 patients had been previously treated by postoperative radiotherapy and 69 had not. Postoperative radiotherapy had been given using Co-60 teletherapy device in 30 patients or 6 MV linear accelerator in 10. Thoracic spines from 1 to 10 were usually irradiated except in 1 patient and cervical vertebrae 6 and/or 7 were partially included in 38 patients. A total of 50.4 Gy was given with 1.8 Gy fraction. Metastatic bone diseases were scored in 11 regions, i. e., skull, cervical spine, thoracic spine from 1 to 4, from 5 to 8, 9 and 10, 11 and 12, lumbar spine, pelvis, femur, ribs and others.

Results : In no postoperative parasternal irradiation group, lumbar vertebrae were the most common metastatic sites (55.1%) followed by pelvis (44.9%), ribs (40.6%), thoracic vertebrae 11 and 12 (37.7%), thoracic vertebrae between 5 and 8 (36.2%), thoracic vertebrae 9 and 10 (34.8%), and thoracic vertebrae between 1 and 4 (26.1%). In postoperative parasternal irradiation group, lumbar vertebrae and pelvis were also the most common sites of metastases (55.0%, respectively) followed by ribs (37.5%), and thoracic vertebrae 11 and 12 (32.5%). But significant less metastases were seen at thoracic vertebrae from 1 to 10.

Conclusion : We can find that there were significantly less bony metastases at thoracic vertebrae which had been previously irradiated postoperatively.

Key Words : Breast cancer, Postoperative radiotherapy, Bone metastasis