▸특집호◂ ISSN 1226-2854

간세포암의 조기진단과 효과적인 치료

울산의대, 서울아산병원 소화기내과

정 영 화

— 목차 —

1. 서론
2. 간세포암의 자연 경과
3. 간세포암의 치료법들과 그 적응증
4. 간세포암 환자의 예후에 있어서 조기 진단의 중요성
5. 간세포암 발생에 대한 선별 검사가 필요한 경우들
6. 만성 간질환 환자에서 간세포암의 조기 진단을 위한 선별 검사법
7. 간세포암과의 감별이 필요한 질환들
8. 요약 및 결론

Ⅰ. 서 론

간세포암은 세계적으로 가장 흔한 악성 종양들 중의 하나로서 특히 우리나라를 비롯한 극동 아시아와 아프리카 지역에서 빈발한다. 우리나라에서는 매년 8,000명 이상이 이 질환으로 사망하고 있는데, 그 원인들 중 가장 중요한 것은 아직까지 전 국민의 5% 가량이 보유하고 있는 B형 간염 바이러스이고, 그 이외에 C형 간염 바이러스를 포함한 여타 간염 바이러스와 알코올 등도 원인으로 꼽히고 있다.

간세포암의 발생을 줄이기 위해서는 무엇보다도 간염의 예방이 가장 중요하며 우리나라의 모든 의사와 전 국민은 이를 위해 힘써 노력해야 할 것이다. 그리고 기왕에 만성 간질환을 가지고 있는 이들의 경우 간세포암의 발생 가능성이 매우 높다는 사실이 이미 잘 알려져 있는바, 의사들은 이들의 경과를 관찰함에 있어서 간세포암의 발생을 조기에 발견하여 그 치료효과를 높이는데 관심을 가져야 할 것으로 생각된다.

과거에 간세포암은 그 예후가 매우 나쁜 질환으로 인식되어 왔으나 종양의 발견 당시의 환자의 상태와 종양의 특성에 따라 치료에 따른 경과가 매우 다양함이 밝혀져 왔다. 더욱이 각종 치료법들의 발달로 인해 양호한 치료 성과를 보이는 이들이 많아지고 있으므로 간세포암을 조기에 발견하여 이를 적절히 치료할 수 있도록 안내하는 일이야말로 이 나라에 몸담고 있는 의료인들 모두가 할 일들 중 하나로 여겨진다.

Ⅱ. 간세포암의 자연 경과

전체적으로 보면 자연 경과시 간세포암 환자들의 중간 생존 기간은 2 내지 4개월로 매우 짧다. 아직도 그 예후가 매우 불량한 질환들 중의 하나이다. 그러나 여러 연구자들의 보고에 의하면 간세포암 환자들의 예후는 매우 다양해서 병명이 같다고 해서 모두 동일하게 취급되어서는 안될 것으로 시사되고 있다.

연령, 성별, 전신 상태, 잔여 간기능이 간세포암 환자들의 예후에 중요하고 발견 당시 종양의 크기와 유형 역시 그 경과에 큰 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 최근 들어서는 종양을 일으킨 원인들과 종양의 생물학적 특성

등도 예후나 각종 치료에 대한 성과와 관련될 수 있다고 시사되고 있다.

Ⅲ. 간세포암의 치료법들과 그 적응증

1. 외과적 절제술

전체적으로 10 내지 15%의 간세포암 환자들이 외과적 간 절제술의 대상이 되며 이는 병원에 따라 약간의 차이를 보이고 있다. 일반적으로 전신 상태와 잔여 간기능이 양호하고 종양의 유형이 결절형이면서 혈관이나 담도의 침범이 없고 한쪽 소엽에만 종양이 국한된 경우에 이를 시행한다.

이 방법은 각종 치료법들 중 완치를 기대할 수 있는 유일한 방법으로 알려져 왔다. 그러나 최근 들어 간동맥 색전술이나 알코올 주입법 등과 그 치료 성과를 비교한 보고들에서 비슷한 정도의 치료효과를 보였음이 알려지면서 차츰 이의 적응증에 대해 이견이 있어 왔음도 또한 사실이다. 그리고 수술 후에 재발이 흔한데, 이 경우에는 수술 이외의 치료법을 함께 이용해야 하는 예들이 많다.

2. 간동맥 화학 색전술

리피오돌이라 부르는 지방 물질과 함께 항암제를 간동맥을 통해 직접 주입하고 간세포암에 혈액을 공급하는 동맥을 차단함으로써 항암효과와 종양의 허혈성 괴사를 동시에 기대하는 치료법이다. 전체 간세포암 환자들의 30 내지 40%가 이 치료법의 대상이 되는데, 이때 가장 중요한 것은 문정맥을 통한 정상 간으로의 혈류가 보존되어 있어야 한다는 사실이다. 그 외에 종양의 크기와 유형은 물론 잔여 간기능과 전신 상태 역시 치료 효과를 가늠하는데 중요한 것으로 알려져 있다.

이 치료법으로는 약 20 내지 40%의 대상 환자들에서 종양의 관해와 생존기간의 연장을 기대할 수 있다. 그리고 10% 정도의 환자들의 경우는 이 방법으로 5년 이상 생존할 수 있다고 보고되어 있다. 더욱이 종양이 조기에 발견된 환자들의 경우는 치료 후 예후는 매우 양호한 것으로 알려져 있다. 그러나 이 치료법 역시 여러 가지의 문제점들을 가지고 있으므로 대상의 선정에 신중을 기해야 하고 치료 경과 중의 변화에 따라 여타 치료법들을 함께 이용하여야 한다.

3. 국소 치료법

고주파 요법은, 초음파 유도 하에 병변으로 탐침을 삽입하고, 외부에서 고주파를 이용하여 병변 및 주위 간조직을 가열함으로써 간세포암을 소작하는 치료법으로 선별적으로 이용할 경우 매우 좋은 치료 효과가 보고되고 있다.

또한, 무수 알코올을 간세포암 조직에 직접 주입함으로써 접촉된 조직을 무작위로 탈수화시켜 괴사에 이르게 하는 방법임 알코올 요법 역시 적절히 사용될 경우 크게 효과를 기대할 수 있는 방법이다. 유사한 방법으로 빙초산을 이용한다든지, 액체 질소를 사용하여 급속히 냉동시킨다든지, 단파를 이용해 열을 발생시킨다든지, 끓는 생리 식염수를 이용한다든지 혹은 베타파를 발생시키는 동위원소 물질을 이용하여 종양 세포를 파괴하는 등의 국소적 치료법들이 시도되었고 대상에 따라 효과를 기대할 수 있게 되었다.

그러나 이러한 방법들은 종양이 비교적 작을 때 이용될 수 있고 출혈 경향이 있거나 복수가 많이 있거나 기술적으로 접근하기 어려운 위치에 있을 경우에는 사용하기 힘들다. 또한 종양의 유형이 침습형이거나 혈관이나 간와 조직의 침범이 있는 경우도 금기증이 된다.

4. 간이식술

종양을 절제하기에는 간경변증이 심하여 잔여 간기능이 적거나 그 범위가 넓은 경우에 간이식을 이용할 수 있다. 그러나 이식 후 재발이 흔하고 공여간이 제한되어 있는 점은 이 방법을 널리 이용하는데 문제점이 되고 있다.

5. 면역 요법

인터페론 등이 광범위한 간세포암의 치료에 이용될 수 있다. 그러나 이를 단독 사용할 경우는 그 치료 효과에 이론의 여지가 있고 면역요법 자체의 부작용에 의한 악영향도 고려되어야 하는바, 그 대상의 선정에 신중을 기할 필요가 있다.

그러나 면역요법과 경간동맥 화학요법을 병용하여, 특히 잔여 간기능이 탁월한 환자들에서 장기 생존을 기대할 수 있었다는 보고도 있기 때문에 진행성 간세포암 환자들의 치료에 이용될 수 있을 것으로 기대된다.

6. 기타 치료법들

위에 기술한 방법들 이외에 특히 간세포암이 많이 진

행한 경우 몇 가지의 치료법들이 시도되었다. 즉 경간동맥 화학요법, 전신적 화학요법, 단클론 항체를 이용한 화학요법, 방사선 요법, 온열요법 및 유전자 요법 등이 시도되어 왔으나 아직까지 그 치료효과를 입증하기에 미흡하거나 혹은 그 결과가 부정적인 경우가 많았다.

Ⅳ. 간세포암 환자의 예후에 있어서 조기 진단의 중요성

간세포암 환자들의 생존율을 향상시키는데 있어서 가장 중요한 일은 종양을 조기에 발견하는 일이다. 우리나라에서 간세포암의 진단 당시 종양의 크기는 일본에 비하여 아직도 매우 크다. 이는 우리나라의 간세포암 환자들의 전체적인 예후가 불량한 이유들중 가장 두드러진 것이다. 두말할 필요도 없이 간세포암의 경우 진단 당시의 종양의 크기는 각종 치료에 의한 예후에 가장 크게 영향을 미치고 있다.

위에 설명한 바와 같이 각종 치료법들의 적응증들을 살펴 보아도 종양이 조기에 발견될수록 환자에게 적용할 방법들이 다양하여 그 치료성과를 높이는데 중요하리라는 사실을 짐작할 수 있다. 또한 같은 치료법을 시행한 환자들을 비교한 연구에서도 종양의 크기는 가장 중요한 예후인자들 중 하나임을 분명히 알 수 있다.

따라서 의사들은 간세포암의 발생 가능성이 높은 고위험군에서 정기적인 선별검사를 통해 조기에 간세포암의 발생을 진단하는데 힘을 기울여야 할 것으로 생각된다.

Ⅴ. 간세포암 발생에 대한 선별 검사가 필요한 경우들

1. B형 간염 바이러스의 만성 보유자

대만의 보고에 의하면 B형 간염 바이러스 보유자는 비보유자에 비해 간세포암 발생의 위험도가 약 100배 높다고 알려져 있다. 특히 바이러스의 증식 속도가 빠른 경우 즉 혈청 HBeAg나 HBV-DNA가 양성인 환자들과 간경변증을 동반한 예들에서 그 위험은 더욱 높다. 따라서 이들은 반드시 정기적인 선별 검사를 통해 간세포암 발생여부를 검사해야 한다.

2. C형 간염 바이러스 보유자

C형 간염 바이러스가 간세포암을 일으키는 원인이 된다는 것은 이미 주지의 사실이다. 그러나 간경변증을 동반한 만성 C형 간염 바아러스 보유자들과 같이 C형 간염 바이러스의 건강 보유자들에서도 간세포암의 발생이 높은지에 대해서는 이론의 여지가 있다. 대체적으로 C형 간염바이러스는 B형 바이러스와 달리 간경변증을 통해 간세포암을 일으키는 것으로 알려져 있으므로 건강 보유자의 경우 그 위험은 크게 떨어질 것으로 보인다.

그러므로 만성 간질환을 동반하였거나 기타 간세포암 발생의 위험인자들을 동시에 가지고 있는 만성 C형 간염 바이러스 보유자들의 경우는 정기적으로 간세포암 발생에 대한 선별 검사를 받아야할 것으로 생각된다.

3. 다양한 원인의 간경변증 환자들

알코올, 버드-키아리 증후군 혹은 약물이나 심장 질환 등 간경변증을 일으키는 거의 대부분의 원인들이 종국에는 간세포암을 일으킬 수 있다. 예외가 있다면 원발성 담즙성 간경변증의 경우 간세포암의 발생이 매우 드물다고 알려져 있을 뿐이다. 그러므로 어떤 원인으로든지 간경변증이 있는 환자들에서는 반드시 간세포암의 발생 가능성을 고려해야 할 것이다.

4. 대사성 질환들

혈색소증, 티로신혈증(Tyrosinemia), 만발 피부포르피린증(Porphyria Cutanea Tarda), 고시트룰린혈증(Hyper-citrullinemia) 및 알파-1-항트립신 결핍증 환자들에서 간세포암의 발생이 높다는 사실이 알려져 있다. 그러므로 이들 역시 간세포암 발생에 대한 선별 검사의 대상이 된다.

윌슨병, 당원축적병 등도 간세포암 발생의 위험인자가 되는 것으로 알려졌으나 그 위험도는 매우 낮게 보고되어 있다.

5. 간세포암 환자들의 가족

간세포암 환자들의 가족도 이 질환이 발생할 가능성을 많이 가지고 있다고 알려져 있으나 어떤 기정으로 그러한지에 대해서는 명확하게 설명하기 곤란하다. 유전적 소인 및 환경적 인자들이 거론되고 있으나 앞으로 좀더 지켜볼 일이다.

VI. 만성 간질환 환자에서 간세포암의 조기 진단을 위한 선별 검사법

선별 검사(Screening Tests)란 간단하고 안전하며 그 결과가 어떤 병의 존재 여부를 판단하는데 적절해야 함은 물론 반복 검사가 가능하면서도 반복 검사시 그 결과가 동일해야 한다. 또한 가능하면 그 비용이 저렴하여 널리 이용할 수 있는 것이 좋다. 이러한 의미로 간세포암의 진단에는 혈청 생화학적 검사, 종양 표지자로서 알파 태아 단백 및 초음파 검사들이 이용되고 있다.

1. 혈청학적 검사

1) 알파 태아 단백(Alpha-Fetoprotein ; AFP)

혈청 알파 태아 단백(AFP)은 간세포암의 혈청 표지자로서 가장 널리 이용되고 있는 검사이다. 정상 범위는 20 ng/ml 이하이고 400 ng/ml 이상인 경우 간세포암의 존재가 강하게 시사된다. 단, 임신 중이거나 배세포 종양(Germ Cell Tumors) 혹은 위암의 간전이가 있을 때에는 이 표지자의 혈청치가 상승하므로 주의해야 한다. 또한 급만성 간질환 환자들에서 간세포가 재생할 때 역시 이 값의 비특이적 상승이 있으므로 혈청 AFP 치의 해석에 유의해야 한다.

간세포암 환자들 중에는 혈청 AFP 치가 정상인 예들이 약 30% 정도 있다. 더욱이 소간암 환자들의 경우에는 약 3분의 2의 환자들에서 200 ng/ml 이하를 나타내어 혈청 AFP 의 절대치 만으로 간세포암을 선별하기는 어려운 실정이다. 그러나 Lectin-binding AFP를 검사한다든지 시간 경과에 따른 변화를 분석함으로써 간세포암의 선별에 있어서 혈청 AFP 치의 특이도 뿐아니라 예민도도 향상시킬 수 있다.

2) 혈청 생화학적 검사들

만성 간질환 환자들의 경과를 추적하는 도중 설명할 수 없는 혈청 빌리루빈, 트란스아미나제 혹은 감마 글루타밀 트란스펩티다제(r-GTP)치의 상승이 있을 때 간세포암의 발생을 그 가능성들 중의 하나로 생각할 수 있다. 실제 만성 간질환으로 추적관찰 도중 간세포암이 발생했던 예들의 혈청 생화학적 검사들을 분석해 보면 조기에 혈청 빌리루빈, 트란스아미나제 혹은 r-GTP치의 상승이 있었던 예들이 흔히 발견된다.

3) 기타 종양 표지자

혈청 AFP치 이외에 Desgamma-carboxy prothrombin, Ferritin, 보체 등이 간세포암 환자에서 상승한다는 사실은 이미 잘 알려져 있다. 그러나 이들이 간세포암의 조기 발견에 유용할지에 관해서는 이론의 여지가 많다.

4) 초음파 검사

혈청 AFP치만을 선별 검사로 이용할 경우 위양성과 위음성이 많기 때문에 만성 간질환 환자에서 간세포암의 발생을 발견하고자 할 때 동시형 초음파 검사를 함께 사용하는 것이 일반적이다. 이 검사는 검사자의 숙련도에 따라 그 가치가 많이 달라지지만, 숙련된 검사자의 경우 약 80%의 소간암들을 발견할 수 있다. 그러나 종양의 위치, 크기 및 유형 혹은 기저간의 상태 등에 따라 이 방법을 이용하여 조기에 간세포암을 찾아내기 힘든 경우도 드물지 않다. 그러므로 혈액 검사나 이학적 소견 등에 의해 간세포암의 발생이 의심되는 경우에는 초음파 검사상 이상 소견이 발견되지 않더라도 다른 검사법들을 동원하여 이를 재확인할 필요가 있다.

5) 기타 영상법

일차적인 선별 검사로 이용되는 것은 아닐지라도 초음파 검사를 보완하거나 간내 결절의 감별진단을 위해 여러 가지 영상 진단법들이 이용되고 있다. SPECT, RBC pool scan(Hemangioma scan), MRI, CT scan, Hepatic angiography, CT arterioportography, Lipiodol CT scan등의 방법들이 그 대표적인 예들이다.

6) 세포조직학적 검사

궁극적으로 간세포암은 암세포를 증명했을 때 확진할 수 있는 것이므로 많은 경우에 있어서 초음파 유도하 흡인 세포진 검사 혹은 간침 생검술을 이용하여 간세포암을 진단하게 된다. 특히 혈청 AFP치가 낮은 예들에서는 영상 진단법에만 의존하지 말고 가능하면 세포조직학적 검사로 간세포암을 확진한 후 치료계획을 세워야 한다.

VII. 간세포암과의 감별이 필요한 질환들

1) 재생 결절(Regenerating Nodule)

2) 간혈관종(Hepatic Hemangioma)
3) 간낭종(Hepatic Cyst)
4) 간세포 선종(Liver Cell Adenoma)
5) 선종성 과증식증(Adenomatous Hyperplasia)
6) 국소성 결절성 과증식증(Focal Nodular Hyperplasia)
7) 결절성 재생성 과증식증(Nodular Regenerative Hyperplasia)
8) 국소적 지방 침착(Focal Fat Infiltration) 혹은 Fat-sparing area
9) 염증성 가성종양(Inflammatory Pseudotumor)
10) 담관암(Cholangiocarcinoma)
11) 간아세포종(Hepatoblastoma)
12) 각종 육종(Sarcoma)
13) 전이암(Metastatic Cancer)
14) 기타 ; 담관 선종, Biliary cystadenoma, Lipoma, Hamartoma, Leiomyoma, Fibroma, Myxoma, Hemangioendothelioma

Ⅷ. 요약 및 결론

간세포암은 우리나라에 매우 흔한 질환들 중의 하나이며 자연 경과시 그 예후가 불량하나, 조기에 이를 진단한다면 각종 치료에 의해 좋은 치료 성과를 기대해봄 직하다. 특히 만성 간질환 환자들은 정기적으로 선별 검사를 시행함으로써 간세포암의 발생을 조기에 진단할 수 있도록 하여야 한다. 이는 전체적으로 만성 간질환 환자들의 관리에 중요한 부분을 차지하는 문제 중의 하나이다.

간세포암의 조기 발견을 위해서는 임상의의 정기적인 진찰, 혈청 생화학적 검사, 혈청 종양 표지자 검사 그리고 초음파 검사를 정기적으로 실시하여 그 변화를 추적하는 일이 중요하며, 그 결과 간세포암의 발생이 의심되거나 여타 간내 종괴와의 감별이 필요한 경우 몇몇 추가 검사에 의해 이를 정확히 진단할 수 있다.

일단 간세포암이 진단되면, 종양의 크기, 위치 및 유형과 환자의 기저 간기능 및 전신 상태를 고려하여 적절한 치료계획을 수립하고 이를 실천하는 일이 매우 중요하다. 이렇게 함으로써 만성 간질환 환자에서 간세포암의 발생을 조기에 발견하고 효과적으로 이를 치료함으로써 궁극적으로 생존율을 높임은 물론 삶의 질도 향상시킬 수 있을 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

1. 신정우, 정영화, 박무인, 김정아, 최민희, 이윤정, 류수형, 박능화, 이한주, 이영상, 서동진, 유은실. 타목시펜이 간세포암 세포주의 성장과 Transforming Growth Factor-b1의 발현에 미치는 영향. 대한간학회지, 제9권 제1호 : 10-16, 2003.
2. 고문수, 정영화, 송일한, 추윤호, 이근찬, 박능화, 안계순, 김정아, 이영상, 서동진, 유병철. 간세포암의 전이 표지자로서 말초 혈액내 알부민 mRNA 검출의 의의. 대한소화기학회지, 제33권 제2호 : 240-251, 1999.
3. 송병철, 정영화, 양수현, 김정아, 홍인란, 이재균, 정성애, 이영주, 이승규, 이영상, 서동진. 간세포암 및 주위 간조직내 Transforming Growth Factor-?1 mRNA 발현. 대한소화기학회지, 제34권 제6호 : 774-783, 1999.
4. 정영화, 양석균, 이정신, 민영일, 이문규, 성규보, 오용호. 간세포암에 대한 화학 색전요법에 있어서 Cisplatin과 Adriamycin의 효과. 대한소화기병학회지, 1992 ; 24(4) : 790-8.
5. 이진호, 정영화, 정현채, 이효석, 윤용범, 송인성, 김정룡. 간암의 크기와 혈청 Alpha-Fetoprotein 치 및 초음파 밀도와의 상호관계. 대한소화기병학회잡지, 1988 ; 20(3) : 201-6.
6. 양석균, 정영화, 민영일. 만성 간질환 환자에서 혈청 Alpha-Fetoprotein치의 비특이적 상승을 유발하는 요인에 관한 연구. 대한소화기병학회지, 1990 ; 22(4) : 870-5.
7. 임채만, 정영화, 민영일. 간세포암의 진단에 있어서 혈청 보체치의 의의. 대한소화기병학회지, 1990 ; 22(4) : 895-900.
8. 양석균, 정영화, 이영상, 민영일, 문대혁, 이명혜, 이문규, 성규보, 이승규. Three-headed 99mTc-RBC SPECT를 이용한 간혈관종의 진단. 대한소화기병학회지, 1992 ; 24(6) : 1340-6.
9. 서동진, 김연수, 정영화, 이영상. 간세포암 진단에 있어서 Lens Culinaris Agglutinin-A에 반응하는 Alpha-Fetoprotein 분획(L3) 측정의 임상적 의의. 대한소화기학회지, 1995 ; 27(6) : 672-8.
10. Byung-Cheol Song, Dong Jin Suh, Soo Hyun Yang, Han Chu Lee, Young-Hwa Chung, Kyu Bo Sung, Yung Sang Lee. Lens cularis Agglutinin-

Reactive Alpha-Fetoprotein as a Prognostic Marker in Patients with Hepatocellular Carcinoma Undergoing Transcatheter Arterial Chemoembolization. *J Clin Gastroenterol.* 2002 ; 35(5) : 398-402.

11. Byung-Cheol Song, Young-Hwa Chung, Won-Beom Choi, Jeong A. Kim, Han Chu Lee, Yung Sang Lee, Dong Jin Suh. Transforming Growth Factor-β 1 As a Useful Serological Marker of Small Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 2002 ; 94(1) : 175-180.
12. Jae Kyun Lee, Young-Hwa Chung, Byung-Cheol Song, Jung Woo Shin, Won Beom Choi, Soo Hyun Yang, Hyun-Ki Yoon*, Kyu-Bo Sung*, Yung Sang Lee, and Dong Jin Suh. Recurrences of Hepatocellular Carcinoma Following Initial Remission by Transcatheter Arterial Chemoembolization. *J Gastroenterol Hepatol* 2002 ; 17(1) : 52-58.
13. Hae Kyung Kim, Young-Hwa Chung, Byung-Cheol Song, Soo Hyun Yang, Hyun Kee Yoon, Eun Sil Yoo, Kyu Bo Sung, Yung Sang Lee, Seung Gyu Lee, Dong Jin Suh. Ischemic Bile Duct Injury as A Serious Complication Following Transarterial Chemoembolization in Patients with Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Gastroenterol*, 32(5) : 423-427, 2001.
14. Byung-Cheol Song, Young-Hwa Chung, Jung A Kim, Sung Ae Jung, Kwon Yoo, Han Chu Lee, Hyun-Ki Yoon, Kyu-Bo Sung, Yung Sang Lee, Dong Jin Suh. Increasing Plasma Insulin-like Growth Factor II Levels are Closely Associated with Intra- or Extrahepatic Metastases of Hepatocellular Carcinoma Following Transcatheter Arterial *Chemoembolization. Cancer*, 91(12) : 2386-2393, 2001.
15. Neung Hwa Park, Young-Hwa Chung, Kwang Hee Youn, Byung-Cheol Song, Soo Hyun Yang, Jeong A. Kim, Han Chu Lee, Eunsil Yu, Yung Sang Lee, Seung Gyu Lee, Kyu-Won Kim, Dong Jin Suh Close Correlation of p53 Mutation to Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Gastroenterol*, 33(5) : 397-401, 2001.
16. Young-Hwa Chung, Jeong A Kim, Byeong-Chul Song, Geun Chan Lee, Moon Soo Koh, Yung Sang Lee, Seung Gyu Lee, Dong Jin Suh Expression of Transforming Growth Factor Alpha mRNA in Livers of Patients with Chronic Viral Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma. *Cancer* 89(5) : 977-982, 2000.
17. Young-Hwa Chung, Il Han Song, Byeong-Chul Song, Geun Chan Lee, Moon Soo Koh, Hyun Kee Yoon, Yung Sang Lee, Kyu Bo Sung, Dong Jin Suh. Combined Therapy of Intraarterial Cisplatin Infusion and Systemic Interferon-Alpha in Hepatocellular Carcinoma Patients with Major Portal Vein Thrombosis or Distant Metastasis. *Cancer* 88(9) : 1986-1991, 2000.
18. Hyung Gun Kim, Young-Hwa Chung, Byung-Cheol-Song, Jung A. Kim, Soo Hyun Yang, Yung Sang Lee, Dong Jin Suh. Expression of Transforming Growth Factor beta-1 in Chronic Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma Associated with Hepatitis C Virus Infection. *Kor J Intern Med* 15(3) : 165-170, 2000.
19. Hyun-Ki Yoon, Ho-Young Song, Kyu-Bo Sung, Young-Hwa Chung, Yung Sang Lee, Dong Jin Suh, Seung-Gyu Lee, Yong-Ho Auh. Percutaneous Hot Saline Injection Therapy : Effectiveness in Large Hepatocellular Carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 10 : 477-482, 1999.
20. Moon-Gyu Lee, Yong Ho Auh, Kyoung Sik Cho, Young-Hwa Chung, In Chul Lee, Eun Mee Kang. Color Doppler Flow Imaging of Hepatocellular Carcinomas ; Comparison with Metastatic Tumors and Hemagiomas by Three-step Grading for Color Hues. *Clinical Imaging* 20 : 199-203, 1996.
21. Hong W-S, Hong S-I, Park S-Y, Son YS, Lee YS, Chung Y-H, Suh DJ, Min YI. Elevation of serum type IV collagen in liver cancer as well as liver cirrhosis. Anticacer Research 1995 ; 15 : 2777-80.
22. Lee HS, Chung Y-H, Kim CY. Specificities of serum alpha-fetoprotein in HBsAg+ and HBsAg- patients in the diagnosis of hepatocellular

carcinoma. Hepatology 1991 ; 14 : 68-72.
23. Di Bisceglie AM, Rustgi VK, Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Lotze MT. Hepatocellular carcinoma. Ann Intern Med 1988 ; 108 : 390-401.
24. Bukh J, Miller RH, Kew MC, Purcell RH : Hepatitis C virus RNA in southern African blacks with hepatocellular carcinoma. Proc Natl Acad Sci USA 1993 ; 90 : 1849-51.
25. Di Bisceglie AM, Order SE, Klein JL, Waggoner JG, Sjogren MH, Kuo G, Houghton M, Choo Q-L, Hoofnagle JH. The role of chronic viral hepatitis in hepatocellular carcinoma in the United States. Am J Gastroenterol 1991 ; 86 : 335-8.
26. Di Bisceglie AM, Sallie R. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastro Clin N Am 1994 ; 23 : 567-79.
27. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 1995; 15: 64-9
28. Kaplan MM. Laboratory Tests. In : Schiff L, Schiff ER editors. Diseases of the Liver. 7th ed. Philadelphia : Lippincott. 1993.
29. Sherlock DS. Diseases of Liver and Biliary System. 8th ed. Oxford : Blackwell Scientific Publications. 1992.
30. Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE editors. Gastroenterology. 5th ed. Philadelphia : Saunders. 1991
31. Colombo M. Hepatocellular carcinoma in cirrhotics. Semin Liver Dis 1993 ; 13 : 374-83.
32. De Franchis R, Meucchi G, Vecchi M, Tatarella M, Colombo M, Del Ninno E, Rumi MG, Donato MF, Ronchi G. The natural history of asymptomatic hepatitis B surface antigen carriers. Ann Intern Med 1993 ; 118 : 191-4.
33. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, Lai MY, Wang TH, Yu JY, Yang PM, Chuang CN, Yang PC, Lee CS, Hsu HC, Mow SW. Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time ultrasonography. A prospective study. Cancer 1985 ; 56 : 660-6.
34. Weitz IC, Liebman HA. Des-gamma-carboxy (abnormal) prothrombin and hepatocellular carcinoma : A critical review. Hepatology 1993 ; 18 : 990-7.
35. Sato Y, Nakata K, Kato Y, Shima M, Ishii N, Koji T, Taketa K, et al. Early recognition of hepatocellular carcinoma based on altered profiles of alpha-fetoprotein. NEJM 1993 ; 328 : 1802-6.
36. Livraghi T, Bolondi L, Lanzarani S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, Salemi A, Torzilli G. Percutaneous injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study of 207 patients. Cancer 1992 ; 69 : 925-9.
37. Pateron D, Ganne N, Trinchet JC, Aurronsseau MH, Mal F, Meicher C, Coderc E, Reboullet P, Beaugrand M. Prospective study of screening for hepatocellular carcinoma in Caucasian patients with cirrhosis. J Hepatol 1994 ; 20 : 65-71.
38. Regan LS. Screening for hepatocellular carcinoma ib high-risk individuals. Arch Intern Med 1989 ; 149 : 1741-4.