

임신중에 발견한 간암 치험 2예

연세대학교 의과대학 외과학교실, 산부인과학교실* 및 내과학교실**

김경식 · 이우정 · 김병로 · 조재성* · 한광협**

= Abstract =

Two Cases of the Hepatocellular Carcinoma in Pregnancy

Kyung Sik Kim, M.D., Woo Jung Lee, M.D., Byong Ro Kim, M.D.
Jae Sung Cho, M.D.* and Kwang Hyub Han, M.D.*

Department of Surgery, Obstetrics & Gynecology*, and Internal Medicine**,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hepatocellular carcinoma(HCC) during pregnancy is a rare event and reports are isolated and highly scattered. HCC during pregnancy carries a poor prognosis because of difficulty in diagnosis due to the fetus. The impact of pregnancy on the prognosis of patients with HCC and the risk factors of developing HCC during pregnancy remains controversial.

At present, the screening of maternal serum alpha-fetoprotein(AFP) in the second trimester of pregnancy is a standard procedure for detection of fetal malformation. An elevated maternal serum AFP level may not always be of fetal origin and some maternal diseases could present an elevated maternal serum AFP. The ultrasonography for abdomen has been accepted as a simple and safe method for this group.

We have experienced two cases of HCC during pregnancy over the last 5 years. One was diagnosed with a palpable abdominal mass which was revealed to be HCC at 12 weeks of pregnancy and died 2 months after the diagnosis without treatment. The second was incidentally found to have abnormal serum AFP at 17 weeks of pregnancy and underwent the extended right hepatic lobectomy without complication.

We suggest that careful physical examination and abdominal ultrasonography seems to be the best screening tools for early diagnosis of HCC in pregnancies with high serum AFP level.

Key Words: Pregnancy, Hepatocellular carcinoma, AFP

서 론

임신 중에 생기는 악성 종양은 비교적 예후가 나쁘며 그 중 간세포성 간암의 경우는 더욱 그러하다. 또 태아에 대한 치료로 인해 적절한 대처가 그리 용이하

지 않은 것으로 알려져 있다.

임신과 연관된 간암은 아주 드물어 1995년 Lau등이 1957년 부터 1993년 까지 문헌에 보고된 23예와 치험에 5예를 함께 보고한 것이 한 기관에서의 가장 많은 보고 예였으며 그 중 근치적 절제가 이루어 졌던 예는 2예로 더욱 희귀하다. 그러나 최근에는 근치적

절제술 후 재발의 증거없이 임신하여 건강한 아기를 출산한 예가 1예 보고되기도 하였다. 본 저자들은 임신 중에 발견한 간암을 2예 치험하였는데 한 예는 상복부에서 종괴가 촉진되어 세침검사 시행한 후 간세포암으로 판명되어 본원으로 전원되었으나 절제 불가능하였고 다른 한 예는 산전 검사중 증상없이 AFP의 수치가 높아 검사하던 중 간암으로 판명되어 적극적인 접근으로 근치적 수술이 가능하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

1) 근치적 절제 예

(1) 병력: 26세 여자 환자로 95년 9월 임신하여 특별한 이상 없이 개인 산부인과에서 산전 관리를 받던 중 임신 17주에 시행한 AFP이 702.07 IU/ml 로 증가된 소견 보였고 임신 18주에 재차 시행한 AFP에서는 875.86 IU/ml으로 첫 번째 시행한 AFP 수치보다 증가된 양상이었다. 이에 시행한 복부 초음파상 태아에 특별한 소견은 없었으나 간종괴가 발견되어 본원 산부인과로 전원 되었다. 본원에서 시행한 복부 초음파상 간우엽 내측 부위에서 담낭과 간문맥을 압박하

는 6.0×4.5 cm 크기의 종괴를 확인하여 간세침검사를 실시한 바 간세포암으로 확진되어 임신 25주에 임신 중절하였다. 그 후 한 차례의 간동맥 색전술 및 간동맥 약물요법을 시행하였으며 간동맥 약물 요법 시행 2개월후 수술을 시행하였다.

환자는 과거력상 3년전 신체 검사에서 B형 간염보균자로 진단 받았으나 별 문제 없이 지냈으며 수혈 및 수술의 경력은 없었고 경구 피임약의 복용 및 과다한 양의 알코올을 섭취한 적은 없다고 한다. 이번이 첫 임신으로 유산의 경험은 없었다.

가족력상 현재 여동생이 B형 간염을 앓고 있어 투약 중이며 남동생과 어머니는 B형 간염 보균자이다.

(2) 이학적 검사 및 검사실 소견: 혈압은 100/70 mmHg, 맥박은 분당 82회였고 체온은 36.5°C로 그다지 병색은 띄지 않았으며 빈혈 및 황달 소견은 없었고 청진소견은 정상이었다. 복부 진찰 소견상 촉진되는 종괴는 없었으며 압통이나 반사통도 없었다.

말초 혈액 검사상 백혈구 3900/ul, 혈색소 11.8 g/dl, 혈색지 36.2%, 혈소판 231,000/ul였고 간기능 검사상 총단백 7.1 g/dl, 알부민 4.0 g/dl, 총 빌리루빈 0.6 mg/dl, ALP 81 IU/L, SGOT/SGPT 29/34 IU/L, HBsAg(+), AntiHBc(+), AntiHBs(-),

Fig. 1. Ultrasonographic finding. Tumor mass is measured about 6.0x4.5cm in size and located on the anterior segment of the Rt. lobe.

HBeAg(-), AntilHBe(+))였고 프로트롬빈 시간 (prothrombin time)은 15.8초로 정상치의 86.9%였으며 AFP는 309.1 IU/ml였고 잔류 간기능 검사는 R15가 2.2%였다.

(3) 방사선 소견:

① **복부 초음파 소견(Fig. 1)**: 자궁 내에 태아가 관찰되었으며 간의 음영은 전반적으로 약간 저칠었고 우엽의 전반부에 음영이 균일하게 증가된 6.0×4.5 cm의엽상 종괴가 담낭과 간문맥을 누르고 있었다.

② **복부 전산화 단층 촬영 소견(Fig. 2)**: 방사형 3 단계 전산화 단층 촬영(spiral 3 phase CT)상 직경이 약 5cm인 원형의 경계가 잘 지어지는 종괴가 구역(segment) 5에서 관찰되었으며 주위에 저음영의 막

낭(capsule)이 잘 보였고 초기 단계(early phase)에서 음영의 증가(enhancement)와 지체 단계(delay phase)의 배출(drain out)이 관찰되어 단독의 결절성 간세포성 간암이 시사되었다. 담낭은 종괴에 의한 이차적인 압박으로 허탈(collapse)의 소견 보였으나 그 밖의 장기는 정상이었으며 부행(collateral)의 혈관은 없었다.

③ **간동맥 색전술(Fig. 3)**: 구역(segment) 5에서 관찰된 혈관이 많고(hypervascular) 잘 경계가 지어지는 약 6 cm 크기의 종괴는 주위의 우측 간동맥 및 우측 전 후방 분절지 동맥으로부터 다발적으로 공급받고 있었고 담낭동맥 또한 종괴로 공급되었으며 간문맥 내의 종양 혈전(tumor thrombi)은 없었다. 우 후상방 분절지와 담낭이 괴사될 가능성이 있어 담낭동맥을 제외한 각각의 분절지에 adriamycin 50 mg과 lipiodol 10 cc로 간동맥 약물요법(chemo infusion) 시행하고 gelform으로 색전술(embolization)시행하였다.

④ **자기공명 영상(Fig. 4)**: 약 5 cm 크기의 종괴가 구역(segment) 5에서 관찰되었으며 이 종괴는 T1 강조 영상(T1W image)에서 저신호 강도(low signal intensity)를 보이고 T2 강조 영상(T2W image)에서는 종괴의 외측 부위는 저신호 강도(low signal

Fig. 2. Abdominal CT finding.

- a. early phase: The round and well defined mass is clearly demonstrated and well enhanced in segment IV.
- b. delayed phase: It is clearly visible that the tumor staining is drained out.

Fig. 3. Hepatic artery angiographic finding. The large(about 6cm in size) well defined hypervascular tumor is noted on the segment V and the multiple feeding vessels are identified.

Fig. 4. MRI findings. On the T2W image, the lateral part of the tumor shows low signal intensity but the medial part shows high signal intensity. The tumor is suspected to have viable tumor tissues.

intensity), 내측 부위는 고신호 강도(high signal intensity)를 보였다. 역동적 검사(dynamic study) 상 종괴의 외측부위는 음영의 증가를 보이지 않아 괴사되어 있는 것으로 보였으나 내측 부위는 음영의 증가를 보여 괴사되지 않은 암 조직이 남아 있는 것으로 사료되었다.

(4) 수술 소견: 복강내 복수는 없었으며 약간의 지방간의 소견을 보인 것 이외에 간경화의 소견은 관찰되지 않았고 간의 구역 5에서 간문맥과 구역 4에 가깝게 위치한 약 5×4 cm 크기의 종괴가 관찰되었다. 이 종괴는 좌엽의 내측 부위까지 확장되지는 않았고 다른 간내 병변 및 임파 전이를 의심 할 소견은 없었다. 간문맥 및 간정맥내 축적되는 종괴의 소견은 없었다. 수술은 확대 우엽 절제술(Rt. trisegmentectomy) 및 담낭절제술을 시행하였다.

(5) 병리 조직학적 소견: Glisson 피막을 침범하지 않는 5×3.5×3.5 cm 크기의 종괴는 절단면상 밝은 노란색을 띤 결절과 녹색의 담즙이 착색된 결절의 두부분으로 되어 있었고(Fig. 5) 조직학적 소견상 Edmondson-Steiner등급 1에서 2의 확산성 침윤(spreading infiltrative) 형태의 간세포성 간암이었다. 종괴의 약 60%에서 색전술후의 허혈성 괴사를 보였고 절제 표본의 나머지 간에서는 비활동성 B형 간염 보균자임을 시사하는 소견과 2등급의 미세낭 지방

Fig. 5. Gross findings. The cut surface reveals a relatively well demarcated 5×3.5×3.5 cm sized yellowish gray subcapsular nodular mass. It appears to be composed of 2 parts. One is bright tinged and firm area and the other is less discrete, greenish bile tinged and firm area.

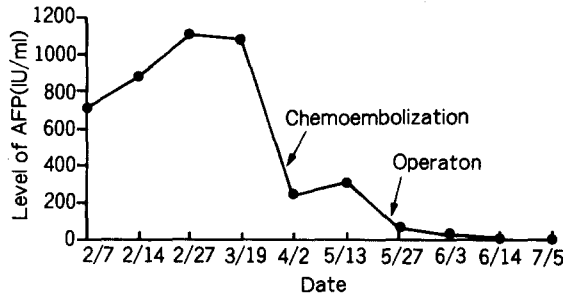


Fig. 6. The changes of the serum AFP level.

성 변화(microvesicular fatty change)와 색전술과 관련된 국소성의 허혈성 괴사가 보였다. 종괴로부터 절제면까지는 약 2 cm였고 절제면에 암 파급의 소견은 없었다. 절제된 국소 임파절에도 암전이의 소견은 없었다(0/6).

(6) 임상 경과: 수술 직후 일시적인 간장애 소견 보였으나 특별한 문제 없이 호전되었고 수술 후 7일째 시행한 AFP는 62.7 IU/ml로 수술 7일전(309 IU/ml) 보다는 낮았지만 정상보다 증가된 소견을 보였다. 수술 후 40일째 시행한 AFP는 3.3 IU/ml로 정상범주로 떨어졌으며(Fig. 6) 간기능 검사상 총단백 8.3 g/dl, 알부민 4.3 g/dl, 총 빌리루빈 1.7 mg/dl, ALP

52 IU/L, SGOT/SGPT 21/12 IU/L였고 프로트롬빈 시간(prothrombin time)은 16.7초로 정상의 62%였다.

2) 절제 불가능하였던 예

(1) 병 력: 29세 여자 환자로 90년 12월 임신하여 이상없이 지내던 중 91년 1월 중순 부터 좌측 상복부의 통증이 있어 보존적 치료 받았으나 2월 중순경 종괴가 촉진되어 복부 초음파 및 세침 조직 검사 시행 후 간세포성 간암으로 확진되어 본원으로 전원된 환자로 과거력상 피임약의 복용 및 과다한 양의 알코올 섭취한 적은 없었다. 두번째 임신으로 첫 임신과의 간격은 3년이었으며 유산의 경험은 없었고 가족력상 특이 소견 없었다.

(2) 이학적 소견 및 검사실 소견: 혈압은 120/80 mmHg, 맥박은 분당 75회였고 체온은 36.5°C로 병색을 띄지 않았으며 빈혈 및 황달 소견은 없었고 청진 소견 또한 정상이었다. 복부 진찰 소견상 검상돌기 10 cm 하방으로 경결성의 종괴가 상복부에서 촉진되었으며 임신으로 인한 약간의 복부 팽만 소견이외에는 특이 소견은 없었고 압통이나 반사통도 없었다.

말초 혈액 검사상 백혈구 9400/ul, 혈색소 10.2 g/dl, 혈색치 30.1%, 혈소판 210,000/ul였고 간기능 검사상 총단백 6.6 g/dl, 알부민 3.5 g/dl, 총빌리루빈 0.9 mg/dl, ALP 149 IU/L, SGOT/SGPT 58/15 IU/L의 수치를 보였다. B형간염 표식자(viral marker)는 본원에서는 시행하지 않았다. 프로트롬빈 시간은 정상의 100%였으며 AFP는 30300 IU/ml 이상이었으며 beta-HCG 23362 mIU/ml였다.

(3) 복부 초음파 소견: 자궁 내에 태아가 관찰되었으며 간의 음영은 전반적으로 거칠었고 좌엽에 비교적 잘 경계지어지는 음영이 균일하지 않은 9.6×6.4 cm의 종괴와 간우엽에 약 2.6 cm 크기의 종괴가 발견되었고 비장이 커져 있었다.

(4) 임상경과: 환자에게 임신 중절 후 적극적인 치료에 대해 권유하였으나 치료를 거부하고 퇴원하여 1개월 후 사망하였다.

고 찰

임신중에 발생하는 종양은 극히 드문 것으로 가장

흔하게 인용되는 발병율은 10,000 임신당 9.92예로 보고되고 있다²⁸⁾. 특히 간세포성 간암의 경우는 더욱 드물고 그 예후가 극히 불량한 것으로 되어 있다. 1957년 Roddie등이 임신중의 간암으로 32주에 제왕 절개술 후 간암과열로 사망한 예를 보고한 이래로³¹⁾ 1986년 Seward등이 문헌에 보고된 5예와 함께 1예를 보고³⁵⁾하였고 1995년 Lau등이 1957년부터 1993년까지 문헌에 보고된 23예와 치험예 5예를 함께 보고한 것이 한 기관에서의 가장 많은 보고 예였다²²⁾. 이처럼 간세포암이 임신 중에 드문 이유는 다음의 여러가지로 설명되어진다¹³⁾. 첫째로 모든 연령군을 비교해 볼 때 간암 발병의 남녀비는 홍콩의 경우 7:1, 영국의 경우는 5:1¹⁸⁾, 한국의 경우는 일본이나 중국 상하이의 보고와 비슷한 4:1¹¹⁾로 남성에게서 월등히 높고 여성이 상대적으로 낮은 발병율을 보이며 둘째로 가임여성에서 차지하는 비율은 홍콩의 경우 전체 간암 환자의 약 2.3%, 영국의 경우 4.3%로 보고 되고 있어 아프리카인을 제외하고는 가임여성에게서 특히 낮은 것으로 되어 있다. 마지막으로 간경화가 있는 경우에는 불임을 초래한다고는 하나¹¹⁾ 이것이 결정적인 원인이 되지는 않고 문헌들을 살펴볼 때 불임은 간경화가 진행되어 보상작용이 불가능한 간경화를 가진 환자에 한하여 생긴다^{6,9)}.

임신중의 간암 환자는 주로 산전 관리 중의 종괴 촉진 및 검진 검사(screening test)상의 AFP의 증가 등에 의해 발견되며 간암의 파열로 인해 발견된 예도 적지 않다^{12,32,43)}. 요즈음 대부분의 임신부에서 철저한 산전 검사가 이루어지고 있으며 태아의 기형 검사를 위해 엄마의 혈청에서 AFP 측정이 관례화되고 있다^{3,39)}. AFP는 glycoprotein으로 보통 간세포암이나 난소의 yolk sac 종양의 진단 및 추적에 사용되는 종양 표식자(tumor marker)로 이용되어 지며 정상적으로는 태생기에 나타나는 것으로 알려져 있다^{2,36)}. 또한 AFP는 여러 형태의 종양과 정상임신에서도 증가하는 것으로 보고되고 있고 정상 임신의 경우에도 임신 주수에 따라 달라 모성 혈청에서 53 ng/ml에서 550 ng/ml의 범주를 보인다²⁷⁾. 임신중의 산모에서 AFP를 측정하는 가장 최적의 시기는 임신 16주에서 18주 사이로 되어 있다⁵⁾. 모성 혈청에서 AFP치가 500 ng/ml 이상의 경우에는 간세포암, 기형암, 위장관암, 간질환동을 의심해 볼 수 있고³⁵⁾ 특히 태아의

기형 없이 30,000 ng/ml 이상인 경우에는 어머니의 질환을 강력히 의심해야 한다¹⁴⁾. 그러나 모성 혈청에서 AFP치가 증가된 경우 그 원인이 애매한 경우가 있어 AFP의 기원을 찾기 위한 여러 가지 시도가 있었다. 그 시도의 하나로 AFP이 하나의 asparaginase와 연관된 탄수화물 고리를 갖고 있기 때문에^{40,41)} 각각의 질환사이에 탄수화물 고리의 차이가 있다는 점에 착안하여 이를 근거로 한 구별 방법들이 이용되어 왔다^{4,15,16,19)}. 또 다른 방법으로는 AFP를 lectin agarose gel 전기영동하여 antihuman AFP항체로 면역반응을 시킨후 띠의 차이로 간세포암과 내배엽종종(endodermal sinus tumor) 및 악성 종양과 양성 질환을 구별하는 방법이 있다⁹⁾.

정상 임신중의 AFP치의 증가는 임신 두 번째 삼개월(second trimester) 이후에 볼 수 있으며 태아의 난황낭(yolk sac) 혹은 태아의 간세포에서 형성된 AFP때문인 것으로 알려져 있으나⁷⁾ 전기영동시 정상 임신의 경우에도 간세포암에서의 양상과 비슷한 것으로 보아 주로 태아의 간세포에 의한 것으로 생각되며 어머니의 간세포암과의 구별이 필요하다⁸⁾. 이런 구별을 위해 복부 초음파를 시행하여 병변을 찾아보고⁵⁾ 양수의 AFP를 측정하여 양수의 AFP치가 정상 범주일 경우 임신 중의 간세포암을 의심하게 되는 소견으로 조기 진단에 있어서 유용한 진단 수단이 된다⁴²⁾.

이상에서와 같이 복부에서 종괴가 촉진될 경우 이미 절제 불가능한 상태로 되어 치유 불가능하기 때문에 조기 발견이 중요시 된다. B형 간염은 이미 간암과의 관련성이 알려져 있어 이상적으로는 간암의 조기 발견과 적극적인 치료를 위하여 B형 간염 표면 항원 양성의 산모에서는 AFP의 측정이 정기적으로 이루어져야 하며³⁶⁾ 그 측정 시기도 정상의 산모의 경우처럼 임신 16주에 시행할 것이 아니라 임신이 확인되었을 때부터 조기에 측정하고 매월 한번씩 측정하는 것을 권하기도 한다⁵⁾.

젊은 여성에 있어서 간암의 원인으로서의 경구 피임약의 역할은 논란의 소지가 있으나 여러해 동안 피임약을 먹은 경우에 연관성이 있고^{26,37)} 출산회수와 간암의 연관성은 경구 피임약과의 연관성과 비슷하여 여러번 출산을 한 경우가 간암 발생의 위험도가 높으나²¹⁾ 본 저자들의 경우에는 경구 피임약의 복용력도 없었으며 임신력도 초산 및 두 번째 임신이었다.

과거부터 임신중에 발생한 악성 종양은 예후가 나쁜 것으로 알려져 있고 최근까지도 예후에 대한 논란은 많다. 그러나 병기 및 산모의 나이와 임과절 침범이 같은 경우에는 임신군과 비임신군을 비교해볼 때 실제 생존율에 있어서 별 차이가 없으며 일반적으로 임신과 연관된 암의 경우에는 태아가 있어 발견이 늦어져 병기가 진행되기 때문에 예후가 나쁘다는 것이 많은 연구자에 의해서 보고 되고 있다³²⁾. 특히 간암의 경우에는 간암 자체가 침습적(aggressive)이고 절제 불가능한 예에서 중앙 생존(median survival)이 약 8주이기 때문에 간암 세포의 증식 및 파급에 대한 임신의 영향을 평가하기란 쉽지 않다³⁴⁾.

임신시 estrogen의 높은 농도가 간암의 빠른 생장을 촉진하고^{17,20)} AFP와 태반의 steroid가 면역 반응의 억제에 관련된다고 알려져 있으며^{24,25,30)} 태아가 자연적인 동종 이식체(allograft)로서 간주되어 임신시 암세포에 대한 면역억제 반응이 일어나고²⁹⁾ 임신한 설치류에서 체액성 면역(humoral immunity) 및 세포성 면역 반응이 억제된다는 것이 증명은 되었지만^{10,23)} 임신 여성에서 있어서 악성 종양에 대한 면역 반응의 저하가 얼마나 중요한 역할을 하는지는 아직도 모호하다.

그러나 임신시 steroid 수치가 높아져 있고 간 혈관이 증가되어 있어 임신 자체로 인해 예후가 나빠지며¹²⁾ 더욱 더 적극적인 외과적 절제 및 항암치료가 요구되기 때문에 간의 악성 병변이 절제 가능하지 않더라도 임신 중절은 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다^{5,12)}. 또한 재임신 시기의 결정에 있어서 근치적 절제술을 받고 1년 경과후 임신하여 성공적인 출산이 보고된 바가 있어 철저한 추적 검사를 통하여 암재발의 증거가 없다면 임신 및 출산이 가능할 것으로 사료된다¹⁴⁾.

결 론

임신 중에 발생하는 암은 희귀하며 특히 간세포성 간암의 경우에는 더욱 희귀한 것으로 알려져 있다. 본 저자들은 임신중에 발견된 간세포성 간암을 2예 체험하였으며 복부 종괴를 주소로 내원하여 간세포성 간암으로 진단된 예에서는 절제가 불가능하였지만 정기 산전검사중 혈청 AFP이 높아 간세포성 간암으로 진단

되었던 예에서는 합병증없이 확대 우엽절제가 가능하였다. 이에 본 저자들은 정기 산전 검사중 혈청 AFP 이 높은 경우 주의 깊은 이학적 검사 및 복부 초음파 검사를 시행하여 태아 및 산모에 대한 철저한 평가를 해야만 하며 특히 B형간염과 간암의 연관성은 이미 알려져 있기 때문에 B형 간염 표면 항원 양성예에서는 적절한 시기에 간세포성 간암이 발견될 수 있도록 조기에 혈청 AFP검사를 시행하는 것이 좋을 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) 안윤옥, 유근영, 박병주등: 한국인 간암 발생률 추정에 관한 조사연구. 대한 암학회지 **21**: 241, 1989
- 2) Abelev GI: Production of embryonal serum alpha-globulin by hepatomas: Review of experimental and clinical data. *Cancer Res* **28**: 1344, 1968
- 3) American Society of Human Genetics policy statement for maternal serum AFP screening prognosis. *Am J Hum Genet* **40**: 75, 1987
- 4) Aoyagi Y, Suzuki Y, Isemura M: The frucosylation index of alpha-fetoprotein and its usefulness in the early diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Cancer* **61**: 769, 1988
- 5) Benjamin Jeng LB, Lee WC, Wang CC, Chen MF, Hsieh TT: Hepatocellular carcinoma in a pregnant woman detected by routine screening of maternal alpha fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* **172**: 219, 1995
- 6) Britton RC: Pregnancy and esophageal varices. *Ann Surg* **143**: 421, 1982
- 7) Chen RJ, Lin HY, Wang CW, Huang SC, Chow SN: Alpha-fetoprotein in women during pregnancy and in the neonate during intrapartum. *Am J Perinatal* **11**: 279, 1994
- 8) Chen RY, Chen CK, Chang DY, Chow SN, Huang SC, Hsieh CY, Lin MC, Hsu HC: Immunoelectrophoretic differentiation of alpha fetoprotein in disorders with elevated serum alpha-fetoprotein levels or during pregnancy. *Acta Oncologica* **34**: 931, 1995
- 9) Cheng Y-S: Pregnancy in liver cirrhosis and/or portal hypertension. *Am J Obstet Gynecol* **128**: 812, 1977
- 10) Clarke FM, Morton H, Clunie GJ: Detection and separation of two serum factors responsible for depression of lymphocyte activity in pregnancy. *clin Exp Immunol* **32**: 318, 1978
- 11) Egwuatu VE: Primary hepatocarcinoma in pregnancy. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **74**: 793, 1980
- 12) Goldberg I, Hod M, Katz I, Friedman S, Ovadia J: A case of hepatocellular carcinoma in pregnancy detected by routine screening of maternal alpha-fetoprotein. *Acta Obstet Gynecol Scand* **70**: 241, 1991
- 13) Goncalves, Pereira FEL, Veergas PRM, Ferreira LSE: Hepatocellular carcinoma HBsAg positive in pregnancy. *Arq Gastroenterol* **21**: 75, 1984
- 14) Hsieh TT, Hou HC, Hsu JJ, Hsieh CC, Benjamin Jeng LB: Term delivery after hepatocellular carcinoma resection in previous pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* **75**: 77, 1996
- 15) Ishiguro T, Sawada M, Sakaguchi H, Sugitachi I: Alpha-fetoprotein subfraction in germ cell tumors identified by Con A or LCH crossed-line affinity immunoelectrophoresis. *Am J Reprod Immunol* **5**: 102, 1984
- 16) Ishiguro T, Sugitachi I, Sakaguchi H, Itani S: Serum alpha-fetoprotein subfraction in patients with primary hepatoma or hepatic metastasis of gastric cancer. *Cancer* **55**: 156, 1985
- 17) Kern F, Erling W, Simon FR, Dahl R, Malory A, Starzl JE: Effect of estrogens on the liver. *Gastroenterology* **75**: 517, 1978
- 18) Kim MH, Lin TS: Silent primary carcinoma in the liver complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* **25**: 848, 1965
- 19) Kinoshita N, Suzuki S, Matsuda Y, Taniguchi N: Alpha-fetoprotein antibody-lectin enzyme immunoassay to characterize sugar chains for the study of liver diseases. *Clin Chim Acta* **179**: 143, 1989
- 20) Klatskin G: Hepatic tumors: Possible relation to use of oral contraception. *Gastroenterology* **73**: 386, 1977
- 21) La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, D'Avanzo B: Reproductive factors and the risk of hepatocellular carcinoma. *Int J Cancer* **52**: 351, 1992
- 22) Lau WY, Leung WT, Ho S, Lam SK, Li CY, Johnson PJ, Williams R, Li AKC:

- Hepatocellular carcinoma during pregnancy and its comparison with other pregnancy-associated malignancies. Cancer 75: 2669, 1995*
- 23) Morton H, Hegh V, Clunie GSA: *Immuno-suppression detected in pregnant mice by resette inhibition test. Nature 249: 459, 1960*
- 24) Murgita RA: *The immunosuppressive role of alpha-feto-protein during pregnancy. Scand J Immunol 5: 1003, 1976*
- 25) Murgita RA, Tomasii TB Jr: *Suppression of the immune response by alpha-fetoprotein: I. the effect of the mouse alpha-feto-protein on the primary and secondary antibody response. J Exp Med 141: 269, 1975*
- 26) Neuberger J, Forman D, Versey M, Doll R, Williams R: *Oral contraceptive usage and hepatocellular carcinoma. Br Med J 292: 1355, 1988*
- 27) Puurtilo DT, Clark JV, Williamas R: *Primary hepatic malignancy in pregnant women. Am J Obstet Gynecol 121: 41, 1975*
- 28) Potter J, Schoeneman M: *Metastasis of maternal cancer to the placenta and fetus. Cancer 25: 380, 1970*
- 29) Ray PK, Saha S: *Tumor growth versus fetal development similarities and confusions. Adv Immun Cancer Theer 2: 155, 1986*
- 30) Rembriese R, Ptak W, Bubak M: *The immunosuppressive effect of mouse placental steroids. Experientia 30: 82, 1974*
- 31) Roddiee TW: *Haemorrhage from primary carcinoma of liver complicating pregnancy. Br Med J 1: 31, 1957*
- 32) Saunder CM, Baum M: *Breast cancer and pregnancy: a review. J R Soc Med 86: 162, 1993*
- 33) Seaward PGR, Koch MAT, Mitchell RW, Merrel DA: *Primary hepatocellular carcinoma in pregnancy: A case report. S Afr Med J 69: 700, 1986*
- 34) Shiu W, Dewar G, Leung N, Leung WT, Chan M, Tao M: *Hepatocellular carcinoma in Hong Kong: clinical study on 340 cases. Oncology 47: 241, 1990*
- 35) Sundaram SG, Goldstein PJ, Manimekalai S, Wenk RE: *Alpha-fetoprotein and screening markers of congenital disease. Clin Lab Med 12: 481, 1992*
- 36) Taketa K: *Alpha fetoprotein: Reevaluation of hepatology. Hepatology 12: 1420, 1990*
- 37) Tavani A, Negri E, Parazzini F, Franceschi S, La Vecchia C: *Female hormone utilisation and risk of hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 67: 635, 1993*
- 38) To WK, Ghosh A: *Primary liver carcinoma complicating pregnancy. Aust NZ Obstet Gynecology 33: 325, 1993*
- 39) United Kingdom Collaboratives Study on alphafetoprotein. *Lancet ii 652, 1979*
- 40) Yamashita K, Hitoi A, Tsuchida Y, Nishi S, Kobata A: *Sugar chain of alpha-fetoprotein produced in human yolk sac tumor. Cancer Res 43: 4691, 1983*
- 41) Yoshima H, Mizuochi T, Ishii M, Kobata A: *Structure of the asparagine-linked sugar chains of alpha-fetoprotein purified from human ascites fluid. Cancer Res 40: 4276, 1980*
- 42) Wang LR, Jeng CJ, Chu JS: *Pregnancy associated with primary hepatocellular carcinoma. Obst & Gyne 81: 811, 1993*
- 43) Waterhouse JAH, Muir C, Correa P, Powell J: *Cancer incidence in five continents. Vol III. Comparison between registires: age-standardised rates. IARC Scientific Publications, Lyon, 1976, p453*