

간세포암종에서 비외과적 수술 전처치가 암세포 증식능 및 환자의 생존률에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 병리학교실

최윤정 · 김호근 · 박찬일 · 정우희

The Effect of Preoperative Treatment on Cell Kinetics and Patients Survival in Hepatocellular Carcinoma

Yoon Jung Choi, M.D., Hogueun Kim, M.D., Chanil Park, M.D. and Woo Hee Jung, M.D.

Department of Pathology, Yonsei University College of Medicine

To evaluate the effect of preoperative treatment on proliferative activity and prognosis of the hepatocellular carcinomas(HCCs), fifty-three surgically resected HCCs were studied. Twenty cases were treated preoperatively and thirty-three were not treated before surgery. The proliferation index(PI, % of proliferating cell nuclear antigen positive cells) of the remaining cancer cells following pretreatment was 27.39, which was slightly lower than that of not-pretreated cases(35.41). Although PI was similar among gross types and among histologic grades, tumors of the expanding type and of the histologic grade I revealed distinctly low PI in pretreated cases. Two-year survival rate was not significantly different between pretreated and not-pretreated cases(67.4 vs 52.7). But the differences between gross types($p < 0.05$) and between histologic grades($p < 0.01$) were significant. Total necrosis of tumor occurred in five pretreated patients, all of whom were alive during two-year follow-up. Smaller HCCs showed better prognosis($p < 0.01$). Although PI appeared not correlated well with the two year survival rate, the pretreated HCCs with low PI showed better survival than those with high PI($p < 0.05$). The results indicate that preoperative modalities induce tumor necrosis, but do not reduce the proliferative activity of tumor cells significantly, and that pretreatment does not affect the long-term prognosis of HCCs except for the occasions of total necrosis of tumor. (Korean J Pathol 1994; 28: 605~611)

Key Words: Preoperative modalities, Proliferative activity, Hepatocellular carcinoma, Small hepatocellular carcinoma, Prognosis

서 론

간세포암종(hepatocellular carcinoma, HCC)은

접 수: 1994년 3월 2일, 게재승인: 1994년 6월 17일

주 소: 서울시 서대문구 신촌동 134, 우편번호 120-752

연세대학교 의과대학 병리학교실, 박찬일

*본 연구는 1993년도 연세대학교 의과대학 교수연구비로 이루어졌음.

대개 진행된 후에 발견되기 때문에 적절한 치료를 하지 않을 경우 환자가 수개월 이내에 사망한다¹⁾. 그러나 최근에는 영상진단법이 발달함에 따라 조기에 발견되는 예(소형간암)가 증가하고 있을 뿐 아니라²⁾ 방사선 요법, 항암화학요법, 고온요법, 색전요법, lipiodol 주입법, 알코올 주입법 등의 비외과적 치료법들이 개발되면서 환자의 생존기간이 다소 연장되고 있다^{3,4)}. 지금까지 시도되고 있는 치료방법들 중 외과적인 것으로 외과적 절제술과 간이식술이 있으나 그 어느 것도 진행된 HCC 환자의 생명을 만족할 만큼 연장시키지 못

하기 때문에 조기진단과 비외과적 전처치의 중요성이 더욱 강조되고 있다⁵⁻⁷⁾.

비외과적 치료법들은 암세포를 파괴하거나 새로운 암세포로의 전환을 방지하거나 또는 전환된 암세포의 증식을 억제하는 기전을 통하여 부분적 또는 일시적인 치료효과를 나타낼 것으로 여겨진다. 즉 HCC 치료방법으로 시행되고 있는 비외과적 처치들은 서로 다른 기전으로 암세포의 과사를 일으키기 때문에⁴⁻⁹⁾ 그 자체로서 일시적인 치료효과를 보일 뿐 아니라 수술적 적출을 시행하기 용이하도록 종괴의 크기를 감소시키며⁵⁾, 만일 사멸하지 않은 잔여 암세포의 증식도 억제된다면 보다 장기적인 효과도 기대할 수 있다. 이러한 관점에서 볼 때 각종 비외과적 치료방법을 시행한 후 잔여 암조직의 세포증식능을 알아보는 것은 의의있는 일이라고 생각한다. 그럼에도 불구하고 치료효과에 관한 지금까지의 연구들은 대개 육안적 및 방사선학적인 종괴의 크기 변화, 암세포의 과사정도 및 생존률 변화 등을 조사하는 수준에 머무르고 있으며, 비외과적 치료방법이 암세포의 증식능에 어떠한 영향을 미치는지에 대하여는 아직 연구된 바가 없다.

그러므로 본 연구에서는 세포의 증식능을 간접적으로 반영하는 검사기법 중 세포분열의 S기 관련항원인 증식기세포 핵항원(proliferating cell nuclear antigen, PCNA)에 대한 면역조직화학적 검색을 시행하여 HCC의 육안형태, 조직학적 분화정도 및 잔여 간조직의 경변성 변화 유무에 따른 암세포 증식능의 차이, 그리고 수술 전처치 여부에 따른 암세포의 증식능의 차이를 조사하고, 그 결과를 환자에 대한 추적조사 결과와 비교함으로써 수술 전처치, 잔여암세포의 증식능 및 예후의 상관관계를 알아보려고 한다.

재료 및 방법

1. 연구재료

1985년부터 1991년 6월까지 연세의료원 산하병원에서 HCC로 진단하고 방사선요법, 항암화학요법, 고온요법, 색전요법 또는 lipiodol 주입법을 시행한 후 외과적으로 절제한 예와 비외과적 전처치 없이 외과적 절제를 시행한 예를 합한 총 53예를 대상으로 하였다.

2. 연구방법

1) 환자의 병력 및 추적조사: 대상 환자들의 임상기록으로부터 환자의 연령, 성별, 혈청내 HBV 표지자 검사결과 등을 검토하고, 비외과적 수술 전처치 여부를 조사하였다. 수술 후 환자의 경과를 알아보기 위하여 일차적으로 이에 관한 임상기록을 검토하고 불충분한 경우에는 전화를 이용하여 개별문의를 하였다.

2) 병리조직학적 검색: 암종의 육안적 형태(육안적 성장방식)를 박동¹⁰⁾의 방법에 따라 팽창(expanding)

형, 결절융합(nodular confluent)형, 파급(spreading)형 및 유사경변(cirrhodomimetic)형으로 분류하고 종양의 크기를 측정하였다. 보관된 hematoxylin-eosin(H-E) 염색표본을 모두 다시 검경하여 HCC의 조직학적 등급(Edmondson 및 Steiner의 분류법¹¹⁾)을 결정하였다. 보관되어 있는 파라핀 block 중 암종이 포함된 것 4개와 암종이 포함되지 않은 잔여 간조직 block 4개씩을 선택하여 각각 2장씩의 5 μ m 절편을 만든 다음 한장씩의 연속 절편으로 Masson's trichrome 염색을 시행하여 섬유화 및 간경변성 변화의 유무를 검색하였다.

3) 분열기세포의 검색: 나머지 1장씩의 연속절편을 이용하여 PCNA에 대한 면역조직화학적 염색을 시행하였다. 면역염색을 위한 1차항체로는 DAKO회사 제품의 PCNA를 사용하고 avidin-biotin complex kit(DAKOPATTS, Copenhagen, Denmark)로 염색하였다. PCNA가 발현된 세포를 현미경하에서 관찰한 후 각 염색표본에서 10장씩의 400배 시야 사진을 촬영하여 최소 1,000개의 세포 중 PCNA 양성 세포의 수를 세고 PCNA 양성 세포의 수를 토대로 세포증식능(proliferation index, PI)을 산출하였다.

$$PI = \frac{\text{PCNA 양성 세포의 수}}{\text{총 세포수}} \times 100$$

4) 통계학적 분석: 모든 결과의 통계학적 의의는 비모수 검정인 Wilcoxon rank sum test로 검증하고, 생존곡선을 구하기 위하여 Life Table과 Kaplan-Meier법을 이용하여 전산처리 하였다.

결 과

HCC 총 53예 중 혈청 HBsAg이 양성인 것이 40예였고, 절제된 간에서 암종을 제외한 잔여 간조직에 경변성 변화가 있는 것은 38예였으며, 수술적 절제에

Table 1. Number of cases according to the preoperative treatment modalities

Preoperative treatment modalities	No. of cases
Chemotherapy + Embolization	3
Chemotherapy + Embolization + Lipiodol Injection	14
Radiotherapy + Hyperthermia	1
Chemotherapy + Radiotherapy + Hyperthermia	2
Total	20

앞서 비외과적 전처치가 시행된 것은 20예였다 (Table 1).

종괴의 성장방식에 따른 육안형태를 보면 팽창형이 23예, 파급형이 26예, 유사경변형이 4예였으며, 결절 융합형에 해당하는 예는 없었다.

암세포의 분화정도에 따른 조직학적 등급별로 분류하면 I등급이 7예, II등급이 21예, III등급이 15예, 그

리고 IV등급이 5예였다. 나머지 5예에서는 괴사가 심하여 생존한 암세포를 전혀 발견할 수 없었으며, 이들은 모두 수술 전처치를 시행받은 예들이었다.

1. HCC와 잔여 간조직의 PI

HCC 53예의 PI는 평균 32.39로서 잔여 간조직의 6.23보다 약 5배 높았다(Table 2). 그러나 혈청 HBsAg이 양성인 40예의 PI와 HBsAg이 음성인 예들의 PI사이에는 뚜렷한 차이가 없었다. 암종 뿐 아니라 잔여 간조직의 PI도 혈청 HBsAg 양성 여부 또는 간경변성 변화 유무에 따른 뚜렷한 차이를 보이지 않았다. 비외과적 전처치를 시행한 경우 암종의 PI는 27.39로서 전처치를 하지 않은 예들의 PI 35.41보다 다소 낮았으나 통계학적으로는 의의가 없었다.

2. HCC의 육안형태 및 조직학적 등급에 따른 PI의 차이

수술 전처치 여부와 관계 없이 팽창형 HCC의 PI는 24.22, 파급형에서는 37.85, 유사경변형에서는 43.85로서 종괴의 육안형태에 따라 다소의 차이를 보였으나 조직학적 등급에 따른 차이는 없었다. 종괴의 육안형태가 팽창형인 경우와 암종의 조직학적 등급이 I등급인 경우에는 전처치를 시행한 예들의 PI가 각각 11.78 및 16.82로서 같은 육안형태 또는 같은 조직학적 등급 중 전처치를 하지 않은 예들의 PI 30.85 및 37.04에 비하여 의의있게 낮았으며($p < 0.05$)(Table 3), 다른 육안형태 또는 다른 조직학적 등급을 보이는 HCC의 PI보다도 현저히 낮았다.

Table 2. Proliferation indices of HCC and the remaining liver in various conditions

	No. of cases	Proliferation index	
		HCC*	Remaining liver
HBsAg, serum +	40	31.44 ± 23.07	5.89 ± 11.43
-	13	35.31 ± 20.72	7.28 ± 9.86
Cirrhosis +	38	33.90 ± 22.71	5.74 ± 10.22
-	15	28.56 ± 21.81	7.47 ± 13.03
Preop. Tx +	20	27.39 ± 23.81	7.50 ± 12.74
-	33	35.41 ± 21.36	5.46 ± 9.91
Total	53	32.29 ± 21.54	6.23 ± 10.75

HCC: hepatocellular carcinoma, Preop. Tx: preoperative treatment

* $P < 0.05$, significantly different from the remaining liver

Table 3. Proliferation indices of HCC according to the gross type, and the histologic grade

	No. of cases	Proliferation index of HCC		
		Preop. Tx	No preop. Tx	Total
Gross type				
Expanding	23(8)	11.78 ± 1.01*	30.85 ± 18.04	24.22 ± 18.22
Spreading	26(11)	36.62 ± 25.46	38.76 ± 20.28	37.85 ± 22.15
Cirrhodomimetic	4(1)	50.90 ± 0.00	41.50 ± 30.91	43.85 ± 30.50
Histologic grade				
Grade I	7(2)	16.82 ± 5.52*	37.04 ± 20.32	31.26 ± 19.55
Grade II	21(6)	44.25 ± 23.23	38.00 ± 23.21	39.80 ± 22.80
Grade III	15(5)	39.23 ± 15.48	32.06 ± 20.83	34.45 ± 19.25
Grade IV	5(2)	26.11 ± 18.38	31.17 ± 13.23	29.15 ± 13.47
Total necrosis	5(5)	0		0
Total	53(20)	27.39 ± 23.81	35.41 ± 21.36	32.39 ± 21.54

HCC: hepatocellular carcinoma, Preop. Tx: preoperative treatment

(): No. of cases treated preoperatively

* $P < 0.05$, significantly different from those cases with no preop. Tx

3. HCC의 육안형태 및 조직학적 등급에 따른 환자 생존률

HCC 53예의 2년 생존률은 58.5%였다(Table 4). 종괴의 육안형태가 팽창형인 경우에는 77.7%, 파급형인 경우에는 50.0%였고, 유사경변형인 경우에는 2년 생존률이 하나도 없어 육안형태에 따른 생존률의 차이는 통계적으로 유의하였다($p < 0.05$)(Table 5). 조직학적으로도 등급이 높을수록 2년 생존률이 의외있게 낮았으며($p < 0.01$)(Fig. 1), 수술 전처치로 종괴가 모두 괴사된 5예는 100%의 2년 생존률을 보였다.

수술 전처치를 시행한 경우에는 2년 생존률이 67.4

Table 4. Number of annual cases and of more than 2 year survivor

Year	No. of cases	
	Total	>2 Year survivor
1985	2	0
1986	3	1
1987	3	2
1988	12	6
1989	10	5
1990	17	12
1991	6	5
Total	53	31

%로서 전처치를 하지 않은 경우의 52.7%에 비해 다소 높았으며(Fig. 2), 특히 파급형 HCC와 I등급 및 III등급 HCC에서는 수술 전처치를 시행한 예에서 월등하게 높았다.

4. HCC의 크기 및 PI에 따른 환자 생존률

HCC 종괴를 Ebara²⁾의 정의에 따라 직경 3cm 미만인 소형 HCC와 3cm 이상인 HCC로 나누어 각각의 2년 생존률을 조사한 결과 소형 HCC 환자의 생존률이 77.4%로서 직경 3cm 이상인 HCC 환자의

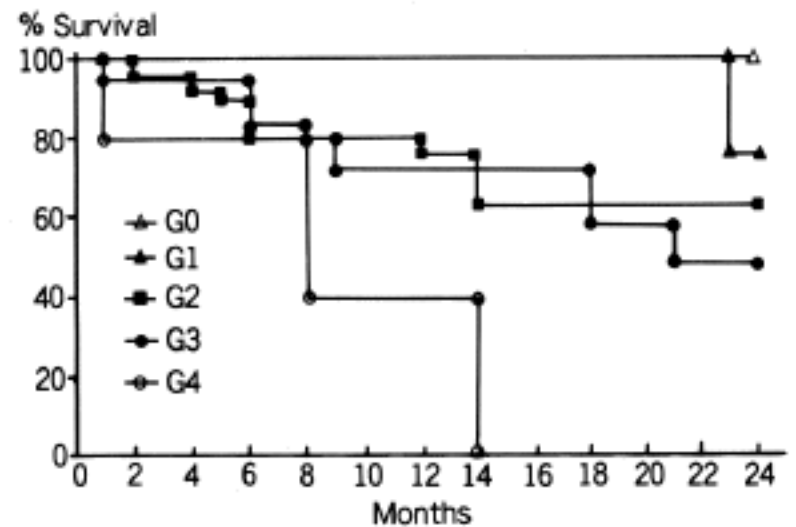


Fig. 1. Survival curve of patients with HCC according to the Edmondson-Steiner's grade. G0: Total necrosis, G1-4: Edmondson-Steiner's grade I-IV

Table 5. Survival of patients with hepatocellular carcinoma according to the gross type and the histologic grade

	No. of cases	2 year survival rate(%)		
		Preop. Tx	No preop. Tx	Total
Gross type				
Expanding	23(8)	67.5	83.1	77.7*
Spreading	26(11)	73.5	32.8	50.0
Cirrhotosimimetic	4(1)	0	0	0
Histologic grade				
Grade I	7(2)	100.0	66.7	76.2**
Grade II	21(6)	41.5	72.0	63.3
Grade III	15(5)	79.8	32.6	48.3
Grade IV	5(2)	0	0	0
Total necrosis	5(2)	100.0	-	100.0
Total	53(20)	67.4	52.7	58.2

(): No. of cases treated preoperatively, Preop. Tx: preoperative treatment

* $P < 0.05$, significantly different between gross types

** $P < 0.01$, significantly different between histologic grades

Table 6. Survival of patients with hepatocellular carcinoma according to the tumor size and the proliferation index of tumor cells

	No. of cases	2 year survival rate(%)		
		Preop. Tx	No Preop. Tx	Total
Tumor size*				
<3 cm	14(3)	100.0	71.2	77.4
≥3 cm	39(17)	61.6	43.4	51.3
P. I.				
<25	25(11)	84.6**	42.3	60.5
≥25	28(9)	46.4	60.3	56.3
Total	53(20)	67.4	52.7	58.2

() : No. of cases treated preoperatively, Preop. Tx: preoperative treatment

P. I.: proliferation index

*P<0.05, significantly different between tumor sizes

**P<0.05, significantly different from those cases with P.I.≥25

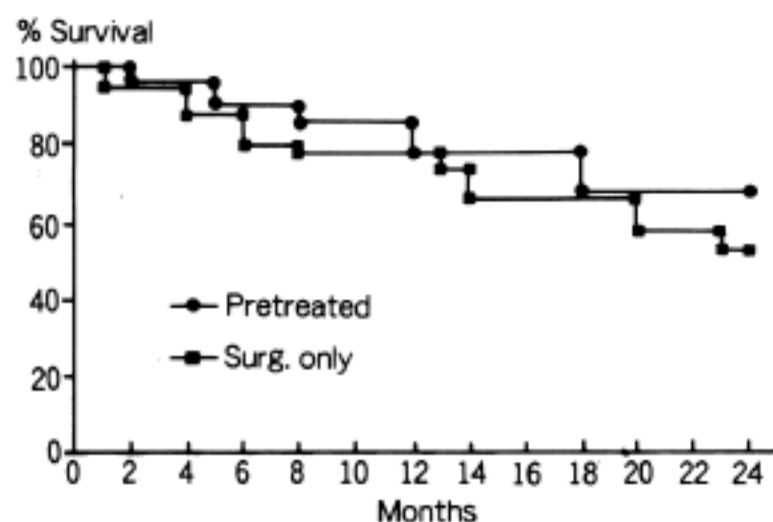


Fig. 2. Survival curve of patients with HCC: Pretreatment versus surgery only.

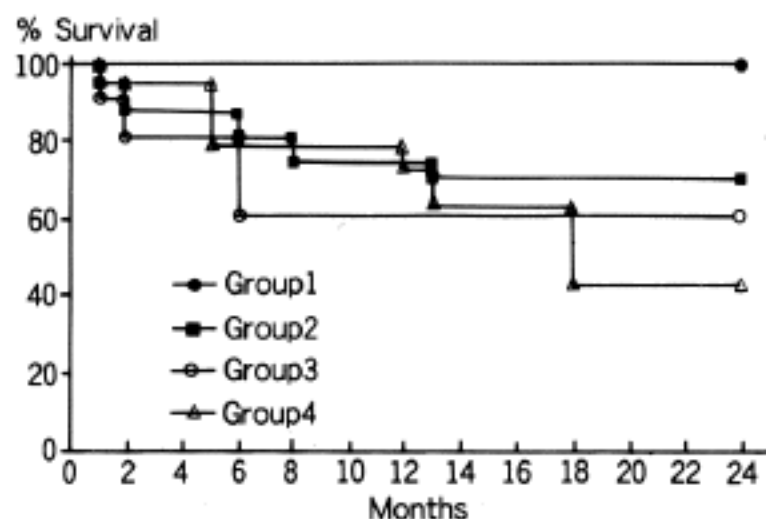


Fig. 3. Survival curve of patients with HCC: Pretreatment and tumor size.
Group 1: Pretreated tumor smaller than 3 cm
Group 2: Un-pretreated tumor smaller than 3 cm
Group 3: Pretreated tumor larger than 3 cm
Group 4: Un-pretreated tumor larger than 3 cm

생존률 51.3%보다 의의있게 높았으며($p < 0.05$) (Table 6), 수술 전처치를 시행한 경우에 생존률이 더 높은 경향을 보였다(Fig. 3). 수술 전처치를 시행한 1 등급 HCC 2예는 모두 2년 이상 생존하였는데(Table 5) 이들의 크기는 각각 5×5 cm 및 2×2.5 cm이었다.

PI 25를 차단치(cut off value)로 하여 HCC를 2개의 군으로 나누고 각각의 2년 생존률을 조사한 바 수술 전처치를 받은 예들 중 PI가 낮은 경우에 생존률이 84.6%로서 PI≥25인 예의 생존률보다 높았다($p < 0.05$).

고 찰

우리나라의 HCC 환자에서는 B형 간염의 혈청 표

지자가 양성인 예가 많고¹²⁻¹⁴), HCC의 60~80%가 간경변증이 있는 환자에 발생하며^{1,14,15}), 간경변증의 유무에 따라 HCC의 성장방식도 다른 경향을 보인다¹⁴). 본 연구에서도 53예중 40예(75.5%)에서 혈청 HBsAg이 양성이고 38예(71.7%)가 주변에 간경변증을 동반하여 기존의 국내보고들과 일치한다.

초음파검사, 전산화단층촬영, 혈청 alpha-fetoprotein 검사 등을 포함한 진단방법의 개선으로 증상이 나타나기 전에 진단되는 예가 증가하면서 학자들은 직경 3cm 또는 2cm 미만인 HCC를 소형 HCC라고 정의하여^{2,10}) 조기진단의 중요성을 강조하고 있다.

진행된 HCC의 경우에는 수술적으로 절제하기가 어렵기 때문에 수술전에 여러가지 비외과적 처치를 함으로써 종괴의 크기를 줄이는 치료법들이 시행되고 있다. 비외과적 수술 전처치방법으로 방사선요법, 항암화학요법, 고온요법, 색전요법, iodized oil 주입법, 알코올주입법등이 사용되고 있으며, 이들은 각각 서로 다른 기전에 의해 암세포의 괴사를 일으킨다⁴⁻⁹⁾. 그러나 이러한 보조적 수단들이 잔여 암조직에 어떠한 영향을 미치는지에 대하여는 아직 밝혀진 바 없다. 그러므로 암종의 세포증식능과 2년 생존률을 검사함으로써 비외과적 수술 전처치의 효과를 알아보는 것을 본 연구의 목적으로 삼았다. 전처치방법에 따라 잔여 암세포의 세포증식능이나 환자 생존률에 차이가 있을 가능성이 없지 않으나 본 연구에서는 전처치가 시행되었던 예가 적어 치료방법별로는 검토하지 않았다.

일반적인 현미경적 검사에서는 유사분열의 수가 세포의 증식능을 나타내는 가장 중요한 지표이지만 유사분열의 수는 DNA 합성기에 있는 세포를 포함하지 않기 때문에 실제적인 세포증식능을 대변하지 못한다. 그러므로 조직표본에서 세포증식능을 나타내기 위하여 핵산의 thymidine 치환물질인 bromodeoxyuridine을 주사하여 치환된 세포를 조사하는 방법, mRNA 관련 nucleolar organizer region의 은호기성을 이용하는 방법, 증식기세포의 핵산 합성과 관련한 핵항원인 PCNA 또는 Ki-67을 측정하는 방법^{16,17)} 등이 쓰이고 있다. 이러한 방법들로 검사한 세포증식능은 서로 일치된 결과를 보이거나¹⁷⁻¹⁹⁾ Ki-67 검사방법은 동결절편을 사용해야 하는 제한이 있고, bromodeoxyuridine 치환을 검사하는 방법은 사전에 bromodeoxyuridine을 인체에 투여해야 하기 때문에 안전성에 관한 문제가 있으며, nucleolar organizer region의 은호기성 검사는 판독하는 이의 주관이 개재될 가능성이 있다. 그러므로 본 연구에서는 PCNA 검사법을 택하였으며, PCNA 양성세포의 백분율을 PI로 정의하였다.

본 연구결과 수술전에 시행한 비외과적 전처치는 암세포의 증식능력을 크게 변형시키지 못하는 것으로 보아 적정 치료로 암세포들을 완전 소멸시키지 않는 한 장기적인 치료효과를 기대할 수 없다는 것을 알 수 있다.

전체적으로 HCC의 PI는 종괴의 육안형태나 조직학적 분화도에 따른 뚜렷한 차이를 보이지 않았으나 팽창형 성장양식을 취하는 HCC와 조직학적으로 I등급인 HCC에서는 전처치를 시행한 후 잔여 암세포들의 PI가 전처치를 하지 않은 경우에 비해 현저하게 낮았다. 이러한 결과는 PI가 높은 암세포들이 전처치에 더 민감하여 소실되고 PI가 낮은 암세포들이 잔여 암세포의 주종을 이루었음을 암시한다. 다른 유형이나 다른 등급의 경우 전처치여부에 따른 PI의 차이가 없었던 것은 그러한 경우 암종의 대부분이 높은 PI를

가진 세포들로 구성되어 있다는 간접적인 증거라고 생각된다.

수술 전처치 여부를 고려하지 않은 경우 HCC환자의 2년 생존률은 파급형보다 팽창형에서 의의있게 높고 조직학적 등급이 낮을 수록 높았으며, 육안형태와 조직학적 등급을 고려하지 않을 경우 전처치를 시행한 예의 생존률이 다소 높았다. 특히 전처치가 시행된 예들 중 PI가 매우 낮았던 I등급 HCC 2예는 모두 2년 이상 생존하였다. 이러한 결과는 종괴의 크기가 각각 5×5 cm 및 2×2.5 cm였던 것으로 보아 종괴의 크기 때문 만은 아니라고 생각된다. 전처치에 의해 종괴전역에 괴사가 일어난 예들도 전 추적기간 동안 모두 생존하였는데 이러한 사실은 전처치에 의해 높은 PI를 가진 암세포들이 모두 사멸한 경우 환자 생존률이 높음을 의미하며, 암세포의 완전 사멸 여부가 생존률 향상에 매우 중요하다는 것을 증명한다. 팽창형에서는 전처치 후의 PI가 파급형에 비해 매우 낮음에도 불구하고 2년생존률이 오히려 낮았고, 조직학적 등급이 II인 HCC에서 전처치를 한 경우의 생존률이 전처치를 하지 않은 경우에 비해 낮았던 것은 연구대상의 수가 충분하지 않았기 때문인 것 같다.

본 연구에서 종괴의 직경이 3 cm 미만인 HCC와 3 cm 이상인 HCC로 나누어 환자의 2년 생존률을 비교한 결과 전처치 여부에 관계없이 3 cm 미만인 소형 HCC에서 현저하게 높아 진단당시의 종괴크기와 조기 치료의 중요성이 다시 한번 확인되었다.

결 론

HCC에 있어서 수술 전처치 여부가 암세포의 증식능과 환자 생존률에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보기 위하여 53예의 절제된 HCC를 대상으로 수술전처치 여부, 암종의 육안형태 및 조직학적 유형, 암종의 크기 등에 따른 PI 및 환자 생존률을 조사한 바 다음과 같은 결과를 얻었다. 비외과적 전처치를 시행받은 20예 중 5예에서는 암종 전체에 괴사가 초래되었다. 전처치를 시행한 경우에는 암종의 PI가 27.39로서 전처치를 하지 않은 경우(35.41) 보다 다소 낮았고, 특히 팽창형과 I등급 HCC 중에서는 전처치를 한 경우의 PI가 훨씬 낮았다($p < 0.05$). 환자의 평균 2년 생존률도 전처치를 한 경우에 다소 높았으나 통계적 의의는 없었다. 환자의 2년 생존률은 종괴의 육안형태 및 조직학적 등급에 따라 유의한 차이를 보였으며($p < 0.05$), 특히 암종이 모두 괴사를 일으킨 경우에는 2년 생존률이 100%였다. 종괴의 직경이 3 cm 미만인 경우에는 3 cm 이상인 경우보다 2년 생존률이 의의있게 높았다($p < 0.01$). PI에 따른 2년 생존률의 차이는 볼 수 없었으나 전처치를 한 예 중에서는 PI가 낮은 경우에 2년 생존률이 높았다($p < 0.05$). 이상의 결과를 종합하면 비외과적 수술 전처치는 종괴에 괴사를 일으

키나 잔여 암세포의 증식을 현저하게 억제하지는 못하며, 전처치가 암종 전체에 괴사를 초래한 경우를 제외하고는 환자의 장기 생존률에 유의있는 영향을 미치지 못하는 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Nagasue N, Yukaya H, Hamada T, Hirose S, Kanashima R, Inokuchi K. *The natural history of hepatocellular carcinoma: A study of 100 untreated cases. Cancer* 1984; 54: 1461-5.
- 2) Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, Morita M, Saisho H, Tsuchiya Y, Okuda K. *Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis: A study in 22 patients. Gastroenterology* 1986; 90: 289-98.
- 3) Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu H, Okazaki N, Hasegawa H, Nakajima Y, Ohnishi K. *Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment: Study of 850 patients. Cancer* 1985; 56: 918-28.
- 4) Kobayashi H, Hidaka Y, Kajiya Y, Tanoue P, Inoue H, Ikeda K, Nakajo M, Shinohara S. *Treatment of hepatocellular carcinoma by transarterial injection of anticancer agents in iodized oil suspension or of radioactive iodized oil solution. Acta Radiol Diagn* 1986; 27: 139-47.
- 5) Park CH, Suh JH, Yoo HS, Lee JT, Kim DI. *Evaluation of intrahepatic I-131 ethiodol on a patient with hepatocellular carcinoma-therapeutic feasibility. Clin Nucl Med* 1986; 11: 514-7.
- 6) Kim H, Park C, Lee YB, Yoo HS, Park JH, Lee WY. *Effects of iodinated fatty acid ester on human hepatocellular carcinoma cells. Yonsei Med J* 1991; 32: 16-23.
- 7) Seong JS, Han EK, Han KH, Noh SH, Park C, Loh JK, Choi HJ. *Histological studies of surgically resected hepatocellular carcinoma following combined radiotherapy and hyperthermia. Yonsei Med J* 1991; 32: 147-56.
- 8) Park C, Choi SI, Kim H, Yoo HS, Lee YB. *Distribution of lipiodol in hepatocellular carcinoma. Liver* 1990; 10: 72-8.
- 9) 김동익, 서정호, 유형식, 이종태, 김기황, 박찬일, 김병로. 간동맥으로 주입한 I-131 lipiodol의 간조직에 미치는 영향 및 체내분포. *대한방사선학회지* 1989; 25: 548-63.
- 10) 박찬일. 간세포암종의 육안형태학적 분류. In: 연수강좌. 간암; 영상진단과 비수술적 치료. 연세대학교 의과대학 진단방사선과학교실, 1993; 11-21.
- 11) Edmondson HA, Steiner PE. *Primary carcinoma of the liver: A study of 100 cases among 48,900 necropsies. Cancer* 1954; 7: 462-503.
- 12) 남광우, 김세종. 원발성 간세포암 148예에 대한 임상적 고찰. *대한소화기병학회잡지* 1987; 19: 184-93.
- 13) 김성은, 백대근, 도창호, 송근암, 양용석, 허운, 문한규, 윤방현. 원발성 간세포암의 자연병력 및 예후에 관한 연구. *대한소화기병학회잡지* 1988; 20: 363-70.
- 14) 박영년, 한은경, 박찬일. 한국인 간세포암종의 육안형태학적 분류. *대한병리학회지* 1991; 25: 83-92.
- 15) Chelbowski RT, Tong M, Weissman J, Block JB, Ramming KP, Weiner JM, Bateman JR, Chlebowski JS. *Hepatocellular carcinoma: Diagnostic and prognostic features in North American patients. Cancer* 1984; 53: 2701-6.
- 16) Morris GF, Mathews MB. *Regulation of proliferating cell nuclear antigen during the cell cycle. J Biol Chem* 1989; 264: 13856-64.
- 17) Landberg G, Tan EM, Roos G. *Flow cytometric multiparameter analysis of proliferating cell nuclear antigen/cyclin and Ki-67 antigen: A new view of the cell cycle. Exp Cell Res* 1990; 187: 111-8.
- 18) Kamel OW, LeBrun DP, Davis RE, Berry GJ, Warnke RA. *Growth fraction estimation of malignant lymphomas in formalin-fixed paraffin-embedded tissue using anti-PCNA/cyclin 19A2: Correlation with Ki-67 labeling. Am J Pathol* 1991; 138: 1471-7.
- 19) Dawson AE, Norton JA, Weinberg DS. *Comparative assessment of proliferation and DNA content in breast carcinoma by image analysis and flow cytometry. Am J Pathol* 1990; 136: 1115-24.