

간세포암

고려대학교 의과대학 내과학교실

김 지 훈

서 론

일반적으로 간암은 간에서 발생하는 모든 악성종양을 총칭한다. 간암은 크게 전이성 간암과 간내에서 발생하는 일차성 간암으로 나뉜다. 전이성 간암이 가장 많은 부분을 차지하나 일차성 간암 중에서는 간세포에서 유래하는 간세포암종이 가장 많으며 이를 주로 간암이라고 부른다. 본고에서는 간세포암종에 대해 일차의료에서 도움이 될 만한 내용을 중심으로 간략히 서술코자 한다.

발생원인

기본적으로 간세포암종 환자의 80%는 간경변증을 동반하고 있으므로, 어떠한 원인에서건 만성 간질환으로 지속적인 염증 상태의 최종 상태라 볼 수 있는 간경변증이 가장 중요한 간세포암종의 발생 원인이다. 우리나라의 간세포암종의 기저 원인을 살펴보면 B형 간염이 74%, C형 간염이 8.6%, 알코올성 간질환이 6.9%이다[1]. 국내에서 가장 중요한 간암 원인 인자인 B형 간염 바이러스 감염과 간세포암종의 연관관계에 대해서는 1981년에 타이완에서 22,707명의 남자 환자의 전향적 코호트 연구를 통해 B형 간염 바이러스 보유환자에서 간세포암종의 발생이 223배 높다고 밝힘으로써 분명한 인과관계를 인정 받기 시작하였다[2]. B형 간염 보유 환자에서 전체적인 간세포암종 발생률은 년당 0.5%로 알려져 있다. 간경변증으로 진행된 만성 B형 간염 환자에서의 간세포암종 발생률은 급격히 증가해 년당 2.5-4%로 보고되고 있다. B형 간염에 의한 간세포암종은 간경변증의 동반 없이 만성 간염의 상태에서도 연간 0.2-0.4%정도로 발생한다. 최근 에 만성 B형 간염에서 HBV DNA의 정도에 따라 간세포암

종의 발생이 비례적으로 증가되며 20,000 IU/mL 이상에서는 HBV DNA가 검출되지 않는 환자에 비해 6배 이상 증가된다는 보고는 만성 B형 간염에서 바이러스와 간세포암종에 대한 직접적인 영향을 다시 한 번 확인해주었다[3]. B형 간염에서의 회복을 의미하는 HBsAg 소실을 보인 만성 B형 간염 환자에서도 중간값 126개월 추적 중 5.4%에서 간세포암종이 발생하여 HBsAg이 계속 양성인 환자의 8.7%와 큰 차이가 없는 간세포암종의 발생을 보이므로 HBsAg이 소실된 만성 간염 환자에서도 지속적인 간세포암종 감시 검사가 필요하며[4] HBsAg 소실이 46세 이전에 일어나는 경우는 간세포암종의 발생이 현격히 감소될 수 있으므로[5] 만성 B형 간염 환자를 적절한 시기에 적극적인 치료가 필요하다.

간세포암종의 증상 및 진단

간세포암종은 40대부터 발생이 급격히 증가하고 60대 정도에 최고치를 이룬다. 간세포암종은 증상이 별로 없고 이 시기는 사회 활동을 적극적으로 해나가는 시기에는 피로감, 식욕 부진, 전신 쇠약감 등이 어느 정도 수반될 수밖에 없기에 간세포암종의 아주 초기에 나타날 수 있는 증상들이 간과되어 조기 발견을 어렵게 하는 요인이 된다.

간세포암종의 진단을 위해 사용되는 수단은 크게 혈액 검사를 통한 종양 표지자 검사와 영상진단검사 그리고 조직검사가 있다. 종양 표지자 검사는 여러 가지가 제시되고 있으나, 현재까지 EDRN-NCI 기준의[6] 5단계를 모두 만족하는 간세포암종 표지자는 없으나 임상적으로 현재 가장 유용한 검사는 알파태아단백이다. 영상 진단에는 선별 검사로 사용되는 초음파 검사와 진단적 검사로 이용되는 컴퓨터단층촬영, 자기공명영상 등이 있다. 간세포암종의 진단은 여타 암종

의 진단과 달리 조직 검사에 대한 의존도가 낮고, 조직검사 없이 상당부분 혈액 검사와 영상 검사를 통해 진단이 이루어지게 된다. 이는 80%의 환자가 간경변을 동반하여 조직검사에 따른 심각한 합병증의 가능성이 높고, 간내에 생기는 종괴는 간 주변의 기관 조직으로 인해 접근이 어려운 경우가 상당하며 설사 조직 검사를 한다 하더라도 위양성률이 높고 아주 분화도가 높은 조기 간세포암종은 조직 검사로도 정상 조직과 감별이 어려울 수 있기 때문이다. 또한 특징적인 영상 소견을 보이는 경우 간세포암종의 진단 정확도가 95%에 이른다. 진단적인 것 아니지만 반복 시행에 방사선 노출이나 번거로움이 적어 선별검사로 유용하게 이용되는 검사는 초음파 검사이며, 이에 이상이 있는 경우 추가 검사를 시행하는 것이 일반적이다. 간세포암종의 진단에서 가장 중요한 검사는 CT와 MRI이다. 간세포암종의 진단에 이용되는 CT는 조영제를 이용하여 역동적 CT를 촬영하여야 한다. 간세포암종의 전형적인 역동적 CT 소견은 동맥기에는 간의 다른 부위에 비해 종양 부위에 뚜렷이 높은 조영제의 흐름이 나타나 고음영을 가지는 동맥기 조영증강(arterial phase enhancement)을 나타내고, 문맥기 또는 지연기에는 간의 실질에 혈류의 흐름이 뚜렷하고 동맥혈의 공급을 받는 종양은 주변에 비해 오히려 저음영을 보이는 문맥기 조영감쇄(portal phase washout)

을 보이는 것이다(Fig. 1). CT를 통한 간세포암종 진단의 민감도는 55-80%, 특이도는 89-96%로 보고 되고 있다[7].

간세포암종의 진단에 이용되는 MRI도 T1, T2 등의 영상 외에 조영제를 이용하여 역동적CT와 같은 동맥기, 문맥기, 지연기 영상을 얻는 역동적 MRI가 필수적이다. MRI에서는 CT에서와 같이 동맥기 조영증강과 문맥기 조영감쇄의 특징적인 양상을 역시 관찰할 수 있으며 T2 영상에서 고신호 강도를 보인다(Fig. 2). 최근에는 MRI용 조영제중 간세포에 흡수되었다가 배출 되는 조영제의 사용이 일반화 되고 있다. MRI의 간세포암종 진단의 예민도는 70-91%, 특이도는 77-93%로 보고되고 있다[7].

조직 검사를 이용한 진단은 초음파 유도하 종괴 생검으로 이루어진다. 간세포암종의 진단을 위해 모든 환자에게 필수적인 것이 아니지만 조직 검사를 이용한 진단은 간세포암종에서도 가장 정확하고 중요한 진단법이다.

미국 간학회의 기준과 대한간암연구학회의 기준을 통해 영상의학적인 간세포암종 진단을 정리하면 다음과 같다. 미국 간학회의 기준으로는 간경변증 환자에서 1 cm이 넘는 종괴가 역동적 CT 또는 역동적 MRI 중 어느 하나의 검사에서 전형적인 동맥기 조영증강과 문맥/지연기 조영 감쇄의 소견이 모두 보이면 간세포암종을 진단할 수 있다. 우리나라의

Table 1. Non-invasive diagnosis of hepatocellular carcinoma

In patients with HBV or HCV infection or cirrhosis	
Diagnostic method	α FP \geq 200 ng/mL and one typical imaging technique ^a
or	α FP < 200 ng/mL and two typical imaging technique ^b
or	If mass > 2 cm, one typical imaging technique ^b

^aDynamic CT, dynamic MRI, or angiography.

^bDynamic CT or dynamic MRI.

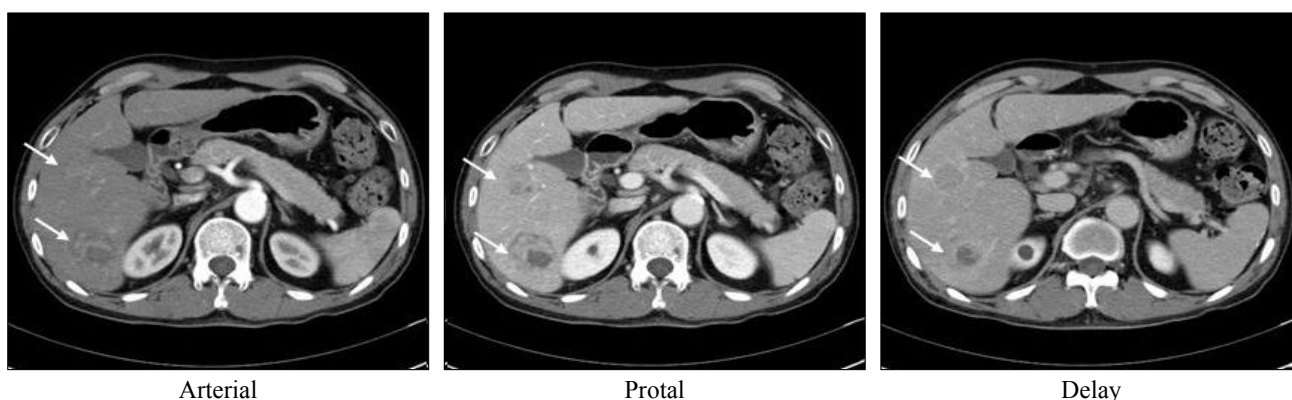


Figure 1. Dynamic CT. Two mass on segment 5 and 6 are indicated by arrow. They shows enhancement on arterial phase and washout on portal and delay phase.

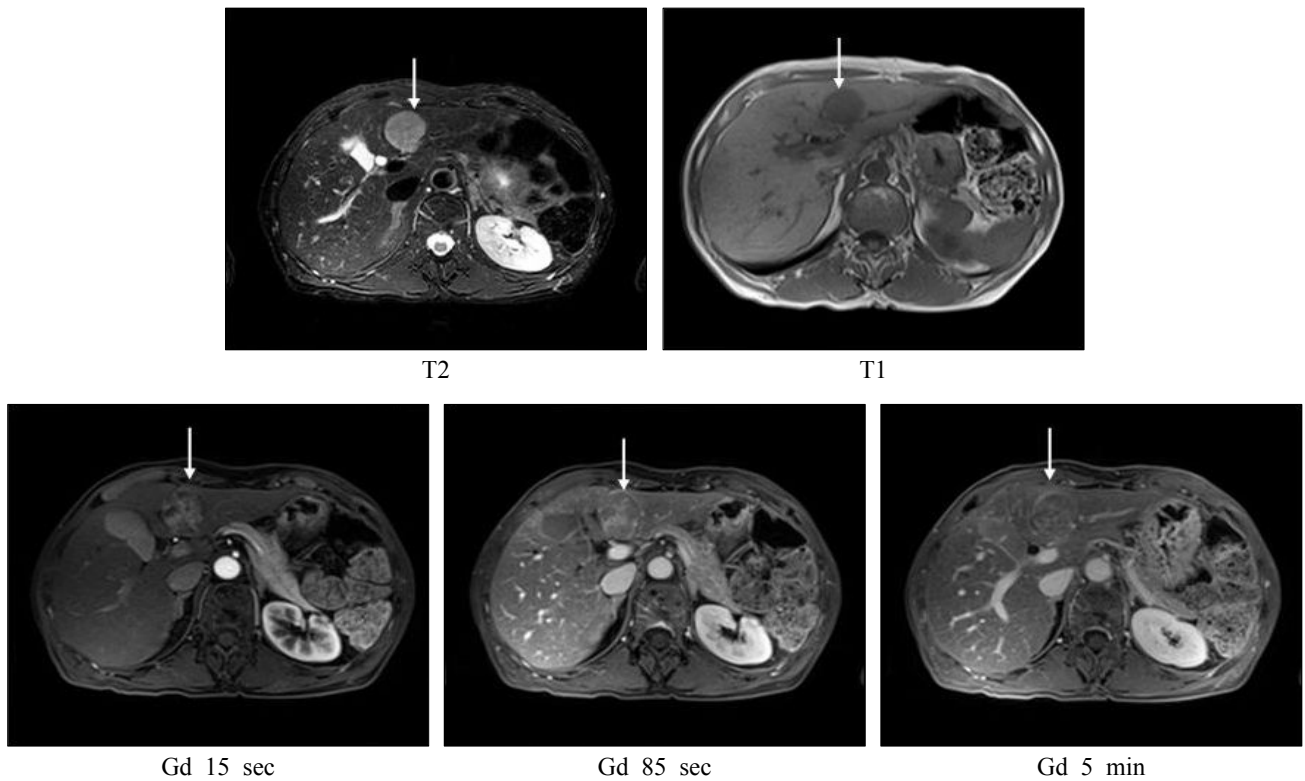


Figure 2. Dynamic MRI. A mass on segment 2 is indicated by arrow. It shows high signal intensity in T2 phase and low signal intensity in T1 phase. It shows enhancement on arterial phase and washout on portal and delay phase.

기준은(Table 1) B형, C형 간염 바이러스 양성 또는 간경변증 환자에서 역동적 CT, MRI 두 가지 검사에서 전형적인 간세포암종의 소견을 보이거나 역동적 CT, MRI, 혈관조영술 중 어느 하나에서 전형적인 소견을 보이면서 aFP가 200 ng/mL 이상인 경우 간세포암종을 진단할 수 있고 특히 종괴가 2 cm 이상인 경우에는 역동적 CT, MRI 어느 한 가지 영상 검사에서 전형적인 양상을 보이는 것만으로 진단할 수 있다.

간세포암종의 병기 설정

암종의 병기 설정은 환자의 예후를 예측하고 적절한 치료 방법을 선택하고 다양한 연구들에서 이루어진 결과들을 일관성 있게 이해하게 함으로써 환자의 치료에 도움이 되므로 여러 암종에서 표준적인 병기를 설정하여 다양하게 이용하고 있다. 대부분의 고형암은 일반적으로 종양의 크기, 침윤 정도, 주변 장기 또는 원격 전이를 기준으로 병기를 설정하며 이들의 등급에 따라 분별력을 가지며 환자의 예후를 예측할 수 있고 적절한 치료 방향이 설정되고 있다. 하지만 간

세포암종 환자가 대부분 기저 만성 간질환을 가지며 또한 80%에서 간경변증을 동반하므로 기저 간기능 저하로 인한 예후가 간세포암종의 예후에 영향을 미치며, 일부에서는 기저 간기능이 간세포암종의 진행 정도보다 더욱 심대한 영향을 미치는 예후 결정 요소가 된다. 따라서, 간세포암종에서는 크게 암의 진행정도와 잔존 간기능이 모두 예후에 중요한 한 축이기 때문에 여타 종양에 달리 많은 병기 설정에 대한 연구가 이루어졌고 현재 가장 대표적으로 사용되는 병기 체계는 TNM과 BCLC이다.

TNM은 여타 고형암종에서도 유용하게 이용되는 암의 진행 정도만을 평가하는 보편적 체계로 2010년에 7판이 나오며 간세포암종에서도 약간의 변화가 이루어졌다. 우리나라에서는 대한간암연구학회에서 받아들인 일본에서 사용되는 좀더 간략화되어 있는 modified TNM도 사용되고 있다(Fig. 3). TNM 병기는 간절제술을 시행받는 기저 간기능이 대체로 잘 유지되고 있어 예후에 대한 간기능의 영향이 대체로 없는 환자에서는 예후를 잘 반영하지만 간기능 저하를 동반한 경우에는 그 효용이 감소한다. 1999년에 유럽 바르셀로나 그룹

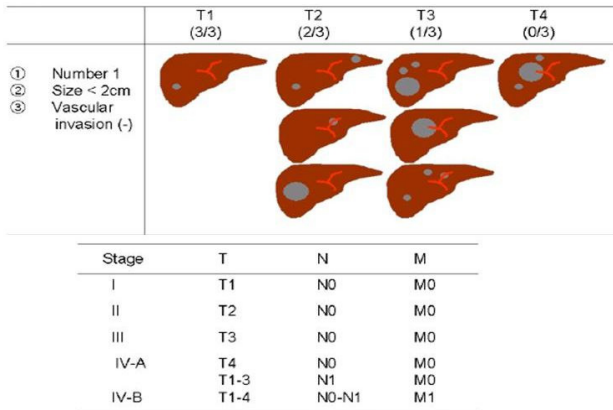


Figure 3. Modified TNM stage.

에서 발표한 후 2005년 미국간학회에서도 채택한 체계가 BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) [8]는 간기능과 performance status, 종양의 진행 정도에 따라 다섯 가지의 병기로 나누고 이를 통해 치료 알고리즘까지 제시한 첫 병기이다(Fig. 4).

간세포암종의 치료

간세포암종 치료의 핵심은 암종의 진행 정도뿐 아니라 기저 간기능을 둘 다 고려하여야 한다. 또한 간이라는 장기가 가지는 해부학적, 영상의학적 제한사항까지도 고려하여 치료 방향을 결정하여야 하므로 매우 다양한 치료 방법이 시도되고, 또한 한 가지 또는 한번의 치료가 아닌 여러 치료방법을 복합적, 반복적 치료로 고려하여야 하는 경우도 많다. 따라서 간세포암종의 다양한 치료 방법에 대한 임상적 유용성과 한계점을 이해하는 것이 간세포암종 치료에서는 매우 중요하다.

간세포암종 치료는 크게 두 가지로 나눌 수 있는데 간이식, 간절제술, 국소소작술을 포함하는 5년 생존율 50% 정도를 기대할 수 있는 근치적 치료와 간동맥 화학색전술, 표적항암치료를 비롯한 항암 화학요법, 방사선 치료 등의 보존적 치료이다.

간이식

간이식은 간세포암종의 제거와 동시에 간기능 저하를 동반하는 간을 동시에 제거, 대체함으로써 간세포암종의 완치와 함께 동시에 간기능 개선까지 도모할 수 있는 좋은 치료법이다. 1996 Milan 그룹이 혈관 침범이나 간외 전이가 없고

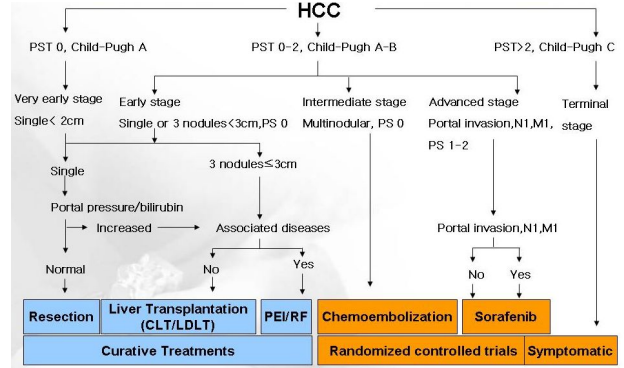


Figure 4. BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer).

한 개의 종양이 5 cm 이내이거나 3개 이하면서 모두가 3 cm 이하인 간세포암종의 간이식후 5년 생존율이 70%를 상회한다는[9] 보고를 함으로써 Milan 기준에 합당한 대체로 초기 간세포암종은 간이식이 주요한 치료법으로 자리 잡았다.

간절제술

간절제술은 5년 생존율이 50%를 상회하는 간세포암종 치료의 근간이 되는 치료 방법이다. 1970년대까지 간절제술 후 사망률이 10-20%에 이르렀으나 최근에는 사망률이 1% 이하로 보고되는 안전하고 효과적인 치료이다. 하지만 간절제술 후 5년에 70%에 이르는 재발률은 여전히 간절제술의 한계로 자리 잡고 있다. 간절제술은 간기능이-원칙적으로 Child Pugh A 환자로 문맥압 항진의 증상 징후가 없는 보존되면서 재발의 가능성이 매우 높다고 여겨지는 크거나 다수의 종양, 또는 혈관 침범이 의심 되는 경우가 아니고 절제가 가능한 종양에서는 일차적으로 적용될 수 있다.

국소 소작술

국소 소작술에는 고주파 열치료가 주로 이용되고 있다. 고주파소작술은 초음파나 CT로 간세포암종을 확인하면서 직접 그 부위에 고주파 진동을 통해 발열을 유발하여 간세포암종의 열성 괴사를 유도하는 물리적 치료법이다. 한 개의 전극을 삽입하여 얻을 수 있는 괴사 범위는 최대 5 cm 정도이므로 일반적인 치료 적응은 단일 종양 4 cm 이내, 다발성인 경우 종양 3개까지 모두 3 cm 이내인 경우 적용하는 것이 일반적이다. 간기능은 치료에 장애가 되는 복수나 혈액응고장애 등의 간기능 저하가 없어야 한다. 고주파 소작술의 치료 성공률은 90%에 이르고 5년 생존율은 40-58%로 보고 되

고 있으며 5 cm 이하인 경우 수술과 비교하여도 생존율과 재발률이 유사하다는 보고도 있다[10].

간동맥 화학색전술

간동맥 화학색전술은 간세포암종이 정상 간조직과 달리 주로 간동맥으로부터 과형성된 이상 혈관으로부터 혈액을 공급받는 과혈관 종양이라는 특성을 이용한 치료법이다. 대퇴동맥을 이용해 카테터를 간동맥에 위치시키고 조영제를 이용해 과혈관 종양을 확인하고 종양으로 가는 혈관의 가능한 말단부까지 마이크로 카테터를 위치시킨 후 항암제와 섞인 색전물질인 리피오돌, 젤폼을 주입함으로써 혈관 색전과 항암 화학 요법을 둘 다 이용하는 방법이다. 간동맥 화학 색전술의 효과에 대해서는 오랫동안 의견이 분분하였으나 2002년에 유럽과 아시아에서 치료 받지 않는 환자에 비해 뚜렷한 생존율 향상이 증명된 후 간세포암종의 표준 치료의 하나로 자리를 잡았다. 간동맥 색전술의 치료 적응은 근치적 치료 방법이 불가능하거나 선택할 수 없는 환자에서 간외 전이가 없고 주문맥에 침범이 없는 경우가 일반적인 적응이다. 간세포암종에서는 간동맥을 통해 간으로 직접 고용량의 항암제를 주입하는 간동맥 화학요법도 시행되는데 문맥 침범을 동반한 진행성 암에서도 종종 상당한 치료 효과를 보이고 있다. 최근에는 부작용을 줄이고 효과를 높이기 위해 특수제작된 doxorubicin을 서서히 배출하는 작은 구슬(drug eluting beads)들을 이용한 치료가 이루어지고 있으며 Y⁹⁹ 흡착하고 있는 색전 물질을 간동맥을 통해 종양에 선택적으로 주입하는 간동맥 방사선색전술도 이루어지고 있다.

항암화학 요법

전통적으로 간세포암종은 다약제 내성 유전자 발현도가 높아 고식적 항암 치료제에 대해 거의 효과를 보이지 않았으며 간기능이 감소된 환자가 많아 치료 중 간기능 악화나 합병증으로 인해 치료를 지속할 수 없는 경우가 많아 항암 치료의 사각지대였다. 하지만 2007년 sorafenib이라는 표적 항암 치료제가 간세포암종에서 효과를 보인다는 대규모 3상 연구가 발표된 이후 근치적 치료를 받을 수 없는 진행성 간세포암종 환자에서 표준 치료로 자리를 잡았다[11]. Sorafenib은 치료를 받지 않는 군에 비해 31%의 생존 기간을 연장하며 42%의 질병진행까지의 기간을 감소시키는 효과가 있었다. 표적 항암 치료의 적응은 간기능이 어느 정도 보존되는

Child Pugh A 환자 중 근치적 치료가 불가능하고 간동맥 색전술도 적응이 되지 않는 전이가 있거나 혈관침범이 심한 환자가 주로 치료의 대상이 된다.

방사선 치료

방사선 치료는 전통적으로 간세포암종 치료에는 효과 없고 부작용은 많은 치료로 간주되어 왔다. 간세포암종이 대체로 방사선에 내성을 보이고 정상 간조직은 방사선에 감수성을 보여 방사선 손상은 많기 때문이다. 하지만 최근 의학 기술의 발달로 간세포암종에 좀더 많은 방사선을 집중적으로 주면서 주변 정상 조직에는 손상을 최소화하는 기술이 발전함으로써 근래에는 방사선 치료가 중요한 한가지 수단으로 인정받고 있다. 특히 방사선 치료는 치료가 힘든 문맥 침범에서 상당한 치료 효과를 보이는 것으로 알려져 있고, 간동맥 화학색전술과 함께 사용하는 경우 치유 효과를 배가시키는 것으로 보고되고 있다. 하지만 아직까지 방사선 치료는 간세포암종 치료에서 일차적 선택 방법이라기보다는 다른 치료와 병행 또는 보조적으로 시행함으로써 치료 효과를 높일 수 있는 방법이다. 최근에 국내에도 도입된 양성자 치료도 방사선 치료의 일종으로 일반적인 방사선 치료보다 주변 조직에 영향을 더 적게 주면서 더 높은 선량을 종양에 줄 수 있어 기대되는 치료법이나 아직은 임상적 유용성에 대한 연구가 너무 부족하여 정립된 치료라 할 수는 없다.

간세포암종의 감시 검사

간세포암종은 고위험군이 상당히 잘 알려진 악성 종양이다. 이런 경우는 선별(screening) 검사가 아닌 지속적 반복적인 감시(surveillance) 검사가 중요하다. 감시 검사의 방법은 가장 효과적이면서 저렴한 검사방법을 이용하여 조기 발견이 용이한 적절한 시간 간격으로 이루어져야 한다. 간세포암종에서는 초음파가 가장 덜 침습적이고 종양의 발견에도 유용하다고 평가되고 있다. 하지만 간경변증 환자에서는 재생 결절, 이형성 결절과 같은 초음파상 간세포암종과 감별이 매우 어려운 종괴가 보이는 경우가 많아 좀더 민감도를 높이기 위해 가장 유용하다고 알려진 종양 표지자인 알파태아단백을 함께 이용하는 것이 추천되고 있다. 간세포암종의 크기가 두 배가 되는 시간은 14-398일로 알려져 있고 조기 간세포암종은 117일 정도로 알려져 추천되는 검사 간격은 6개월

이다. 간세포암종에서는 감시 검사가 환자의 조기 발견과 생존율 향상에 기여한다는 전향적 무작위 연구가 2004년에 발표되어 감시검사의 중요성을 환기시키고 있다[12]. 이 연구는 만성 B형 간염 환자 19,200명을 6개월 간격의 초음파와 알파태아단백으로 감시 검사를 한 그룹과 하지 않고 추적한 그룹으로 나누어 연구를 진행하였다. 감시검사 그룹에서는 86명이 하지 않은 그룹은 67명이 간세포암종을 진단받았다. 감시 검사한 그룹은 I, II 병기 환자가 74.4%였고 수술을 받은 환자가 46.5%였으나 감시 검사를 하지 않은 그룹은 각각 37.3%와 7.5%로 감시 검사한 그룹이 높은 조기 발견과 근치적 치료가 가능하였다. 또한 생존율에서도 감시 검사 그룹이 5년에 46.4%인 반면 감시 검사를 하지 않은 그룹은 0%로 나타나 간세포암종의 위험군에서의 감시 검사는 필수적이라는 것을 확인하여 주었다. 현재 대한간암연구학회가 추천하는 감시 검사 대상 환자는 B형, C형 간염이나 어떠한 원인에서든 간경변증이 있는 환자는 6개월에 1회 알파태아 단백 검사와 함께 초음파 검사를 권고하고 있다.

결 론

간세포암종은 우리나라에서 4위의 발생을 보이는 주요한 암종이고 주로 40-50대의 남성 환자에서 발생률이 매우 높아 경제 사회적 파급 효과가 상당한 악성 종양이다. 최근의 의학적 발전은 간세포암종의 진단과 치료 효과를 상당히 호전시키고 있다. 간세포암종은 위험군이 잘 알려져 있는 종양으로 이들에 대한 6개월 간격의 지속적인 감시검사는 조기 진단과 예후를 향상시킬 수 있는 것으로 검증되어 있다[12]. 특히 B형, C형 간염 환자에서는 적절한 항바이러스 치료를 받는 경우 간세포암종의 발생을 줄일 수 있는 것으로 보고되고 있으므로 만성 간염의 시기부터 지속적인 관리와 치료가 중요하다. 또한 진행된 시기에 발견된 경우라 하더라도 적극적인 치료는 환자의 삶의 질과 예후를 호전시킬 수 있으므로 항상 주의를 기울여야 할 것이다. 전술 한 바와 같이, 간세포암종은 여타의 고형암과 감시검사의 필요성에서부터

진단방법, 치료방법에서 상당한 차이가 있다. 따라서 이를 이해하고 일차 진료 현장에서 환자를 대한다면 환자의 진료와 예후 향상에 큰 도움이 될 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Cheon JH, Park JW, Park KW, et al. [The clinical report of 1,078 cases of hepatocellular carcinomas: National Cancer Center experience]. Korean J Hepatol 2004;10:288-97.
2. Beasley RP, Hwang LY, Lin CC, et al. Hepatocellular carcinoma and hepatitis B virus. A prospective study of 22 707 men in Taiwan. Lancet 1981;2:1129-33.
3. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. Jama 2006;295:65-73.
4. Yuen MF, Wong DK, Sablon E, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B in the Chinese: virological, histological, and clinical aspects. Hepatology 2004;39:1694-701.
5. Kim JH, Lee YS, Lee HJ, et al. HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B: implications for hepatocellular carcinoma. J Clin Gastroenterol;45:64-8.
6. Pepe MS, Etzioni R, Feng Z, et al. Phases of biomarker development for early detection of cancer. J Natl Cancer Inst 2001;93:1054-61.
7. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, et al. Accuracy of ultrasonography, spiral CT, magnetic resonance, and alpha-fetoprotein in diagnosing hepatocellular carcinoma: a systematic review. Am J Gastroenterol 2006;101:513-23.
8. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Semin Liver Dis 1999;19:329-38.
9. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693-9.
10. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2006;243:321-8.
11. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-90.
12. Zhang BH, Yang BH, Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:417-22.