

국소치료술 및 경동맥화학색전술

정진욱

대한간암연구회, 국립암센터

영상의학분과: 김영준(건국대), 신성욱(성균관대), 신용문(울산대), 신지훈(울산대), 윤창진(서울대), 이광훈(연세대), 이정민(서울대), 임현철(성균관대), 정환훈(고려대), 조윤구(보훈병원), 최준일(국립암센터)

국소 치료술

국소 치료술은 시술이 간편하고 주변 간 조직 손상을 덜 주면서 종양을 괴사시킬 수 있다는 장점으로 인해 간세포암종의 비수술적 치료법으로 널리 이용되고 있다. 현재 고주파 열치료술과 에탄올 주입술이 표준적 국소 치료술이며, 초단파 소작술, 레이저 소작술, 냉동 소작술, 아세트산 주입술, 고강도 집속 초음파 치료술(HIFU) 등은 임상적 시도(clinical trial)로 분류된다.

국소 치료술의 적응증은 연구자나 시술법에 따라 차이가 있으나, 단발성 종양은 장경 5 cm 이하, 다발성 종양은 3개 이하이고 장경이 3 cm 이하일 때 국소 치료술을 고려할 수 있다. 간세포암종 종양의 크기가 작을수록 치료 성공률이 높아, 직경 3 cm 이하의 종양에서는 80% 이상의 높은 완전 괴사율을 나타낸다.¹⁴⁶ 국소 치료술이 가장 효과적인 간세포암종은 Child-Pugh 등급 A이면서, 직경 2 cm 이하인 단일 결절이다. 현재 이러한 경우에 우선 적용되는 치료법은 수술적 절제술이다.^{8,147} 그러나 국소 치료술도 수술적 절제술과 비슷한 결과를 나타내어 국소 치료술을 일차 치료법으로 고려해야 한다는 주장도 있다.¹⁴⁸ 현재 국소 치료술을 보다 큰 종양에 적용하기 위해 치료 부위를 넓히려는 노력을 하고 있으나, 아직 치료 성공률은 종양의 크기와 밀접한 관계가 있다. 교정 후 혈소판이 5만/mm³ 이하이거나 프로트롬빈 시간이 50% 이하일 때는 시술에 따른 출혈 위험성이 높으므로 시술을 피해야 한다.

1. 고주파 열치료술

고주파 열치료술은 현재 가장 널리 이용되고 있는 간세포암종 종양 소작술이다. 고주파 열치료술은 종양 내에 삽입한 전극 주위로 매우 빠른 고주파 교류(460 to 500 kHz)를 흘려서 분자들간의 마찰을 유도함으로써 종양과 그 주위 조직을 가열하여 괴사를 유도한다. 종양 조직은 그 온도가 45~50°C에서 3분 이상 그리고 60°C 이상에서는 거의 즉시 단백질의 변성과 세포막의 파괴로 인하여 응고성 괴사가 일어난다.

고주파 열치료술의 장점은 적은 횟수의 시술로 완전 괴사를 유도하여 높은 종양괴사 효과를 나타낸다는 점이며, 간세포암종 종양의 크기가 2 cm 이상인 경우 에탄올 주입술에 비하여 높은 종양괴사율을 보인다.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ 시술에 따른 초기 종양 괴사율은 96% 이상으로 보고되고 있으며,¹⁵⁰⁻¹⁵⁴ 추가적인 고주파 열치료술을 시행하여 이를 100%까지 높일 수 있다고 보고되었다.¹⁵³ 국소 재발률은 0.9~14%로 보고되고 있다.^{148,155,156} 고주파 열치료술의 단점으로 간문(hilum) 주위나 대장과 같은 주요 장기가 간세포암종에 인접한 경우 시술 합병증의 위험성이 높아지고, 비교적 큰 혈관 주위에 종양이 인접한 경우 열 씻김 현상(heat sink effect)으로 인하여 열 전달이 충분하지 않아 치료 효과가 떨어질 수 있으며, 또한 일반적으로 알코올 주입법에 비해 부작용이

상대적으로 많다.^{150,157,158} 고주파 열치료술의 합병증으로 인한 사망률은 0.1~0.5%이며, 주요 합병증은 5% 이내의 빈도로 보고되었다.^{148,157,158}

고주파 열치료술 후 기대되는 간세포암종 환자의 장기 생존율은 종양 크기에 따라 차이가 있는데, Child-Pugh 등급 A 이면서 장경 2 cm 이하의 종양은 3년 생존율이 90% 내외이고 5년 생존율이 65~70%,^{148,155,156} 장경 2~5 cm의 종양은 3년 생존율이 65~75%이고 5년 생존율이 50% 내외로 보고되고 있다.^{155,156} 간세포암종 환자에서 고주파 열치료술과 에탄올 주입술을 비교한 여러 무작위 대조연구에서는^{149-151,153,154} 고주파 열치료술이 유의하게 낮은 국소 재발률을 나타내어 높은 종양괴사 효과를 나타내었고, 생존율의 비교에서도 고주파 열치료술이 유의하게 높거나 비슷한 결과를 나타내었다. 특히 최근 4편의 무작위 대조연구를 메타 분석한 연구에서 고주파 열치료술의 3년 생존율이 에탄올 주입술에 비하여 유의하게 높은 것으로 보고되었다.¹⁵⁹ 그러나 직경 2 cm 이하의 간세포암종에서는 분명한 생존율의 차이가 없었다.

고주파 열치료술과 수술적 절제술을 비교한 연구는 아직 충분치 않으나 직경 4~5 cm 이하의 간세포암종 종양을 대상으로 한 연구들에서 고주파 열치료술은 수술적 절제술에 비하여 비슷한 치료효과와 장기 생존율을 보고하고 있어¹⁶⁰⁻¹⁶³ 향후 고주파 열치료술의 확대 적용을 기대할 수 있게 한다. 최근에 보고된 무작위 대조연구에서는 직경 5 cm 이하의 단일결절을 가진 총 180명의 간세포암종 환자를 대상으로 고주파 열치료술과 수술적 절제술을 비교한 결과, 고주파 열치료술과 수술적 절제술의 1, 2, 3, 4년 생존율과 무병 생존율이 차이가 없으며, 장경 3 cm를 기준으로 하여 3 cm 이하의 종양과 3.1 cm에서 5 cm 이하의 종양에서 분석한 결과에서도 두 치료술간에 차이가 없음을 보고하였다.¹⁶⁰ 그러나 한 편의 단일기관 무작위 대조연구 만으로 결론을 내리기 어려우며 잘 계획된 다기관 연구로써 그 결과가 확인되어야 한다.

2. 에탄올 주입술

에탄올 주입술은 간편히 시술할 수 있고 부작용이 적은 장점으로 간세포암종 치료술로서 널리 사용되었으나 최근에는 고주파 치료술로 대체되고 있는데, 이는 고주파 치료술에 비해 여러 번에 걸쳐 시술해야 하고 직경 3 cm 이상의 종양은 완전괴사가 어렵다는 단점에 기인한다. 따라서, 장경 3 cm 이하이며 3개 이하인 간세포암종일 때 주로 시술된다. 에탄올 주입술의 종양 괴사율은 연구자에 따라 66~100%로 다양하게 보고되고 있다.¹⁵⁰⁻¹⁵⁴ 치료 효과는 종양 크기가 중요하여 장경 2 cm 이하 종양에서는 90% 이상의 종양 괴사율을 보이나 크기가 커질수록 괴사율이 떨어져서 3~5 cm 에서는 약 50% 정도의 종양 괴사율을 보인다.¹⁶⁴⁻¹⁶⁷ 국소 재발률은 연구자마다 그 기준이 상이하여 통일된 기준을 마련하기 힘들다, 약 24~34% 정도로 보고되고 있다.^{151,152} 에탄올 주입술 후 기대되는 장기 생존율은 Child-Pugh 등급 A이면서 장경 2 cm 이하의 단일 종양은 3년 생존율이 70~80% 이상, 5년 생존율이 50% 이상 보고되고 있고,^{151,152,168,169} 장경 2~3 cm의 종양은 3년 생존율이 47~64%로 보고되었다.^{155,156}

에탄올 주입술과 수술적 절제술을 비교한 연구들에서 간기능이 Child-Pugh 등급 A나 B인 장경 3 cm 이하의 단일 종양의 경우는 에탄올 주입술과 수술적 절제술간에 생존에 뚜렷한 차이가 나지 않는다.¹⁷⁰⁻¹⁷² 장경 3 cm 이하의 1~2개의 결절을 가진 총 76명의 간세포암종 환자를 대상으로 한 무작위 대조연구에서 두 군간에 생존율과 재발률의 차이가 없음을 보고하였다.¹⁷⁰ 그러나 무작위 대조연구는 단 한 편에 불과하고, 이 연구도 생존율이 아닌 종양 재발률을 기준으로 표본 크기를 계산하였고, 두 그룹간의 생존율에 통계적 차이가 없었다고 하지만 5년 생존율은 각기 46%와 81.8%로 큰 차이가 있었다. 따라서, 아직 완전한 결론을 내리기에는 부족하며 더 많은 전향적 대조연구로써 확인해야 한다.

3. 기타 임상적 시도(clinical trial) 중인 국소 치료법

고주파 열치료술과 에탄올 주입술 외에 초단파 소작술, 레이저 소작술, 냉동 소작술, 경피적 아세트산주입술, 고강도 집속 초음파치료(HIFU), 홀mium 주입술 등 여러 치료가 시도되고 있고 기술적 발전을 이루고 있으나, 아직까지 다른 표준적 치료법들과의 대조 연구가 거의 없었으며, 지금까지 어느 임상적 시도도 고주파 열치료술보다 우수한 임상 결과를 보이지 않아서 현 단계에서 그 임상적 적응증을 제시하기 어렵다.

4. 권고사항

- 1) 고주파 열치료술은 직경 3 cm 이하의 단일 간세포암종에서 근치적 치료법으로 적용할 수 있다(증거순위 I).
- 2) 고주파 열치료술은 종양 괴사 효과나 생존율에서 에탄올 주입술보다 우수하다(증거순위 I). 다만 직경 2 cm 이하의 간세포암종인 경우 두 치료법의 효과는 동등하다(증거순위 II-1).
- 3) 임상적 시도 중인 치료술들은 아직 기존의 표준적 치료들과 대조연구가 없고 분석 가능한 대상 환자 수가 적어, 표준적 치료 대상이 되는 간세포암종 환자들에게 일반적으로 적용되지 않는다(증거순위 II-3).

경동맥화학색전술(Transarterial Chemoembolization, TACE)

간세포암종으로 진단받은 환자들 중 수술이 일차적으로 고려되지 않는 대부분의 환자들은 간 내에 다발성 종양을 갖고 있거나, 종양 주변으로 충분한 절제구역을 확보할 수 없거나, 문맥 내에 침습이 있거나, 간기능이 저하되어 있다.¹⁷⁵ 이러한 환자에서 가장 흔히 사용되는 치료법이 경동맥화학색전술(TACE)로서 간세포암종에 대한 화학요법과 선택적 허혈에 의한 종양 괴사 효과를 동시에 보고자 하는 치료법이다. TACE는 종양이 큰 경우에는 반복적 치료에도 불구하고 암이 완전히 소실되는 빈도가 낮으므로 근치적 치료법으로 분류되지는 않지만 종양이 4 cm보다 작은 경우에는 미세도관으로 영양혈관을 초선택하여 완전한 TACE를 시행함으로써 50% 이상에서 완전 종양 괴사를 유도하는 항암 효능을 보인다.^{174,175} 최근 일본간암연구회에서 발표한 전향적 코호트연구 결과에 따르면, 8,510명에서 시행한 TACE의 전체 1, 3, 5, 7년 생존율은 각각 82%, 47%, 26%, 16%이었고, 종양의 크기가 5 cm 이상인 경우의 1, 3, 5년 생존율은 각각 63%, 30%, 16%이었다.¹⁷⁶ 한편, 절제불가능 간세포암종에서 TACE가 대조군(무치료군)에 비해 생존율을 증가시킨다는 무작위 대조연구가 발표되었고,^{177,178} 이들의 meta-analysis를 통하여 TACE가 생존율을 향상시킴이 밝혀졌다.^{179,180} 다만, 무작위 대조연구의 대상에서 제외된 수행능력 저하, 주문맥 혈관침습, Child-Pugh 등급 C, 간 외 전이 등 나쁜 예후 인자를 가진 환자군에서의 TACE 생존율 향상 효과와 적응증에 관해서는 추가적인 연구가 필요하다.

수술 거부나 수술 위험성 등으로 인해 절제 가능한 간세포암종에 시행되는 TACE 치료 성적으로서, 4 cm 이하의 간세포암종에서 성공적으로 subsegmental TACE가 시행된 경우 그 5년 생존율은 53% 가량으로 보고되었다.¹⁷⁴ 그리고, 절제 가능한 환자에서 1차 TACE 시행 후 절제술과 TACE 치료를 비교한 국내의 전향적 코호트연구 결과에 따르면 UICC T1, T2 병기의 경우 절제술군이 TACE군보다 의미 있게 생존율이 높았으나, T3 병기에서는 두 군간에 비슷한 생존율을 보였다. 그런데 T1, T2 병기의 경우도 TACE 후 리피오돌이 조밀하게(compact) 유지되는 경우에는 수술군과 비슷한 생존율을 보였다.¹⁸¹ 그러므로, 수술적 절제가 가능하다더라도 환자가 수술을 거부하거나 수술 위험성이 높은 경우에 TACE 치료를 대체 치료로 시행할 수 있다. 그러나, 절제 가능한 간세포암종에서 1차적으로 TACE를 시행하여 초기 치료 결과를 평가한 뒤 수술 여부를 결정하는 치료 방침의 적합성에 관해서는 무작위 대조연구가 필요하다.

문맥침습이 있는 간세포암종에서의 TACE는 간기능이 좋은 경우 치료 후 간기능 저하의 위험성은 매우 낮다고 보고되었고,^{182,183} 반복적인 TACE 치료로 1년 생존율이 25~35%, 3년 생존율이 9~10%로 보고되었다.^{184,185} 주문맥이나 그 1차 분지침습이 있는 간세포암종을 대상으로 한 전향적 연구에서는 TACE 치료군(5.0~5.1개월)이 비치료군(2.6~3.0개월)보다 2~2.5개월 중앙 생존 기간이 길었으나, 환자 수가 적어 통계적 유의성을 증명하는 데에는 실패하였다.^{178,182} 그러나, 국내 연구의 결과 주문맥이나 그 1차 분지침습이 있는 간세포암종 중에 종양의 성장 형태가 결절성이거나 그 범위가 국한되어 있을 때에는 TACE 치료군의 중앙 생존 기간이 22~30개월로 좋은 성적을 보이므로 이 환자군에 대한 적극적 치료를 고려할 수 있다.^{182,184} 최근 주문맥침습 간세포암종에 대해 TACE 치료 후 방사선치료를 병용한 치료효과가 TACE 단독치료에 비하여 좋은 결과를 보였다는 보고가 있다.¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ 따라서, 문맥침습이 있는 간세포암종 치료에 있어서는 다양한 단독 치료 및 병용 치료 간의 잘 고안된 무작위 대조연구가 필요하다.

비교적 작은 크기의 종양에서 TACE를 다른 국소치료술과 병행하여 치료 반응과 생존율이 향상되었다는 보고가 있다. TACE 단독 치료와 알코올 주입술과의 병용치료를 비교한 연구에서 2년 생존율은 병용치료군(38.7%)이 TACE 단독치료군(18%)보다 좋았다.¹⁸⁹ 또한, 결절의 크기가 직경 5 cm 이하이거나 혹은 직경 3 cm 이하이면서 3개 이하의 결절을 가진 간세포암종 환자를 대상으로 TACE와 고주파 열치료술의 병용치료 시행 군과 간절제술 시행 군을 비교한 후향적 연구에서 두 군간의 생존률에 유의한 차이가 없었으며, 병용치료군의 1년, 3년, 5년 생존율은 98%, 94%, 75%, 간절제술군은 97%, 93%, and 81%이었다.¹⁹⁰ 그러므로, TACE에 불완전한 효과를 보이는 간세포암종 중 국소 치료술이 가능한 경우에 경피적 알코올 주입술이나 고주파 열치료술 병용치료를 고려할 수 있다. 한편 종양으로 인한 동정맥 단락이 심하여 TACE가 어려웠던 경우 병소에 방사선치료 후 약 20% 환자에서 혈관폐색이 유도되어 TACE 시술이 가능하였다.¹⁹¹

기타 임상적 시도(clinical trial) 중인 치료술

1. 약물방출미세구(Drug eluting bead)를 이용한 화학색전술

약물방출미세구의 이론적 장점은 항암제가 서서히 방출됨으로써 간세포암종 조직에서는 지속적으로 약물 고농도가 유지되는 반면 혈장 약물 농도는 낮게 유지되어 전신 부작용이 적다는 점이다.¹⁹² 현재 2개의 제 1상/2상 연구가 시행되었는데, 기존의 TACE에 비하여 종양의 괴사/축소 효과는 높은 경향을 보이며, 탈모, 혈구 세포의 감소, 심부전 등 독소루비신에 의한 전신 부작용은 발생되지 않고, 발열이나 복통 등의 색전술후증 후군도 비교적 경하다고 보고되었다.^{193,194} 그러나, 간농양이 상대적으로 높은 비율로 보고되었으며,¹⁹⁴ 간 이외의 장기로 주입되었을 때 기존의 TACE보다 심한 합병증 발생이 예상되고, 장기 생존율은 보고되지 않았다. 따라서, 현재 약물방출미세구의 적응증을 제시하기 어려우며, 기존의 TACE와 비교하여 장기 생존율과 부작용 및 비용-효과에 관한 전향적 대조연구를 통한 적응증 탐색이 필요하다.

2. Yttrium (90Y) microsphere를 이용한 방사선색전술

간세포암종 환자에서 Yttrium (90Y) microsphere를 이용한 방사선색전술(radioembolization)에 관하여서는 한 편의 2상 연구 결과가 보고되었다.¹⁹⁵ 종양 반응률은 기존의 TACE와 비슷하며, 문맥 침범이 없는 환자에서의 중앙 생존 기간은 15.4개월로 기존의 TACE와 차이를 보이지 않았다. 분지 문맥으로의 침윤이 있는 환자에서의 중앙 생존 기간은 10개월, 주문맥침습이 있는 환자에서의 중앙 생존 기간은 4.4개월로 기존의 TACE와 뚜렷한 차이가 없었다.¹⁹⁵ 방사선색전술의 종양 괴사능에 대한 연구로 시술 후 간 이식술을 시행한 35명의 환

자들을 대상으로 한 연구에서 종양 크기가 3 cm 이하, 3~5 cm, 5 cm 이상에 따라 각기 그 조직학적 완전 괴사율이 89%, 65%, 및 33%로 보고되었다.¹⁹⁶ 그러나, 이 연구는 전체 치료군에 대한 기술이 없어 치료효과가 우수한 환자가 선택되었을 가능성이 있어 이를 감안하여 해석되어야 할 것이다.

Yttrium (90Y) microsphere를 이용한 방사선색전술의 장점은 TACE 후 흔히 나타나는 색전술후증후군과 같은 전신 부작용이 적다는 점이다. 그러나, 임상 적용 초기에 시행된 후향적 연구에서는 치료로 인한 사망이 약 10%에서 발생되었다고 보고되어 적절한 환자의 선정이 중요하다고 여겨진다.¹⁹⁷ 한편, 간 이외의 장기로 주입되었을 때 기존의 TACE보다 심한 합병증이 발생하므로 이에 대한 각별한 주의와 경험을 요한다. 아직 다른 치료법과의 비교연구 결과가 거의 보고되어 있지 않으며, 높은 비용과 시술 전 대상환자 선택 과정의 번거로움이 있다. 따라서, 현재 간세포암종 환자에서 방사선색전술의 적응증을 제시하기 어려우며, 기존 TACE와 비교하여 장기 생존율, 부작용 및 비용-효과에 관한 전향적 대조연구를 통한 적응증 탐색이 필요하다.

3. 권고사항

- 1) 근치적 치료가 불가능한 간세포암종 중 주혈관 침습이나 간의 전이가 없는 경우에 TACE 치료는 생존율을 향상시킨다(증거순위 I).
- 2) 수술적 절제술이나 국소 치료술이 어려운 경우 TACE를 효과적인 치료법으로 시행할 수 있다(증거순위 II-1).
- 3) 간문맥침습이 있는 간세포암종 중 잔존 간기능이 좋고 간 내 종양이 국소적인 경우 선택적 TACE를 시행할 수 있다(증거순위 II-3).
- 4) TACE로 불완전한 효과가 예상되는 간세포암종에서는 경피적 알코올 주입술(증거순위 II-3), 고주파 열 치료술(증거순위 II-2), 및 방사선치료(증거순위 III) 병용치료를 고려한다.
- 5) 임상적 시도중인 치료술들은 아직 기존의 표준적 치료들과 대조연구가 없고 분석 가능한 대상 환자 수가 적어, 표준적 치료 대상이 되는 간세포암종 환자들에게 일반적으로 적용되지 않는다(증거순위 III).

참고문헌

146. Sala M, Llovet JM, Vilana R, Bianchi L, Sole M, Ayuso C, Bru C, et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2004;40:1352-1360.
147. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2003;362:1907-1917.
148. Livraghi T, Meloni F, Di Stasi M, Rolle E, Solbiati L, Tinelli C, Rossi S. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? *Hepatology* 2008;47:82-89.
149. Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS. Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 1999;210:655-661.
150. Lencioni RA, Allgaier HP, Cioni D, Olschewski M, Deibert P, Crocetti L, Frings H, et al. Small hepatocellular carcinoma in cirrhosis: randomized comparison of radio-frequency thermal ablation versus percutaneous ethanol injection. *Radiology* 2003;228:235-240.
151. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Radiofrequency ablation improves prognosis compared with ethanol injection for hepatocellular carcinoma < or =4 cm. *Gastroenterology* 2004;127:1714-1723.
152. Lin SM, Lin CJ, Lin CC, Hsu CW, Chen YC. Randomised controlled trial comparing percutaneous radiofrequency thermal ablation, percutaneous ethanol injection, and percutaneous acetic acid injection to treat hepatocellular carcinoma of 3 cm or less. *Gut* 2005;54:1151-1156.

153. Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Tateishi R, Fujishima T, Ishikawa T, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation with ethanol injection for small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2005;129:122-130.
154. Brunello F, Veltri A, Carucci P, Pagano E, Ciccone G, Moretto P, Sacchetto P, et al. Radiofrequency ablation versus ethanol injection for early hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:727-735.
155. Tateishi R, Shiina S, Teratani T, Obi S, Sato S, Koike Y, Fujishima T, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma. An analysis of 1000 cases. *Cancer* 2005;103:1201-1209.
156. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW, Koh KC, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single-institution series. *Eur Radiol* 2007;17:684-692.
157. Rhim H, Yoon KH, Lee JM, Cho Y, Cho JS, Kim SH, Lee WJ, et al. Major complications after radio-frequency thermal ablation of hepatic tumors: spectrum of imaging findings. *Radiographics* 2003;23:123-134; discussion 134-126.
158. de Baere T, Risse O, Kuoch V, Dromain C, Sengel C, Smayra T, Gamal El Din M, et al. Adverse events during radiofrequency treatment of 582 hepatic tumors. *AJR Am J Roentgenol* 2003;181:695-700.
159. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. *Hepatology* 2009;49:453-459.
160. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, Lin XJ, et al. A prospective randomized trial comparing percutaneous local ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2006;243:321-328.
161. Hong SN, Lee SY, Choi MS, Lee JH, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, et al. Comparing the outcomes of radiofrequency ablation and surgery in patients with a single small hepatocellular carcinoma and well-preserved hepatic function. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:247-252.
162. Lupo L, Panzera P, Giannelli G, Memeo M, Gentile A, Memeo V. Single hepatocellular carcinoma ranging from 3 to 5 cm: radiofrequency ablation or resection? *HPB (Oxford)* 2007;9:429-434.
163. Abu-Hilal M, Primrose JN, Casaril A, McPhail MJ, Pearce NW, Nicoli N. Surgical resection versus radiofrequency ablation in the treatment of small unifocal hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12:1521-1526.
164. Livraghi T, Bolondi L, Lazzaroni S, Marin G, Morabito A, Rapaccini GL, Salmi A, et al. Percutaneous ethanol injection in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. A study on 207 patients. *Cancer* 1992;69:925-929.
165. Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Sole M, Rodes J. Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1992;16:353-357.
166. Okada S. Local ablation therapy for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 1999;19:323-328.
167. Ishii H, Okada S, Nose H, Okusaka T, Yoshimori M, Takayama T, Kosuge T, et al. Local recurrence of hepatocellular carcinoma after percutaneous ethanol injection. *Cancer* 1996;77:1792-1796.
168. Arii S, Yamaoka Y, Futagawa S, Inoue K, Kobayashi K, Kojiro M, Makuuchi M, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-1229.
169. Ebara M, Okabe S, Kita K, Sugiura N, Fukuda H, Yoshikawa M, Kondo F, et al. Percutaneous ethanol injection for small hepatocellular carcinoma: therapeutic efficacy based on 20-year observation. *J Hepatol* 2005;43:458-464.
170. Huang GT, Lee PH, Tsang YM, Lai MY, Yang PM, Hu RH, Chen PJ, et al. Percutaneous ethanol injection versus surgical resection for the treatment of small hepatocellular carcinoma: a prospective study. *Ann Surg* 2005;242:36-42.

171. Gournay J, Tchuenbou J, Richou C, Masliah C, Lerat F, Dupas B, Martin T, et al. Percutaneous ethanol injection vs. resection in patients with small single hepatocellular carcinoma: a retrospective case-control study with cost analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1529-1538.
172. Daniele B, De Sio I, Izzo F, Capuano G, Andreana A, Mazzanti R, Aiello A, et al. Hepatic resection and percutaneous ethanol injection as treatments of small hepatocellular carcinoma: a Cancer of the Liver Italian Program (CLIP 08) retrospective case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:63-67.
173. Lai EC, Fan ST, Lo CM, Chu KM, Liu CL, Wong J. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma. An audit of 343 patients. *Ann Surg* 1995;221:291-298.
174. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Takashima T, Demachi H. Subsegmental transcatheter arterial embolization for small hepatocellular carcinomas: local therapeutic effect and 5-year survival rate. *Cancer Chemother Pharmacol* 1994;33 Suppl:S84-88.
175. Miyayama S, Matsui O, Yamashiro M, Ryu Y, Kaito K, Ozaki K, Takeda T, et al. Ultraselective transcatheter arterial chemoembolization with a 2-f tip microcatheter for small hepatocellular carcinomas: relationship between local tumor recurrence and visualization of the portal vein with iodized oil. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:365-376.
176. Takayasu K, Arii S, Ikai I, Omata M, Okita K, Ichida T, Matsuyama Y, et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. *Gastroenterology* 2006;131:461-469.
177. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734-1739.
178. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164-1171.
179. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. *Hepatology* 2003;37:429-442.
180. Camma C, Schepis F, Orlando A, Albanese M, Shahied L, Trevisani F, Andreone P, et al. Transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2002;224:47-54.
181. Lee HS, Kim KM, Yoon JH, Lee TR, Suh KS, Lee KU, Chung JW, et al. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemoembolization as compared with hepatic resection in hepatocellular carcinoma patients with compensated liver function in a hepatitis B virus-endemic area: a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20:4459-4465.
182. Lee HS, Kim JS, Choi IJ, Chung JW, Park JH, Kim CY. The safety and efficacy of transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma and main portal vein obstruction. A prospective controlled study. *Cancer* 1997;79:2087-2094.
183. Georgiades CS, Hong K, D'Angelo M, Geschwind JF. Safety and efficacy of transarterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma and portal vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:1653-1659.
184. Chung JW, Park JH, Han JK, Choi BI, Han MC. Hepatocellular carcinoma and portal vein invasion: results of treatment with transcatheter oily chemoembolization. *AJR Am J Roentgenol* 1995;165:315-321.
185. 박재형, 정진욱, 이선규, 한준구, 이효석, 김정룡, 한만청. 간세포암의 화학색전요법: 장기생존율과 예후인자. *대한방사선의학회지* 1996;35:315-323.
186. Guo WJ, Yu EX, Liu LM, Li J, Chen Z, Lin JH, Meng ZQ, et al. Comparison between chemoembolization combined with radiotherapy and chemoembolization alone for large hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2003;9:1697-1701.
187. Shim SJ, Seong J, Han KH, Chon CY, Suh CO, Lee JT. Local radiotherapy as a complement to incomplete transcatheter arterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. *Liver Int* 2005;25:1189-1196.

188. You CR, Jang JW, Kang SH, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Choi IB, et al. Efficacy of transarterial chemolipiodolization with or without 3-dimensional conformal radiotherapy for huge HCC with portal vein tumor thrombosis. *Korean J Hepatol* 2007;13:378-386.
189. Becker G, Soezgen T, Olschewski M, Laubenberger J, Blum HE, Allgaier HP. Combined TACE and PEI for palliative treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11:6104-6109.
190. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, Isaji S, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: radiofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. *Radiology* 2008;247:260-266.
191. Hsu HC, Chen TY, Chiu KW, Huang EY, Leung SW, Huang YJ, Wang CY. Three-dimensional conformal radiotherapy for the treatment of arteriovenous shunting in patients with hepatocellular carcinoma. *Br J Radiol* 2007;80:38-42.
192. Hong K, Khwaja A, Liapi E, Torbenson MS, Georgiades CS, Geschwind JF. New intra-arterial drug delivery system for the treatment of liver cancer: preclinical assessment in a rabbit model of liver cancer. *Clin Cancer Res* 2006;12:2563-2567.
193. Poon RT, Tso WK, Pang RW, Ng KK, Woo R, Tai KS, Fan ST. A phase I/II trial of chemoembolization for hepatocellular carcinoma using a novel intra-arterial drug-eluting bead. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1100-1108.
194. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, Ayuso C, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. *J Hepatol* 2007;46:474-481.
195. Kulik LM, Carr BI, Mulcahy MF, Lewandowski RJ, Atassi B, Ryu RK, Sato KT, et al. Safety and efficacy of 90Y radiotherapy for hepatocellular carcinoma with and without portal vein thrombosis. *Hepatology* 2008;47:71-81.
196. Riaz A, Kulik L, Lewandowski RJ, Ryu RK, Giakoumis Spear G, Mulcahy MF, Abecassis M, et al. Radiologic-pathologic correlation of hepatocellular carcinoma treated with internal radiation using yttrium-90 microspheres. *Hepatology* 2009;49:1185-93.
197. Goin JE, Salem R, Carr BI, Dancey JE, Soulen MC, Geschwind JF, Goin K, et al. Treatment of unresectable hepatocellular carcinoma with intrahepatic yttrium 90 microspheres: factors associated with liver toxicities. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:205-213.