

간세포암종의 예후와 병기체계

한양대학교 의과대학 내과학교실

손병관 · 손주현

Prognosis and Staging System of Hepatocellular Carcinoma

Byoung Kwan Son, M.D., and Joo Hyun Sohn, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Guri, Korea

간세포암종은 아시아, 지중해 지역의 국가들, 아프리카 지역에서 흔한 악성 종양으로 최근 20년 동안 서구에서도 발생률이 증가하고 있다.^{1,2} 10년 전까지만 해도 비교적 진행된 간세포암종의 빈도가 많았지만,^{3,5} 최근 10년 사이에 영상진단 정확성의 향상과 간세포암종 고위험군에 대한 선별검사 프로그램의 도입 등으로 조기암 진단율이 높아지면서 원발 간세포암종의 병기 분포에도 변화가 생겼다.⁶ 이와 같이 간세포암종 발생이 증가하고 조기암 발견이 상대적으로 늘어났으며, 최근 다양한 치료법의 개발로 인해 과거 간세포암종 병기체계를 그대로 적용하여 치료를 결정하거나 예후를 평가하기는 미흡하고 보다 체계화되고 정확한 병기체계가 요구되었다. 정확한 병기체계는 생존기간에 대한 예측은 물론, 치료 자체가 오히려 더 큰 고통과 합병증을 일으켜 삶의 질 저하나 여명 단축 등의 문제가 될 수 있는 환자를 사전에 선별하여 과잉 치료를 피할 수 있고, 치료 효과가 기대되는 환자에게는 적극적인 치료를 권장할 수 있다는 점에서 매우 유용하다.

원발 간세포암종은 대부분 간경변증을 동반하므로, 다른 장기의 원발암과 달리 치료와 예후 평가에 필요한 병기체계 결정에 암 자체의 진행 정도와 같은 종양 인자 외에도 잔여 간기능 정도가 영향을 준다.^{7,8} 따라서 예후 예측과 치료방침을 설정하는 데 유효한 간세포암종 병기체계를 얻기 위해서는 종양인자, 간기능 상태, 치료인자 등의 요소를 모두 고려해야 한다. 많은 연구자들은 여러 인자들을 조합하거나 생화학 표지자, 임상 상태 등의 변수들을 추가하여 조금씩

다른 여러 가지 간세포암종 병기체계를 제안하였다. 현재까지 비교적 널리 사용되는 병기체계는 종양 관련 인자만을 고려한 Tumor node metastasis (TNM) 병기⁹ 분류와 종양인자와 간기능 인자를 함께 고려한 임상 병기분류로 구분할 수 있는데, 이 중 후자에는 Okuda 병기,¹⁰ Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) 병기,¹¹ French 병기,¹² Chinese University Prognostic Index (CUPI),¹³ Japan Integrated Staging (JIS)¹⁴ 과 Barcelona-Clinic Liver Cancer (BCLC) 병기¹⁵가 있다.

TNM 분류법은 일반적인 암종의 병기 결정에 흔히 사용되고 있으나 간세포암종의 경우에는 잔여 간기능이 예후 결정에 중요한 역할을 하므로 단독으로는 간세포암종의 병기체계로 잘 이용되지 않는다.¹⁶ 잘 알려진 바와 같이 TNM 병기는 tumor, node와 metastasis의 3항목으로 구성되어 있으며, 최근까지 간세포암종에 대해서는 UICC/AJCC의 기준이 세계적으로 통용되어 왔다.¹⁷ 이 기준은 원래 수술표본의 병리소견을 이용하는 병리 분류 방법이었으나 나중에는 영상소견을 이용하는 임상 병기분류로도 확대, 적용되었다. 비수술 치료법의 발달과 더불어 동시다발로 발생한 작은 간세포암종의 경우에는 비록 양엽 종양이라 하더라도 일엽에 국한된 다발 종양과 비교해 큰 예후 차이가 없으며,¹⁸ 2000년 제 4판 일본간암규약에서는 종양의 점거 부위에 따른 제한을 없애고, T4 기준을 변경하는 새로운 병기분류기준안을 도입하였으며,¹⁹ 대한간암연구회에서도 이 기준을 간세포암종의 육안 진행도를 판단하는 기준으로 채택하였다.²⁰ 한편, 2002년 개정된 AJCC 규약에서도 종양의 점거 부위에 따른 제한

연락처: 손주현, 471-701, 경기도 구리시 교문동 249-1
한양대학교 구리병원 소화기내과
Tel: (031) 560-2225, Fax: (031) 555-2998
E-mail: sonjh@hanyang.ac.kr

Correspondence to: Joo Hyun Sohn, M.D.
Department of Internal Medicine, Hanyang University Guri Hospital, 249-1 Gyomun-dong, Guri-si, Gyeonggi-do 471-701, Korea
Tel: +82-31-560-2225, Fax: +82-31-555-2998
E-mail: sonjh@hanyang.ac.kr

을 삭제하여 단일 종양의 경우 크기 기준을 없애고 혈관침윤 유무에 따라 T1과 T2로 구분하였으며, 다발 종양의 경우에는 종양 크기에 따른 예후 차이를 인정하여 5 cm를 기준으로 T2와 T3로 구분하고 문맥 및 간정맥 일차분지 침윤은 예후와 깊은 관련을 보이므로 동 항목을 T3에 두고, 주위 장기예의 침윤은 새로운 T4 항목으로 규정하였다. 과거 UICC 기준에 비해 새로운 일본 TNM 기준이 비수술 치료환자의 예후 평가가 뛰어나고,²¹ 개정된 AJCC 분류는 수술환자의 예후 구분에 더 효율적이라고 하지만,¹⁹ 개정된 두 기준 중 어떤 것이 예후 측면에서 간세포암종 진행도를 더 잘 구분하는가에 대해서는 아직 보고가 없어 향후 연구결과가 주목된다.

Okuda 병기는 종양인자와 더불어 간기능 인자를 함께 고려하여 처음으로 개발된 병기체계이다.¹⁰ 이는 1개의 종양인자(종양의 상대 단면적)와 3개의 간기능 인자(혈청 빌리루빈, 알부민 농도, 복수유무)로 구성되어 있고 점수 계산이 비교적 단순하고 적용이 간편하여 1985년 소개된 이래 다년간 많이 사용되어 왔다. 그러나 이는 대부분 진행된 원발 간세포암종 환자를 대상으로 한 연구 결과였기 때문에 진행된 병기의 암이 많았던 과거에는 간세포암종 병기체계로 적용하기에 비교적 적절하였으나, 조기 간세포암종이 많아진 최근에는 암의 종양 인자를 제대로 반영하지 못해 적용하기 미흡하다. 즉, 조기 간세포암종일 경우 중요한 종양 인자로서 단일 종양인지 다발인지 또는 미만인지, 혈관 침범 여부, 그리고 종양의 크기가 2 cm 미만 또는 이상인지 등 조기 암과 관련한 예후 요소가 반영되어야 하지만 Okuda 병기의 경우 이러한 것들이 포함되지 않았기 때문에 문제가 대두되었다.

이와 같이 기존의 간세포암종 병기체계의 한계와 문제점이 나타나면서 새로운 간세포암종 병기체계의 필요성이 제기되었고 최근에 여러 가지 병기체계가 제안되었다. 이 중 첫 주자인 CLIP 병기체계는 Child-Pugh 분류를 포함해 종양의 형태, 알파태아단백(α -FP) 수치와 간문맥 혈전여부의 인자를 점수화 한 체계이다(Table 1).¹¹ 비록 많은 연구자들이 CLIP 병기가 유효하고 기존 병기 체계에 비해 상대적으로 우수하다고 보고하였지만,²²⁻²⁴ CLIP 점수 4-6점에 해당하는

진행암 환자군에 대한 생존율 평가에서는 각 군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없어 진행된 암 환자군 간의 층별화 능력이 떨어지는 문제점이 있다.^{25,26} 또한, 종양 형태에 따른 구분을 살펴보면 종양 크기에 대한 점수 기준을 비교적 진행된 형태인 50%로 구별하였기 때문에 거의 80%에 해당하는 환자가 CLIP 점수 0-2점의 분포에 속하게 되었고,²⁷ 결국 조기 암과 중간 단계의 진행암을 세분화하는 층별화 능력이 좋지 못해 적극적인 치료로 완치를 기대할 수 있는 최상의 환자군을 구분해낼 수 없는 한계가 있다.²⁸

CLIP 병기체계에 이어 프랑스 연구그룹에 의해서도 대체로 유사한 통계 방법을 사용하여 새로운 병기분류 기준을 제시하였다.¹² 이 French 분류는 기저 간질화 관련 인자로서 혈청 빌리루빈과 알카리 포스파타제 농도를 포함하고, 종양 인자로는 종양 관련 증상과 문맥침윤, 혈청 α -FP 농도를 포함하고 있다. French 병기의 연구자들은 자신들의 분류체계가 Okuda 분류에 비해 보다 양호한 예후를 갖는 환자군을 효율적으로 선별해낼 수 있으며, 중등도 예후군과 매우 불량한 예후를 갖는 군도 뚜렷이 구분할 수 있다고 주장하고 있으나 향후 추적 연구가 필요하다.

2002년 홍콩그룹에 의해서도 또 다른 병기체계인 CUPI가 제시되었다.¹³ 이 병기 분류기준에는 간질화 관련 인자로서 혈청 빌리루빈, 알카라인 포스파타제 농도와 복수가 포함되고, 종양인자로는 종양관련 증상과 TNM 병기, 혈청 α -FP 농도가 포함되었다. 저자들은 Okuda 병기나 CLIP 병기에 비해 CUPI 병기가 예후별 환자 선별능력이 뛰어나다고 강조하나 역시 추적 연구가 필요하다.

최근 Kudo 등¹⁴이 제안한 JIS 병기체계는 2003년 발표된 이후 널리 이용되고 있는데, 특히 혈관 침범이 없고 크기가 2 cm 미만의 단일 종괴 형태의 조기 간암 빈도가 많은 최근 경향에 적합한 병기 체계로 주목받고 있다.²⁹ 이는 종양 인자로 LCSGJ (Liver Cancer Study Group of Japan)에 따른 TNM 병기를 사용하고(Table 2),³⁰ 간기능 인자로 Child-Pugh 분류를 이용하여 합산한 점수를 0에서 5점까지 층별화하였다(Fig. 1, Table 3).¹⁴ 최근 JIS 병기체계와 기존의 병기체계들을 비교한 연구결과들을 보면, JIS 체계가 층별화에 따른 예후 예측력과 생존율에 대한 분별력이 뛰어나고³¹ 수술 치

Table 1. The CLIP (Cancer of Liver Italian Program) Scoring System

Variables	Scores		
	0	1	2
Child-Turcotte-Pugh stage	A	B	C
Tumor morphology	Uninodular and extension $\leq 50\%$	Multinodular and extension $\leq 50\%$	Massive or extension $>50\%$
α -FP (ng/mL)	<400	≥ 400	-
Portal vein thrombosis	No	Yes	-

료를 결정하는 예측 인자로서 유효성이 상대적으로 높다³²는 것이 입증되고 있어 지금까지 발표된 간세포암종 병기체계 중에 가장 우수한 것으로 인정되고 있다. 그러나 과연 TNM 병기와 Child-Pugh 분류의 상대 중요성이 제대로 반영된 것인가에 대하여는 의문점이 있어 향후 추적 평가가 필요하다.

Table 2. New Japanese TNM Staging Criteria for HCC by LCSGJ

T factor defined by 3 criteria: single, <2 cm, or no vascular involvement

T1	Agree with all 3 criteria
T2	Agree with 2 of 3 criteria
T3	Agree with 1 of 3 criteria
T4	Agree with no 3 criteria
Stage I	T1N0M0
Stage II	T2N0M0
Stage III	T3N0M0
Stage IVA	T4N0M0, or any T N1M0
Stage IVB	Any T N0-1 M1

HCC, hepatocellular carcinoma; LCSGJ, Liver Cancer Study Group of Japan.

Table 3. The Japan Integrated Staging (JIS) Score

Variables	Scores			
	0	1	2	3
Child-Turcotte-Pugh stage	A	B	C	-
TNM stage by LCSGJ	I	II	III	IV

LCSGJ, Liver Cancer Study Group of Japan.

최근 간세포암종의 조기진단을 위한 감시체계의 확립으로 작은 간세포암종의 발견율이 점차 증가하고, 경동맥화학색전술, 경피 에탄올 주입요법, 고주파 열치료(radiofrequency thermal ablation, RFTA), 방사선 동위원소 주입에 의한 내부 방사선요법(internal radiotherapy) 등 비수술 국소치료요법이 발달함에 따라, 간기능이 좋고 무증상의 작은 간세포암종을 갖는 일부 환자군에서 치료인자가 예후에 큰 영향을 미칠 가능성이 높아졌다.^{14,33} 따라서 종양 인자와 간기능 인자는 물론 치료 인자를 함께 고려한 통합 병기분류의 필요성이 제기되었고 이런 배경으로 BCLC 병기체계가 제시되었다.¹⁵ BCLC 병기는 신체활력도(performance status), Okuda 병기와 종양 병기에 따른 종양 상태, 그리고 빌리루빈 수치, 문맥압

Child-Pugh C (2)	2	3	4	5
Child-Pugh B (1)	1	2	3	4
Child-Pugh A (0)	0	1	2	3
	Stage I (0)	Stage II (1)	Stage III (2)	Stage IV (3)

Fig. 1. Definition of JIS scoring system. The JIS score can be obtained by summing up the TNM stage score (stage I, II, III, and IV are allocated to score 0, 1, 2, and 3, respectively) and Child-Turcotte-Pugh stage score (Child-Turcotte-Pugh stages A, B, and C are allocated to score 0, 1, and 2, respectively).

Table 4. BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) Staging System for HCC

Stage	Performance status (PST)	Tumor status		Liver functional status
		Tumor stage	Okuda	
Stage A: early HCC				
A1	0	Single	I	No CRPH & bil. N
A2	0	Single	I	CRPH & bil. N
A3	0	Single	I	CRPH & bil. ↑
A4	0	3 tumors <3 cm	I-II	Child A-B
Stage B: intermediate HCC	0	Multinodular	I-II	Child A-B
Stage C: advanced HCC	1-2	Vascular invasion or extrahepatic spread	I-II	Child A-B
Stage D: end-stage HCC	3-4	Any	III	Child C

Stage A&B, all criteria should be fulfilled; Stage C, at least one criterion, PST 1-2 or vascular invasion/extrahepatic spread; Stage D, at least one criterion, PST 3-4 or Okuda III/Child C; CRPH, clinically relevant portal hypertension (presence of either esophageal varices or splenomegaly with platelet count <100,000/mm³); bil. N, bilirubin <1 mg/dL; HCC, hepatocellular carcinoma.

항진증 여부와 Child-Pugh 분류에 따른 간기능 상태를 인자로 하여 적절한 치료 후 기대되는 치료효과에 따라 크게 4 단계로 구분하였다(Table 4). BCLC 병기는 앞서 설명한 다른 병기체계와 달리 병기판정 기준으로 치료인자를 도입함으로써 간세포암종 환자의 예후 평가뿐 아니라 치료방침에 대한 결정을 동시에 할 수 있다는 점에서 매우 실용적이며, 치료를 고려한 새로운 병기체계의 원형을 제안하였다는 점에서 높게 평가받고 있다. 그러나 이는 신체활동도와 같이 주관적인 판단이 필요한 인자를 포함하고 있어서 후향 연구에서는 분석이 곤란하며, 아직까지 대규모 추적평가가 시행되지 못해 추가 연구가 필요하다.

앞서 서술한 바와 같이 예후 판정과 치료 방침의 결정을 위해 필요한 간세포암종 병기체계는 조기진단 체계가 확립되고 영상 진단법과 치료법이 발달함에 따라 조금씩 함께 변화되어 왔음을 알 수 있다. 즉, 과거에 비해 간세포암종 고위험군에 대한 선별검사가 확대되고 진단율이 향상되어 조기암의 발견이 훨씬 늘어났으며, 치료법이 발전되어 생존기간이 연장되면서 간세포암종의 예후를 판정하는 도구로서 과거에는 적절했던 병기체계가 현재에 와서는 적용하기 힘든 상황이 되었다. 따라서 과거에 비해 간세포암종의 모든 단계를 더욱 세분화하고 정교하게 분별할 수 있는 병기체계가 요구되고 있으며, 조기암에 대한 분별력이 미흡한 Okuda 병기는 물론 최근까지 많이 사용했던 CLIP 병기까지도 차별화 능력이 미진해 시대에 뒤떨어진 자료로 평가받고 있다.^{31,34}

김 등은 이번 대한소화기학회지에 보고한 논문³⁵에서, 간세포암종 환자의 생존에 영향을 주는 인자로서 빌리루빈, α -FP, 복수, Child-Pugh 분류 및 종양의 크기와 같이 이미 잘 알려져 있는 단독 예후 인자들이 의미가 있음을 다시 한번 확인하였다. 또한 Okuda 병기에 따른 I기, II기, III기 환자군의 평균 생존기간도 서로 통계적으로 유의한 차이를 보이고 있어 Okuda 병기체계의 예후 예측에 대한 유용성을 재차 확인하였다. 한편 각 군의 평균 생존기간이 Okuda 등이 처음 발표한 연구 결과에 비해 현저히 연장된 것을 관찰하였는데, 이는 최근의 다른 연구 결과들과 일치하며,^{11,22,23,26} 과거에 비해 간세포암종에 대한 조기 발견율이 증가하고 치료 방법이 발달한 결과일 것이다. 그러나 이번 논문에서 대상 환자군의 병기에 따른 분포를 보면 Okuda가 원래 발표한 간세포암종 환자 분포와 많은 차이를 보이는데, 과거에 소수이던 I기군이 58.2%로 대부분을 차지하고 있는 반면 과거에 대다수를 차지하던 III기 환자군은 10.1%로 현저히 적어졌다. 이는 앞서 서술한 대로 예후가 좋은 환자군을 세분화하지 못하는 Okuda 병기체계의 문제점을 재차 노출시켰으며, 또한 생존기간이 3개월 이하로 예상되는 말기 간세포암종 환자를 구별하고 예후를 예측하는데 비교

적 유용한 Okuda 병기체계를 현 시점에서 이용하는 데는 한계가 있음을 보여주었다.

한편, 이 논문은 최근의 연구임에도 불구하고 과거 병기체계를 이용하고 앞서 열거한 현시점에서 간세포암종의 병기결정에 보다 유용하다고 인정되는 여러 가지 병기체계에 따른 분석을 시도하지 않았고, 특히 후향 연구로써 BCLC 병기체계로 따른 연구와 비교를 할 수 없었다는 아쉬움을 남기고 있다. 그러나 간세포암종의 예후인자와 병기에 따른 생존기간에 대한 국내 연구자료가 매우 빈약하여 대부분 국외 자료를 원용해야 하는 현실에서 이 논문은 최근 변화되고 있는 국내 간세포암종 환자의 예후에 대한 자료를 제공하는 점에서 소중한 연구 결과로 평가된다. 또한 국내에서도 이제는 과거의 Okuda 병기체계를 이용하는 데는 한계가 있으며, 언급된 새로운 병기체계에 대한 검증과 연구가 필요함을 부각시켰다.

결론적으로, 이 논문은 진행암이 대부분이었던 과거 연구시점과 달리 연구 대상 환자군 중 Okuda I기의 조기 간세포암종이 대다수를 차지한다는 점과 이런 조기암 환자군을 더욱 세분화하여 최상의 예후군을 좀더 차별화하지 못한 점 등으로 Okuda 병기를 조기 간세포암종 빈도가 많아진 현재에 적용하기에는 한계가 있음을 확인해 주는 연구 결과로 본다. 이 연구를 보다 최근의 새로운 병기체계로 따라 비교연구해 보았다면 더 유용한 논문이 되었을 것으로 생각한다. 향후 최근의 다양한 병기체계에 대한 검증작업과 함께 간단하면서도 정확한 예후 예측과 치료 방침을 결정할 수 있는 간세포암종의 병기체계에 대한 활발한 연구를 기대한다.

참고문헌

1. El-Serag HB, Mason AC. Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 1999;340:745-750.
2. Taylor-Robinson SD, Foster GR, Arora S, Hargreaves S, Thomas HC. Increase in primary liver cancer in UK, 1974-94. *Lancet* 1997;350:1142-1143.
3. Attali P, Prod'Homme S, Pelletier G, et al. Prognostic factor in patients with hepatocellular carcinoma. Attempts for selection of patients with prolonged survival in hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1987;59:2108-2111.
4. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Growth rate of asymptomatic hepatocellular carcinoma and its clinical implications. *Gastroenterology* 1985;89:259-266.
5. Calvet X, Bruix J, Bru C, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma in Spain. Five year's experience in 249

- cases. *J Hepatol* 1990;10:311-317.
6. Arai S, Yamaoka Y, Futagawa S, et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinoma: a retrospective and nationwide survey in Japan. *Hepatology* 2000;32:1224-1229.
 7. Marsh JW, Dvorchik I, Bonham CA, Iwatsuki S. Is the pathologic TNM staging system for patients with hepatoma predictive of outcome? *Cancer* 2000;88:538-543.
 8. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor node metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572-1577.
 9. International Union Against Cancer (UICC). Liver. In: Sobin LH, Wittekind CH, eds. *TNM classification of malignant tumours*. 6th ed. New York: Wiley-Liss, 2002:81-83.
 10. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-928.
 11. The Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) Investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients. *Hepatology* 1998;28:751-755.
 12. Chevret S, Trinchet JC, Matieu D, et al. A new prognostic classification for predicting survival in patients with hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1999;31:131-141.
 13. Leung TW, Tang AM, Zee B, et al. Construction of the Chinese University Prognostic Index for hepatocellular carcinoma and comparison with TNM staging system, the Okuda staging system, and the Cancer of the Liver Italian Program staging system: a study based on 926 patients. *Cancer* 2002;94:1760-1769.
 14. Kudo M, Chung H, Osaki Y. Prognostic staging system for hepatocellular carcinoma (CLIP score): its value and limitations, and a proposal for a new staging system, the Japan Integrated Staging Score (JIS score). *J Gastroenterol* 2003;38:207-215.
 15. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999;19:329-338.
 16. Izumi R, Shimizu K, Ii T, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in patients undergoing hepatic resection. *Gastroenterology* 1994;106:720-727.
 17. Cance WG, Stewart AK, Menck HR. The national cancer database report on treatment patterns for hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2000;88:912-920.
 18. Arai S, Okamoto E, Imamura M. Registries in Japan: current status of hepatocellular carcinoma in Japan. *Liver Cancer Study Group of Japan. Semin Surg Oncol* 1996;12:204-211.
 19. Ueno S, Tanabe G, Nuruki, et al. Prognostic performance of the new classification of primary liver cancer of Japan (4th edition) for patients with hepatocellular carcinoma: a validation analysis. *Hepatol Res* 2002;24:395-403.
 20. Korean Liver Cancer Study Group. The staging of primary liver cancer. In: *The general rules for the study of primary liver cancer*. 2nd ed. Seoul: Sungmungak, 2004:5.
 21. Vauthey JN, Lauwers G, Esnaola NF, et al. Simplified staging for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20:1527-1536.
 22. Farinati F, Rinaldi M, Gianni S, Naccarato R. How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 2000;89:2266-2273.
 23. Levy I, Sherman M; The Liver Cancer Study Group of the University of Toronto. Staging of hepatocellular carcinoma: assessment of the CLIP, Okuda, and Child-Pugh staging systems in a cohort of 257 patients in Toronto. *Gut* 2002;50:881-885.
 24. Ueno S, Tanabe G, Sako K, et al. Discrimination value of the new Western prognostic system (CLIP score) for hepatocellular carcinoma in 662 Japanese patients. *Hepatology* 2001;34:529-534.
 25. Colombo M, Sangiovanni A. The strategic role of staging in the treatment of HCC. *Hepatology* 2004;39:552-553.
 26. Llovet JM, Bruix J. Prospective validation of the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) score: a new prognostic system for patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2000;32:679-680.
 27. Orlandi F, Christensen E. A consensus conference on prognostic studies in hepatology. *J Hepatol* 1999;30:171-172.
 28. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction in HCC: did anybody expect it to be easy? *Hepatology* 2004;39:551-552.
 29. Wildi S, Pestalozzi BC, McCormack L, Clavien PA. Critical evaluation of the different staging systems for hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 2004;91:400-408.
 30. Liver Cancer Study Group of Japan. *The general rules for the clinical and pathological study of primary liver cancer*. 2nd ed. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd., 2003.
 31. Kudo M, Chung H, Haji S, et al. Validation of a new prognostic staging system for hepatocellular carcinoma: the JIS score compared with the CLIP score. *Hepatology* 2004;40:1397-1405.
 32. Huang YH, Chen CH, Chang TT, et al. Evaluation of predictive value of CLIP, Okuda, TNM and JIS staging system for hepatocellular carcinoma patients undergoing surgery. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:765-771.
 33. Kim KS, Um SH, Ryu HS, et al. A clinical study on small hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 1998;4:365-380.

34. Um SH. The diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma: the recent update of the staging system for hepatocellular carcinoma. Korean J Hepatol 2004;10(suppl 2):99S-109S.
35. Kim JH, Han SY, Kang AY, et al. Prognostic Factors and

Survival according to the Okuda Stage in factors and survival period by the Okuda stage of the patients with hepatocellular carcinoma. Korean J Gastroenterol 2005;46:283-290.
