

암 치료의 최신지견

의학박사 金炳洙
(연세암센터병원장 연세의대 교수)

우리나라의 암 발생 현황과 특징

20년전 경제개발 초기단계에 연세의대에서 조사한 통계를 보면 암이 사망의 원인중 6위 였으나 최근 경제 기획원통계를 보면 암이 사망원인의 2번째로 부상하였다.

연세암센터와 연세의대 예방의학교실이 주관한 강화군 암등록사업(population based cancer registry)에 의하여 우리나라의 암 발생현황에 대한 정확한 통계자료를 제시할 수 있게 되었다.

인구 100,000명당 남자는 152.2명, 여자는 86.9명에 비해서는 아직 낮으나 우리나라에서 매년 증가하는 추세가 거의 확실함으로 외국과 같이 암이 사망의 제일 원인이 될 것도 예상된다.

우리나라의 암 발생의 특징은 서양과 다르고 일본과 유사한데 이는 우리의 생활의 특징에 의해서 소화기 암이 많고 또한 B형 간염의 호발에 따라 간암의 발생이 높은 것이 특이하다. 전체적으로 암으로 사망하는 약 50%가 위암에

의한 것임을 보면 암의 예방 및 조기진단 계몽이 대단히 결실함을 알수 있다.

암 예방에 대한 발전

세계보건기구가 발표한 통계에 의하면 식생활의 개선, 금연 및 간염퇴치에 의해서 75%의 암의 예방이 가능하다고 하였다. 특히 우리나라에서 위암의 발생율이 대단히 높은 것을 생각할때 식생활 개선이 대단히 시급하며 금연운동이 중요과제인 것을 알 수 있다.

이러한 일반적인 문제들 떠나서 최근에 연구되고 있는 chemoprevention이 앞으로 전망이 밝다. Ascorbic acid가 nitrate가 nitrite로 산화하는 과정을 차단하여 nitrosamin 형성을 막아 위암 발생에 현저한 예방효과를 가져오게 된다.

최근에 많은 연구가 되어지는 것은 retinoids로 retinol은 간에 저장되었다가 retinol binding protein에 의해 말초조직으로 가게 되는데 이런 과정은 잘 평행을 유지하며 retinol이 혈중에 많으면 간이나 기타 비타민A 과다증을 나타낸다. 여기에 반하여 인공적으로 합성한 retinoids는 체내조절기능은 관계하지 않고 혈중농도를 높게 유지할수가 있어 암 예방 효과를 기대할 수 있다. 대부분의 암이 비타민A와 밀접한 관계에 있는 epithelium에서 발생하는 것을 생각할때 이 연구의 중요성을 알수있다.

미국의 국립암센터에서 의사에게 2군으로 나누어서 연구에 착수하였다. 미국은 금연운동이 성공적으로 추진되어 폐암과 심장질환의 발생을

한국인의 암 발생 특성(%)

부위순위	성별	남 자	여 자
	1	위 (43)	위 (26)
2	폐 (17)	자궁(24)	
3	간 (8)	대장 (6)	
4	백혈병(6)	유방 (5)	
5	대장 (6)	간 (5)	

의 증가가 둔화되고 있다. 우리나라는 이 방면에 더욱 큰노력이 경주되어 흡연으로 인한 각종 암의 발생을 막아야 할 것이다. 우리나라에서 발생하는 간암은 90% 이상이 B형 간염으로 인해 발생하므로 B형간염 퇴치를 위해 예방접종과 B형간염 바이러스를 가진 어머니의 경우 출생한 신생아에 대한 조기 치료대책이 대단히 시급하다.

Oncogenes, Chromosome 과 암

암의 발생기전에 대한 연구는 많은 노력에도 불구하고 큰발전이 없었다. 그러나 과거 5년간 인간에서 찾아낸 oncogenes 에 대한 진전으로 분자생물학적인 규명이 되어 가는데 많은 진전이 있었다.

동물이 수정시 난자와 정자가 합쳐서 한개의 체세포가 되었을때 단기간내에 대단한 속도로 세포가 분화해서 fetus 로 성장하는 것을 알수 있다. 이때 자궁내에 있는 fetus 의 성장속도는 암의 발전 속도보다도 더큰 것이다. 그러면 어떻게 세포를 대단히 빠르게 분열 증식 시키는 인자가 있을 것이 추정되며, 또한 이런 급속하면서도 규칙있는 성장을 지속하다가 일정한 한계에 도달하면 일단 이러한 인자가 억제되어 작용하지 않는 것을 우리가 쉽게 인정할 수 있다.

척추동물에서는 이러한 인자들이 약 4단계 이상 있다고 생각되고 있다. 이러한 인자가 염색체속에 있게 되는데 또한 이런 인자를 억제하는 repressor gene 도 있는 것이 증명되고 있다. 이와같이 세포를 무한대로 분열 증식시킬수 있는 염색체 속의 gene을 최근 oncogene이라고 명명하게 되었다. 이것이 증명된것은 사람에서 발생한 암세포에서 추출한 DNAs가 NIH₃TS mouse cell을 암세포로 유도한 것을 증명한 후부터이다.

최근에는 인간의 방광암 세포의 DNAs 가 mouse cell에서 암을 유발하는 것을 증명하고 있다.

더욱 흥미있는것은 인간에서 발생하는 암중에

서 암을 유발시키는 DNAs를 발견할 수 있으며 그중에서도 약 90%의 gene이 ras gene family 로 인간에서 발생하는 암중에서 가장 중요한 oncogene으로 취급되고 있다.

이러한 oncogene이 정상세포내에 있던 것이 activation되는 기전은 oncogene 내에 amino-acid가 치환 됨으로 작동된다고 생각한다(single point mutation), 이러한 mutation 이 암세포가 성장중에 발생하는 결과적인 mutation 일수도 있고, 또 반대로 처음부터 암유발작용에 의해서 변형되어 activation 되었다는 설이 서로 대립하고 있다. 그러나, 최근 연구에 의하면 처음부터 발암물질에 의해서 ras gene의 point mutation은 같이 오는 것이 증명되고 있다.

그 이외의 경우는 oncogene의 mutation이 없는 정상 oncogene도 암을 유발하는 작용이 있다. 정상적으로 염색체내에 있는 oncogene이 염색체의 deletion이나 translocation에 의해서 억제 작용이 없어져서 oncogene이 activation되는 경우이다. 대표적인 것이 retinoblastoma (chromosome 13)나 Burkitt's lymphoma(chromosome 8)이다. 이 경우는 장차 chromosome의 분석에 의해서 진단을 할 수 있으며 장차 genetic engineering에 의한 치료전망이 보이게 된다.

이러한 연구결과로 보아 역시 암발생의 근본적인 병변은 chromosome에 있게 되며 염색체 병변을 선천적으로 가져온 경우, carcinogen, radiation이나 virus 등에 의해서된 경우등이 증명되며 아직도 chromosome의 이해와 파악이 되지 않은 상태에서는 역시 많은 연구가 필요하다.

Retroviruses 와 Cancers

Retroviruses 가 동물에서 백혈병과 임파선암을 유발하는 것은 오래전부터 알고 있었으나 사람에서 암을 유발하는 것을 증명하지 못하던 중 최근에는 직접 환자에서 virus를 분리해서 이것을 human T cell leukemia-lymphoma 라고 하였다.

Retrovirus는 single stand RNA genome을 가지고 있는데 core protein인 gag, reverse transcriptase를 가진 pol, 그리고 envelope protein인 env를 가지고 있는데 이 virus가 인체 세포내에 감염되면 reverse transcriptase들이 용하여 host genome에 결합해서 double strand DNA를 형성하며 여기서 transcription하여 새로운 virus 형성과정에서 host gene과 치환될 수가 있는데 이때 oncogene과 결합하면 이 virus는 정상세포를 암세포로 변형시키는 기능을 가지게 된다. 이러한 감염과 transcription 과정이 제일 쉬운 세포가 T cell로 백혈병을 유발하게 된다.

인체에서 발생하는 암중에 현재로서 유일하게 retrovirus가 원인이 되는 경우로 우리나라에서도 이 virus의 감염이 증명되고 있다.

암을 유발할 수 있는 이 virus에 감염되어 있는 혈액은 수혈시 제외되어야 하겠으며 더 나아가서는 예방주사의 가능성을 생각할 수가 있다.

많은 종류의 암이 virus와 연관되는 것을 우리가 앞으로 연구해서 증명해야 할 것이다.

암의 치료의 발전(Multimodality Therapy)

우리몸에서 발생하는 암도 대단히 종류가 많아서 250가지나 되며 또한 같은 장기에 발생하는 같은 형태의 암도 임상경과가 다양하기 때문에 암치료에 난관이 있다.

물론 조기진단이 대단히 중요하며 완전제거가 가능한 시기에 의과적 절제가 대부분의 경우 암치료로 기본이 된다. 그러나 암치료 일상을 경험하는 전문가는 임상에서는 수술만으로는 부족한 경우를 항상 본다.

만족할만한 수술이 가능한 경우는 미국의 예를 보면 전체환자의 65%이며 나머지 35%는 처음 진단 당시부터 퍼져있어 의과적인 치료법이 불가능한 경우다. 수술이 가능한 65%의 환자의 경우도 수술단독이나 방사선치료만으로 완치를 기대할 수가 있는 경우는 40%만으로 수술후 다른 요법이 없어도 완치가 가능하고 나머지 25%

는 반드시 약물요법이나 방사선요법을 추가로 병행해야 완치가 되는 경우다. 예로서 유방암 2기에 약물요법(postoperative adjuvant chemotherapy)을 시행하면 80%에서 5년 생존을 기대할 수가 있다.

처음 진단당시부터 전이가 되어 있는 경우도 35% 환자중 20%는 최근에 발견한 암의 다방면 요법(multimodality therapy)으로 완치 가능성이 높게되며 예로 소아의 백혈병이 여기에 속한다. 이중 나머지 15%는 현재의 치료방법으로는 전이가 되어있으면 치료가 불가능한 것으로 간암이나 췌장암이 여기 속한다.

치료뿐만 아니라 최근에는 진단당시부터 고도의 진단기계체와 기술의 발전에 의해서 진단방사선과전문의, 더욱 중요한 것은 중앙병리만 전공한 병리학자와 supportive care를 위해서 임상병리학자의 참여 등이 필수적이다.

선진국에서는 전체 환자의 보다는은 치료를 위해서 중앙학 전문간호원(Oncology nurse)이 꼭 참여한다.

이러한 team approach를 위해서는 암치료를 주관하는 암진문기관이 꼭 필요하며 이때 각 전문가가 암센터를 중심으로 공동노력하는 자세만이 암의 완치율을 높이는 길이다.

이러한 multimodality therapy의 개념을 처음으로 도입하여 성공한 학자가 Havard의 종양학자인 Sidney Farber이며 이러한 방법으로 수술로 15% 완치되는 wilm's tumor를 방사선 치료와 postoperative adjuvant chemotherapy로 80% 향상시킨 것이 효시가 된 것이다.

이제는 이러한 개념으로 성공적으로 치료하여 수술후에도 재발을 방지하여 완치율을 높이는 암종과 또 처음부터 퍼져있어도 약물요법(combination chemotherapy)이 추가되어 다방면요법을 시행함으로 완치가 가능한 암종도 20여가지에 이르게 되었다.

Interferon 과 암치료

1957년에 발견된 Interferon은 세포가 virus

에 감염되었을때 aminoacid 120개정도. 구성된 물질이 생성되는 것을 알게되어 이 물질이 virus를 전반적으로 억제하는 기능을 가진것을 임상에 이용하고자 하는 연구가 시작되면서 큰 논의의 대상이 되었다. 그러나 세포배양에 의해 얻을 수 있는 Interferon양이 대단히 미량이여서 연구에 지장이 많던중 백혈구 RNA를 얻어서 E. Coli에 주입해서 recombinant method로 다량의 Interferon의 생산이 가능해질에 따라 연구가 활발히 되어 많은 성과를 거두게 되었다.

현재 증명된 것으로 hairy cell leukemia, chronic myelocytic leukemia, T cell leukemia, kaposis sarcoma 등에서는 75% 내지 90%에서 임상적인 효과를 보는것이 증명되었다. 특히 hairy cell leukemia에서는 정규적인 치료요법이 해당된다.

진당상 도움보다도 이제는 직접 암치료에 noninvasive technique이 많이 이용되고 있다. 가장 보편적인 방법이 catheter로 femoral artery 등 암중에 혈액을 공급하는 혈관에 삽입하여 그관을 통하여 직접 항암제를 농도높게 infusion 해주는 방법이다. 이 방법은 Osteogenic Sarcoma에 더성공적으로 cisplatinum을 투여하여 큰효과를 보고있다. 또는 동맥에 관을 삽입하여 그것을 통해서 Ivalon이나 absolute alcohol을 주입함으로 미세동맥에서 embolization 현상을 일으키며 tumor necrosis를 유발하여 치료에 이용하는 방법이다.

Hepatoma에서 tumor 자체는 99%는 Hepatic artery에서 혈액공급을 받기 때문에 hepatic antery embolism은 hepatoma에 괴사를 가져오나 정상 간은 portal system에서 공급 받기 때문에 장애가 오지 않는다. Renal cell carcinoma에서 이방법으로 동맥을 폐쇄해서 암종을 괴사시킨다음 제거하기 쉬운 상태에서 수술을 할수도 있다.

또 작은 암종이 간에 있을 때에 직접 absolute alcohol을 초음파기계를 보면서 종양부위에 주사해서 성공적으로 괴사시키는 방법도 이용되고 있다.

연세 암센터에서는 이러한 여러 방법을 이용해서 상당한 효과를 보고있다.

최근에 행해지는 연구로서 간암 치료방법으로 Lipiodol이 간의 암세포에 uptake으로 세계학계가 인정하게 되었다.

그외에는 nodular poorly differentiated lymphocytic leukemia, renal cell carcinoma, melanoma 등에도 효과가 약 40%에서 증명되고 있다.

앞으로의 전망은 Interferon이 NK cell, macrophage를 통한 immune modulator로서의 작용때문 chemotherapy후에 억제되는 면역기능을 회복시키는 biologic response modifier로 중요한 역할을 할 수 있을것 같다.

Adoptive Immunotherapy

(Lymphokine-Activated Killer Cell and Recombinant Interleukin-2)

오래전부터 면역치료에 대한 연구는 활발해서 암이 발생한 환자자신의 면역기능을 향상시켜 주어서 자체내에서 선택적으로 파괴시킬 수 있는 방법을 찾아내고져 노력하여 왔다.

이와같이 암세포를 치사시킬 수 있는 주인공이 lymphocyte인 것이 일찍이 증명되었는데, 동물에서는 tumor specific antigen을 쉽게 분리해서 이것이 기초가 되어 면역세포나 항체를 만들어 암치료에 성공하였다.

그러나 사람에서는 그 방법이 성공하지 못하였다. 그 이유는 인체에서 발생한 암세포는 antigenicity가 낮은 이유도 있겠으나, 암세포자신의 면역기능의 저하로 생각되어진다.

이를 극복하기 위해서 암환자의 면역세포를 체내에서 분리해서 배양시키는 방법을 생각하였으며, 따라서 lymphokine의 일종인 Interleukin-2를 넣어서 lymphocyte의 다량 배양에 성공한 것이다. 이렇게 배양된 lymphocyte는 인체의 암세포만 선택적으로 치사시키고, 정상세포는 영향을 주지않는 것으로 알려졌다. 이 세포가 Lymphokine-Activated Killer Cell로 명명되었다.

Lymphokine-Activated Killer Cell(LAK)은 배양시 다량의 Interleukin-2가 필요하며, 또 환자에게 투여시도 이것이 필요한데 Interleukin-2(IL-2)가 다량은 생산할 수 없어 난관이 있었으나, 이것은 genetic engineering으로 recombinant IL-2를 생산함으로써 쉽게 해결이 되었다.

Rosenberg의 치료성적을 보면, 진행된 암환자 55명중 25명에서 암종의 완전 및 부분관해 현상을 보였으며 그중에서도 대장암 1명, 신세포암 1명, 흑색종 1명은 완전히 암이 소실되었다. 이중 melanoma 환자는 16개월 동안 병의 재발이 없었다.

이를 기초로 해서 앞으로 이 방법이 좀더 경비가 저렴하게 된다면, 초기 암환자에서 암을 제거한 다음 재발방지 요법으로, 또는 되도록 암세포의 숫자가 적은 환자에서 투약함으로써 완치율을 상승시키는 면역요법으로 중요한 자리를 차지할 수 있을 것이다.

Monoclonal Antibody

Kohler와 Milstein이 B-lymphocytes와 plasma cell을 융합하여 hybrids를 만드는데 성공함으로써 암치료 분야 및 진단분야에 새로운 장을 열게 되었다.

인체에서 발생하는 암세포의 Tumor-Associated Antigen을 감지하는 B-lymphocyte와 Monoclonal Antibody를 다량 생산할 수 있는 plasma cell의 기능이 합쳐져서 실험관 내에서 인체 암세포 specific하게 작용할 수 있는 Monoclonal Antibody를 다량 생산함으로써, 이 항체를 이용해서 암세포를 공격한다거나 숨어있는 암세포를 찾아내는 가능성을 갖게 되었다.

치료면에서 B-cell Lymphoma 세포를 이용한 쥐의 monoclonal antibody로 10명 치료하였는데 5명에서 치료효과가 있어 부분 및 완전관해가 되었으며 1명은 4년이상이나 complete remission으로 있다.

소화기계통 암종 20명을 monoclonal antibody로 치료해서 3명의 암종이 전부 소실되어 1년이

상 생존한 보고도 있다. 문제는 암세포를 이용해서 생성된 monoclonal antibody가 그 암세포의 antigenicity를 대표하지 못한 경우가 많고, 또 주사시 다른 장기에 유사한 antigen을 감지할 수가 있으며 또 이종단백으로 인한 항체생성으로 쉽게 혈액내에서 제거가 되는 것이다.

생산상 많은 경비가 소요되는 것도 큰 문제이다.

현재로는 치료면보다는 monoclonal antibody에 I^{131} 등과 같은 radioactive material을 붙여서 투입됨으로 암세포가 전이가 가있는 곳을 정확하게 찾아내어 비세전이 가지도 병리학적으로나 방사선검사로 알 수 있기 때문에 많이 이용되고 있다. 또한 autoiogenous bone marrow transplantation 시 골수세포에서 암세포 제거시도 일반적인 이용이 되고 있다.

Bone Marrow Transplantation

골수이식은 크게 2가지로 나누어서 allogeneic BMT와 Autologous BMT로 나누어서 임상적인 운용이 되고 있다.

Acute lymphocytic leukemia in children은 약물치료와 중추신경 예방치료에 의해서 거의 50~75%에서 완치가 가능하나 acute myelogenous leukemia는 소아부터 성인까지 그 치료방법이 일시적인 관해상태는 가져올 수 있지만, 1년내에 재발을 해서 사망하는 것이 통례로 되어 있으나, 과거 10년간 이방면에 새로운 방법으로 일단 강력한 약제로 AML에서 remission을 유도한 다음 관해 상태에서 다량의 약물과 전신 방사선요법으로 ablative treatment를 한 다음 형제증에서 HLA matching bone marrow를 구해서 이식시키는 방법이며 기술상 문제는 없으나 이식과정에서 오는 supportive care와 graft versus host disease 발생으로 인한 사망, opportunistic infection 등 많은 문제가 있다. 1978년부터 세계적으로 행하여진 739명의 환자의 치유성적을 보면 1차 관해시 이식한 447명에서는 4년 생존율이 45%였으며 2차 관해시

시행한 114명에서는 27%였다. 이것보다 최근에 더욱 많은 관심을 갖는 것은 autologous BMT로 chemotherapy를 암환자에 시행시 약물을 다량 투여하면 암세포의 치사율이 높일 수 있는 것은 임상적으로 인정된다. 이때 약물에 의해서 발생하는 골수기능의 완전 파괴로 환자가 사망하게 되는 것이다.

이러한 부작용을 방지하면서 암세포 치사율을 높이기 위해서 암환자에서 통상적인 약물요법으로 관해를 유도한 다음이거나 또는 solid tumor에서는 systemic chemotherapy전에 골수를 뽑아서 저장한 다음 다량의 항암제나 방사선치료를 한뒤에 부작용이 발생하기전에 자기 골수로 수혈해 주는 법이다. 이때 면역적인 문제가 없기 때문에 다행이나 문제는 골수 채취시 암세포가 microscopic metastasis에 의해서 골수 세포내에 포함되어 있다가 다시 전진으로 퍼져 들어가는 위험성이다. 이를 막기 위해 골수도 채취할때 암세포의 포함 위험성을 생각해서 세척(bone marrow purging)을 하는 방법이 많이 연구되고 있다. 이때 쓰는 방법으로 monoclonal antibody, 4-hydro peroxy-cycle phosphamide 등 화학물질등 여러 방법이 이용되고 있다.

Harvard대학에서 refractory non-Hodgkin's Lymphoma 환자 14명을 치료했는데 14명 전부에서 완전 관해를 얻었고 이중 9명이 계속 생존해서 2개월부터 27개월을 생존하고 median survival이 15개월이었다. 그 이외의 암종으로 neuroblastoma, Ewing's sarcoma, germ cell tumor, melanoma 등 치료에 저항성이 높은 재발된 암종에서 효과적인 적용을 하고 있다.

Interventional Radiology의 암치료 이용

암진단시 진단방사선학의 중요성은 계속 증대되고 있는데 이제는 진단시 간단한 needle aspiration으로 조직검사까지 ultrasonogram 아래서 하기 때문에 암진단에 크게 기여한다. 그러한 방법이 발전되기 전에는 개복을 하거나 개흉 등 큰수술을 필요로 하기 때문에 환자에게 여러

가지로 부담을 주었으며, 또 수술중 암세포의 확산을 가져오는 위험도 있었다. 이러한 방법으로 크게 도움받는 것이 폐암, 간암, 복강내암종, 골육종등이 되는 기전이 증명되고 있는데 Lipiodol에 I¹³¹을 부착시키는 방법을 개발해서 이 물질을 간 동맥을 통해서 주사하면 간암세포에만 들어가서 괴사현상을 일으키는 새로운 방법이 시도되어 좋은 성적을 거두고 있다.

References

- 1) 김일순, 이동우 : 최근 한국인의 사망률의 경향에 관한 고찰, 예방의학회지, 2권, 1969.
- 2) 이동우, 김일순 : 사망률 지표의 개발 및 측정. 사망사고 제료를 중심으로 한국의 보건문제와 대책 (II). 한국개발연구원.
- 3) 한국인구보건연구원 : 한국의 사망률과 사망원인, 단행본, 1983.
- 4) 김일순, 김한중, 오희철, 김병수, 이·윤 : 강화군 암등록사업의 모형과 기초보고. *J. of Korean Cancer Research Ass. Vol 17, No. 2, 1985.*
- 5) Karlsberg FS: *Cancer Prevention Research: Chemoprevention and Diet. Background, Office of Cancer Communication, NCI, 1984*
- 6) Zarbl H, Sukmor S, Arthur AV, Martin-Zanca Q and Barbacid M: *Direct mutagenesis of H-ras-I onogenes by nitromethyl-urea during initiation of mammary carcinogenesis in rats-Nature 315 : 1985.*
- 7) Barbacid M: *Oncogenes, Mutagenes and Cancer, proceeding of American Assc. for Cancer Research Vol 27, 1986.*
- 8) Gallo RC, Mann D, Broder S, et al: *Human T-cell leukemia-lymphoma virus(HTLV) is in T but not B lymphocytes from a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci U.S.A. Vol. 79, 1982.*
- 9) Farber S, D Angio GL, Evans A and Mitus A *Clinical studies of actinomycin D with special reference to Wilms tumor in children, Ann NY Acad Sci. Vol. 89, 1960.*
- 10) Ratain M, Golomb J, Vardiman C. Westbrook

특집 : 장기질환 환자간호

- B, Lembersky L, Kaminer L and Daly K: *Durability of responses to alpha-2-interferon in advanced hairy cell leukemia, Proc. Amer Soc. 628, 1986.*
- 11) Grimm EA, Mazumder A, Zhang HZ and Rosenberg SA: *The lymphokine activated killer cell phenomenon: Lysis NK-resistant solid tumor cells by IL-2 activated autologous human peripheral blood lymphocytes. J Exp Med 155, 1982.*
- 12) Rosenberg SA: *new approach to the immunotherapy of cancer based on the adoptive transfer of activated killer cells and recombinant IL-2, Symposium, Amer Ass Clin Onc. 1986*
- 13) Köhler G, Milstein C: *Continuous culture of fused cells secreting antibody of predefined specificity, Nature 495, 1975.*
- 14) Meeker TC, Lowder J, Maloney DG, et al: *A clinical trial of anti-idiotypic therapy for B cell malignancy, Blood Vol. 65, 1985.*
- 15) Sears Hf, Mattis J, Herlyn D, et al: *Phase I clinical trial of monoclonal antibody in treatment of gastro-intestinal tumors, Lancet Vol- I, 1982.*
- 16) Dicke KA and The advisory committel of the International Bone Marrow Transplantation Registry: *Current status of bone marrow transplantation(BMT) for acute myelogenous leukemia, Proc Amer Clin Onc. 655, 1986.*
- 17) Treleaven JG, Kemshead JT: *Removal tumor cells from bone marrow: An evaluation of the available technique, Hematol Oncol Vol. 3, 1985.*
- 18) Anderson KC and Nadler LM: *Bone marrow transplantation in the therapy of Non-Hodg-kin's lymphoma, Important advances in Oncology, 287, 1986.*
- 19) 유형식, 이종태, 서정호, 김동익, 김병수, 김주향, 고은희 : *Lipiodol-I¹³¹의 간동맥주입에 의한 간암치료. Proc, Korean Cancer Reser Ass. 3, 1986.*