

간문맥종양혈전증을 동반한 간세포암종에서 반복적인 간동맥 내 항암약물주입요법의 효과

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병 연구소, 세브란스병원 간암전문클리닉, 진단방사선과학교실¹

심명기 · 김도영 · 박준용 · 김자경 · 김성애 · 안상훈 · 전재윤 · 문영명
원종윤¹ · 이도연¹ · 한광협

Abstract

Efficacy of Repeated Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy in Advanced Hepatocellular Carcinoma with Portal Vein Tumor Thrombosis

Myoung Ki Sim, M.D., Do Young Kim, M.D., Jun Yong Park, M.D., Ja Kyung Kim, M.D.,
Sung Ai Kim, M.D., Sang Hoon Ahn, M.D., Chae Yoon Chon, M.D., Young Myoung Moon, M.D.,
Jong Yun Won, M.D.¹, Do-Yun Lee, M.D.¹, and Kwang-Hyub Han, M.D.

*Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei Liver Cancer Clinic,
Department of Diagnostic Radiology¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: The aim of this study is to elucidate the efficacy of repeated hepatic arterial infusion chemotherapy (HAIC) and different chemotherapeutic regimens for treating patients having advanced hepatocellular carcinoma (HCC) with portal vein tumor thrombosis (PVTT). **Methods:** From Jan. 1999 and Dec. 2003, a total of 103 patients diagnosed as having HCC with PVTT, but without extrahepatic spreading, were enrolled in this study. They were stratified into two groups. Group I (67 patients) received intraarterial cisplatin (CDDP, 80 mg/m² for 2 hours on Day 1), Group II (36 patients) received intraarterial CDDP (60 mg/m² for 2 hours on Day 2) and 5-fluorouracil (5-FU, 500 mg/m² for 5 hours on Day 1-3). They were scheduled to receive at least three consecutive courses of the HAIC at 1 month intervals. **Results:** Among the 66 patients who completed the protocol, one (2.5%) and seven (17.5%) patients of group I, and one (3.8%) and four (15.4%) of group II, exhibited complete and partial responses, respectively. The median survival period of all the patients was 6 months. Group II showed a tendency to improve the median survival compared to group I (8.5 vs 5.0 months, respectively, $P=0.45$). The most common adverse reaction was nausea (58.2%). However, an elevation of the total bilirubin level was more frequent in Group I than in Group II (61.3% vs 20.7%, respectively, $P<0.05$). **Conclusions:** Repeated HAIC using CDDP achieved favorable results in a few patients with HCC with PVTT, and additional 5-FU may be useful. (**Korean J Hepatol 2005;11:268-274**)

Key Words: Hepatocellular carcinoma, Portal vein, Thrombosis, Intraarterial infusion

◇ 접수 2004년 10월 7일; 수정본 접수 2005년 3월 8일; 승인 2005년 8월 8일

◇ Abbreviations: AFP, α-fetoprotein; CDDP, cisplatin; 5-FU, 5-fluorouracil; HAIC, hepatic arterial infusion chemotherapy; HCC, hepatocellular carcinoma; PVTT, portal vein tumor thrombosis

◇ 책임저자 : 한광협, 서울시 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 내과학교실 (우) 120-752
Phone: 02) 2228-1949; Fax: 02) 393-6884; E-mail: gihankhys@yumc.yonsei.ac.kr

※ 본 원저는 2004년 대한간학회 제10차 춘계학술대회에서 구연 발표한 내용을 토대로 함.

서 론

진행성 간세포암종은 대부분 완치 목적의 수술이 불가능하며, 예후가 불량하여 대부분이 6개월 이내에 사망한다. 간문맥혈전을 동반하는 경우 그 예후는 더욱 나빠서 생존중앙값이 2.7개월 정도로 알려져 있다.¹ 이렇게 절제가 불가능한 진행성 간세포암종에서 비수술적 치료로서 에탄올주입, 홀mium주입술, 고주파절제술, 경간동맥화학색전술, 방사선치료 등이 시도되고 있으나, 그 결과는 매우 제한적이다.² 임상적으로 많은 간세포암종에서 경간동맥화학색전술을 사용하고 있으나, 간문맥혈전증의 동반, 미만성 종양, 또는 크기가 큰 경우 이득이 없고 오히려 항암제의 부작용으로 해로울 수 있으므로, 색전술을 시행하지 않고 항암제만을 주입하는 것이 더 안전할 수 있다.³ 간문맥혈전증을 동반한 진행성 간세포암종에서 간동맥 내 항암약물 주입요법을 시도한 보고들이 있으며,⁴⁻⁸ 항암약물로는 doxorubicin, 5-fluorouracil, cisplatin 등을 단독 또는 복합으로 사용하여 효과가 있는 것으로 보고되고 있다.⁹ 본 교실에서는 간동맥 내 adriamycin, cisplatin, carboplatin 등의 항암약물 주입 및 항암화학요법과 방사선치료와의 병합이 좋은 효과를 보임을 보고한 바 있으나,¹⁰⁻¹² 송 등은 cisplatin과 5-fluorouracil의 간동맥 내 복합 항암요법이 효과가 없다고 보고하였다.¹³

저자 등은 간문맥혈전증을 동반한 간세포암종에서 cisplatin의 반복적인 간동맥 내 단독 또는 5-FU와 복합 주입요법의 효과를 알아보려고 하였다.

대상과 방법

1999년 1월부터 2003년 12월까지 간문맥혈전증을 동반한 간세포암종으로 처음 진단받은 103명의 환자를 대상으로 이들의 자료를 후향적으로 분석하였다.

간세포암종의 진단은 위험인자가 있으면서 혈청 알파태아단백(α -fetoprotein, AFP)이 400 ng/mL 이상인 경우 나선식 전산화단층촬영(spiral CT),

역동적 조영증강 자기공명영상촬영(dynamic MRI), 간동맥혈관조영술(hepatic artery angiography) 중 한 가지 이상에서 간세포암종에 합당한 소견을 보이거나, 400 ng/mL 이하인 경우 위의 검사들 중 두 가지 이상의 영상검사에서 간세포암종에 합당한 소견을 보이거나, 간생검에서 확인된 경우로 하였다.¹⁴ 간문맥혈전증은 초음파나 CT에서 문맥 내의 종괴, 또는 혈관조영술에서 문맥 내 충만 결손(filling defect)으로 정의하였다.⁷

1. 대상군 선정

생존율에 영향을 줄 수 있는 다른 요인들을 배제하기 위하여 대상군을 다음과 같은 조건을 만족시키는 경우로 제한하였다.¹⁰

- 1) 진단 당시 간문맥혈전증을 동반하고 있으나 원격전이가 없는 간세포암종
- 2) 70세 미만의 연령
- 3) 양호한 일상수행능력(ECOG 0, 1, 2)
- 4) 비교적 양호한 간기능(Child-Pugh A 또는 B)
- 5) 혈액응고장애가 없는 경우
- 6) 기타 생존율에 영향을 줄 만한 기저질환이 없는 경우

2. 치료 방법

모든 환자는 치료 방법에 따라 간동맥 내 Cisplatin (CDDP) 단독 주입군(이하 I군, 67명)과 간동맥 내 CDDP + 5-Fluorouracil (5-FU) 복합 주입군(이하 II군, 36명)의 두 군으로 나누었다. 처음 진단 후 모든 환자에서 치료 시작 전 간동맥조영술을 시행하였다. I군은 CDDP (80 mg/m², 2시간 1일간)만을 간동맥 내로 투여하였으며, II군은 CDDP (60 mg/m², 2시간 1일간)와 5-FU (500 mg/m², 5시간 3일간)를 1개월마다 간동맥 내로 투여하였다. 일부 환자는 간동맥조영술 후 카테터를 유지한 상태에서 항암제주입요법을 시행한 후 카테터를 제거한 뒤 퇴원하였으며, 일부 환자는 percutaneously implantable port system (PIPS)을 이용하여 항암제주입요법을 시행하였다. Che-

moport의 삽입은 김 등의 보고와 같은 방법으로 시행하였다.¹¹

3. 치료 효과의 판정

치료 약제에 따른 두 군 간의 치료반응률과 생존 중양값을 비교하였다. 치료에 대한 반응의 평가는 I 군과 II 군 모두 3회 이상으로 반복적 치료를 시행받고, 초치료 후부터 3개월 이상 경과관찰이 가능하였던 환자들을 대상으로 하였다. 치료 전과 3회 이상 반복 치료 후의 CT상 병변의 크기의 변화를 보았고, 병변의 크기를 측정하거나 비교하기 어려운 경우에는 AFP의 변화를 보았다. 간암규약에 따라 종양 반응 정도를 완전반응(complete response, CR), 부분반응(partial response, PR), 안정병변(stable disease, SD) 또는 진행병변(progressive disease, PD)으로 정의하였다.¹⁵

AFP에 따른 치료반응률의 산정 방법은 다음과 같다.¹⁰

$$\text{혈청 AFP 감소율} = (\text{치료 전 혈청 AFP} - \text{치료 후 혈청 AFP}) \times 100 / \text{치료 전 혈청 AFP}$$

4. 통계 분석

대상 환자들의 임상적 특성 및 부작용의 평가에 연속변수는 *t*-test를, 빈도변수는 χ^2 test를 이용하였으며, 생존중양값의 비교에 Kaplan-Meier 방법을 이용하였고 log rank 방법으로 통계적 유의성을 판단하였다. *P*값은 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 판정하였고, 이상의 모든 통계 분석은 SPSS for Window (Standard Version, Release 11.5, SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.)을 사용하여 수행하였다.

결 과

1. 임상적 특성

대상 환자 103명의 평균 연령은 53.3세이고 남자가 83명(80.6%)이었다. 원인은 B형간염이 93예

(90.3%)로 가장 많았고, C형간염이 4예(3.9%), 알코올이 3예(2.9%), 기타 3예(2.9%)였다. Child-Pugh 분류상 A가 83예(80.6%), B가 20예(19.4%)이었다. 문맥혈전은 주문맥을 침범한 경우가 55예(53.4%), 우측 문맥 39예(37.9%), 좌측 문맥 9예(8.7%)였다. 종양이 양측엽을 침범한 경우는 58예(56.3%)였다. Modified UICC의 병기에 따른 분류는 III기가 15예(14.6%), IVa기가 88예(85.4%)였다. 종양의 크기가 간 전체 용적의 50% 이상을 차지하는 경우는 67예(65.0%)였으며, 림프절종대는 5예(4.9%)에서 동반되었다. II군에 비해 I군에서 우측 문맥혈전을 동반하는 경우가 많았고(46.3% vs. 22.2%, *P*<0.05), II군에서는 림프절종대가 없는 반면에 I군에서는 5명(7.5%)의 환자에서 림프절종대를 동반하였다(*P*<0.05), 그 외의 다른 임상적 특징에서는 양군 간에 차이가 없었다(표 1).

2. 치료 반응

I 군에서 48명(71.6%)은 단순 카테터를 이용하여 항암제를 주입하였으며, 19명(28.4%)은 PIPS를 이용하였는데 방법의 선택은 무작위적이었다. II군에서 1명을 제외한 모든 환자들은 PIPS를 이용하였다. 항암제는 평균 3.9±3.2회를 주입하였으며, I 군은 3.5±3.1회, II군은 4.6±3.3회였다(*P*>0.05). I 군의 평균 CDDP 주입량은 116.1±24.2 mg/일이었고, II군의 평균 CDDP 주입량은 85.3±20.0 mg/일, 5-FU 주입량은 808.3±224.4 mg/일이었다.

모든 대상 환자들 중 치료 반응을 평가할 수 없었던 환자는 37예(35.9%)였으며, I 군이 27예, II 군이 10예였다. 이 중 33명(89.2%)은 1-2차례의 치료 후 다음 치료를 기다리던 중 복수 증가, 정맥류 출혈, 전신상태 악화 등으로 더 이상의 치료가 어려웠던 경우이며, 3명(8.1%)은 환자의 추가 치료 거부, 1명(2.7%)은 타병원 전원의 경우이다. 이 중 3개월 이상 생존한 환자는 10예(27.0%)이었다.

Table 1. Demographic Findings of the Patients

	Group I N=67 (%)	Group II N=36 (%)	P value
Sex (M:F)	54:13	29:7	NS
Age (Mean±SD)	54.3±8.5	51.3±9.9	NS
Etiology			NS
HBV	59 (88.1)	34 (94.4)	
HCV	3 (4.5)	1 (2.8)	
Alcohol	3 (4.5)	0 (0)	
Others	2 (2.9)	1 (2.8)	
Child-Pugh Class			NS
A	52 (77.6)	31 (86.1)	
B	15 (22.4)	5 (13.9)	
PVTT			<0.05*
Right	31 (46.3)	8 (22.2)	
Left	4 (6.0)	5 (13.9)	
Main	32 (47.7)	23 (63.9)	
Stage			NS
III	11 (16.4)	4 (11.1)	
IVa	56 (83.6)	32 (88.9)	
Bilobar Involvement	41 (61.2)	17 (47.2)	NS
Size			NS
More than 50%	43 (64.2)	24 (66.7)	
Less than 50%	24 (35.8)	12 (33.3)	
Lymphadenopathies	5 (7.5)	0 (0)	<0.05*

Group I, CDDP infusion; Group II, CDDP+5-FU infusion. HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; PVTT, portal vein tumor thrombosis.

* Chi-square test.

치료에 대한 반응을 평가할 수 있었던 66예 (64.1%) 중 완전반응은 2명(3.0%), 부분반응은 11명(16.7%), 안정병변은 18명(27.3%), 진행병변은 35명(53.0%)이었다(표 2).

Table 2. Treatment Response at 3 Months after Repeated Chemotherapy According to Tumor Size or Serum α -fetoprotein

	Group I N=40 (%)	Group II N=26 (%)	Total N=66 (%)
CR	1 (2.5)	1 (3.8)	2 (3.0)
PR	7 (17.5)	4 (15.4)	11 (16.7)
SD	11 (27.5)	7 (26.9)	18 (27.3)
PD	21 (52.5)	14 (53.8)	35 (53.0)

Group I, CDDP infusion; Group II, CDDP+5-FU infusion. CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease.

모든 대상 환자의 평균 생존중앙값은 6개월이었으며, I 군은 5개월, II 군은 8.5개월로 양군 간에 통계적인 유의성은 없었다($P=0.45$). 3회 이상 반복 치료를 한 환자들의 생존중앙값은 10개월이었으며, I 군은 9개월, II 군은 10개월이었고, 역시 통계적 유의성은 없었다($P=0.87$)(그림 1).

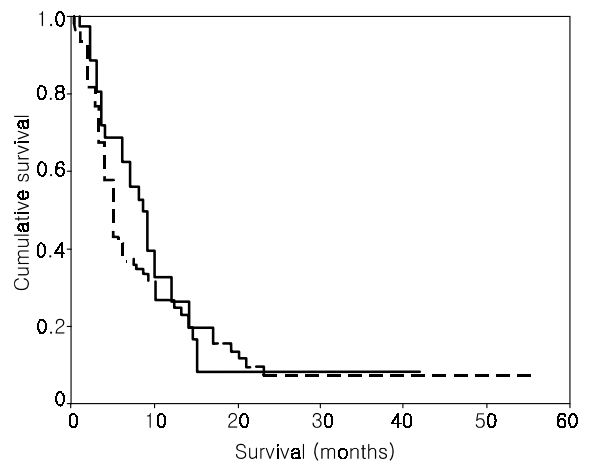


Figure 1. Cumulative survival curves with different treatment methods. (Group I, dotted line; Group II, solid line) Kaplan-Meier test, $P=0.45$.

3. 치료의 부작용

대상 환자 중 91명(88.3%)에 대하여 부작용을

Table 3. Side Effects of Hepatic Artery Infusion Chemotherapy

	Group I N=67 (%)	Group II N=36 (%)	P value
Hematologic			
Leukopenia	5 (9.3)	6 (20.7)	NS
Thrombocytopenia	7 (11.3)	5 (17.2)	NS
Anemia	3 (4.8)	1 (3.4)	NS
Non-hematologic			
Nausea/Vomiting	37 (59.7)	16 (55.2)	NS
Diarrhea	10 (16.1)	7 (24.1)	NS
Abdominal Pain	24 (38.7)	9 (31.0)	NS
Elevation of ALT	34 (54.8)	5 (17.2)	<0.05*
Elevation of Total Bilirubin	38 (61.3)	6 (20.7)	<0.05*
Elevation of Creatinine	6 (9.7)	3 (10.3)	NS
Fever	19 (30.6)	11 (37.9)	NS

Group I, CDDP infusion; Group II, CDDP+5-FU infusion.

* Chi-square test.

조사하였으며, I 군에서 62명(92.5%), II 군에서 29명(80.6%)이다. 가장 흔한 부작용은 오심 및 구토(58.2%)였으며, 설사, 복통, 간 수치의 상승, 크레아틴 상승, 발열 등이 있었으나 모두 약물요법 등의 보존적 치료로 조절되었다. 항암제주입요법 시행 후 지속적인 총 빌리루빈 수치의 상승을 동반한 간부전으로 사망한 경우가 한 예에서 있었다. 간기능 수치의 상승과 총 빌리루빈 수치의 상승은 I 군에서 II 군보다 많았다($P=0.009$)(표 3).

고 찰

CDDP는 단독 사용 시의 효과뿐 아니라, 5-FU와 병합하여 사용할 경우 5-FU의 항암효과에 상승작용을 가지는 것으로 알려져 있으며, 지금까지 많은 악성종양에서 사용되고 있는 약제이다.¹⁶ 진행성 대장암에서의 저용량의 CDDP와 5-FU의 병합요법을 Ando 등이 간문맥혈전증을 동반한 간세포암종 환자에 적용하였는데, 기계식 주입 방법을

이용하여 CDDP 10 mg을 1시간 동안, 그리고 5-FU 250 mg을 5시간 동안 총 5일을 주입하여 Child-Pugh class C 환자를 포함하고도, 9명의 환자를 대상으로 6개월 치료반응률(CR+PR) 44.4%, 생존중앙값 14.9개월, 3년 생존율이 40%라는 월등한 결과를 보였다.⁷ 한편 송 등은 10명의 환자를 대상으로 위와 같이 치료를 하여 생존중앙값이 약 3개월로 효과가 좋지 않음을 보고한 바 있다.¹³ 최근에 정 등은 52명의 환자를 대상으로 위와 같이 치료하여 6개월의 생존중앙값을 보고하였다.⁸ 이처럼 보고마다 같은 방식으로 간동맥 내 항암동맥주입요법을 시행하고도 다른 결과를 보이고 있는데, 원인 바이러스의 차이, 적은 대상 수, 후향적 연구의 한계, 선택 비뮌립 등으로 설명할 수 있으며, 전향적 대규모 연구가 절실하다.¹³ 본 보고에서는 기존의 보고들에 비하여 다소 많은 양의 항암제를 더 짧은 시간에 투여하였는데, 치료 경과에 영향을 끼칠 만한 심각한 부작용이 드물었으며, 재원 기간을 줄여 환자의 순응도를 높일 수 있을 것이라 예상한

다. 본 연구는 36명의 환자들을 대상으로 CDDP와 5-FU의 복합요법을 시행하였고 8.5개월의 생존중양값을 보여 효과적인 치료로서 선택할 수 있는 가능성을 뒷받침한다.

간세포암종에서 간동맥 내 CDDP의 단독 주입 치료는 Kajanti 등이 처음 보고한 이후로 여러 보고들이 있었다.¹⁷ 안 등은 간문맥혈전증이 80% 환자에서 동반한 56명의 환자를 CDDP 80-100 mg/m²의 용량으로 치료하여 8% 정도의 치료반응률과 5.7개월의 생존중양값을 보고하여 본 보고와 큰 차이를 보이지 않았다.¹⁰ 정 등은 70%가 간문맥혈전증을 동반한 23명의 환자에서 cisplatin 2 mg/kg 용량으로 치료하여 14%의 치료반응률과 11주의 생존중양값을 보고하였으나, 간외전이 있는 대상이 40% 정도 포함되어 있어 본 보고와 차이를 보인다.¹⁸

CDDP는 5-FU의 생화학적 조절자(biochemical modulator)로서 작용한다고 알려져 있어, 병합치료가 단독치료보다 우수한 효과가 있을 것으로 기대되며, 본 연구에서 CDDP의 단독치료보다는 5-FU와의 병합요법이 생존율의 면에서 통계적으로 유의하지는 않았으나 좀더 나은 결과를 보였다.

간동맥을 통한 국소적인 항암약물의 주입은 전신적인 부작용을 줄이고, 사용하는 약물의 양을 줄이면서, 국소적으로 약물을 다량 주입할 수 있다는 장점이 있다. CDDP는 오심, 구토가 가장 흔한 부작용이며, 고용량에서는 간독성도 있는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서 두 군의 치료 방법 모두 치료에 따른 부작용은 1예에서 빌리루빈 수치의 상승과 함께 간부전으로 사망한 외에는 약물 등의 보존적 치료로 조절되었지만, 상대적으로 많은 CDDP 용량이 주입된 I 군에서 간기능에 관련된 부작용이 더 많았다.

본 보고는 단일 기관에서 5년 간 간문맥혈전증을 동반한 진행성 간세포암종으로 처음 진단되어 내원한 환자들에 대한 고찰이다. 특히 고위험군에서 주기적인 추적관찰을 시행하지 않다가 우연히 간문맥혈전증을 동반한 간세포암종으로 발견되는 경우가 드물지 않으며, 이런 경우 여명이 짧다고

하여 보존적인 치료에 의존하기보다는 간동맥 내 항암제주입요법이 치료의 한 선택일 수 있음을 보여준다.

결과적으로, 진단 당시 간문맥혈전증을 동반한 진행성 간세포암종은 예후가 매우 나쁘며, 이런 경우 간동맥 내 항암약물주입요법이 효과적인 치료의 한 방법일 것이다. 약제는 CDDP 단독보다는 5-FU와의 병합요법이 더욱 효과적일 것으로 여겨지나 대규모의 전향적 연구가 필요한 현실이다.

요 약

목적: 간문맥혈전증을 동반한 간세포암종은 그 예후가 매우 나쁘며, 치료하지 않는 경우 평균 생존기간은 2개월 정도이다. 이러한 경우 반복적인 간동맥 내 항암약물주입요법이 시도되고 있으나, 그 약제나 방법에 대해 아직 확립된 바가 없다. 본 저자 등은 간문맥혈전증을 동반한 간세포암종에서 반복적으로 간동맥 내 주입한 항암제와 각 군의 생존율을 비교하였다. **대상과 방법:** 1999년 1월부터 2003년 12월까지 간문맥혈전증을 동반한 간세포암종으로 진단받은 103명의 환자를 대상으로 다음과 같이 2군으로 나누어 분석하였다. 즉, 제 1군(67명)은 CDDP (80 mg/m², 2시간 1일 간)만을, 제 2군(36명)은 CDDP (60 mg/m², 2시간 1일 간)과 5-FU (500 mg/m², 5시간 3일 간)를 1개월마다 간동맥 내로 투여하였다. 치료 3개월에 치료 반응을 평가하고 각 군의 생존기간을 비교하였다. **결과:** 초치료 3개월째에 반응을 평가할 수 있었던 66명(64.1%)의 환자에서 종양의 크기 또는 혈청 AFP의 감소에 따른 치료 반응을 종합하여 볼 때 완전 관해는 2명(3.0%), 부분관해는 11명(16.7%), 안정병변은 18명(27.3%), 진행병변은 35명(53.0%)이었다. 치료군의 생존중양값은 6개월이었으며 제1군은 5개월, 제2군은 8.5개월이었다($P>0.05$). 치료의 부작용은 보존적 치료로 대부분 조절되었고, 간기능의 악화는 I 군에서 II 군보다 더 많았다($P<0.05$). **결론:** 간문맥혈전증을 동반한 간세포암종에서 CDDP를 포함한 반복적인 간동맥 내 항암약물주

입요법은 일부에서 치료 효과가 있으며, 5-FU와의 병합요법을 시행할 경우 치료 효과를 높일 수 있을 것으로 기대된다.

색인단어: 간세포암종, 간문맥종양혈전, 간동맥 내주입, 항암화학요법

참 고 문 헌

1. Llovet JM, Bustamante J, Castells A, et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. *Hepatology* 1999;29:62-67.
2. Han K-H, Lee JT, Seong J. Treatment of non-resectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17(Suppl):424-427.
3. Reidy DL, Schwartz JD. Therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: review of the randomized clinical trials-I: hepatic arterial embolization and embolization-based therapies in unresectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 2004;15:427-437.
4. Lai YC, Shih CY, Jeng CM, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. *World J Gastroenterol* 2003;9:2666-2670.
5. Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002;95:588-595.
6. Itamoto T, Nakahara H, Tashiro H, et al. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin for unresectable or recurrent hepatocellular carcinoma with tumor thrombus of the portal vein. *J Surg Oncol* 2002;80:143-148.
7. Ando E, Yamashita F, Tanaka M, Tanikawa K. A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer* 1997;79:1890-1896.
8. Cheong J-Y, Lee K-M, Cho S-W, et al. Intra-arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Korean J Med* 2004;67:40-48.
9. Schwartz JD, Beutler AS. Therapy for unresectable hepatocellular carcinoma: review of the randomized clinical trials-II: systemic and local non-embolization-based therapies in unresectable and advanced hepatocellular carcinoma. *Anticancer Drugs* 2004;15:439-452.
10. Ahn SH, Han K-H, Park JY, et al. Treatment outcome of transcatheter arterial chemoinfusion according to anticancer agents and prognostic factors in patients with advanced hepatocellular carcinoma (TNM stage IVa). *Yonsei Med J* 2004;45(5):847-858.
11. Park JY, Han K-H, Kim YS, et al. Efficacy of repeated intra-arterial infusion chemotherapy via chemoport system in advanced hepatocellular carcinoma. [Abstract]. *Korean J Med* 2002;63(Suppl 1):73S.
12. Kim JS, Han K-H, Lee DY, et al. Concurrent chemoradiation therapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. *Korean J Hepatol* 2002;8: 71-79.
13. Song HG, Lee HC, Song BC, et al. Efficacy of repeated arterial infusion of cisplatin and 5-fluorouracil via a percutaneously implantable port system in advanced hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2001;7:61-67.
14. Park JW. Practice guideline for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2004;10:88-98.
15. Um SH. Assessment of tumor response after non-surgical treatment for hepatocellular carcinoma. In: Lee WJ, ed. *The general rules for the study of primary liver cancer June 2004 (the 2nd edition)*. Seoul: Korean liver cancer study group, 2004:4-48.
16. Kogure T, Ueno Y, Iwasaki T, Shimosegawa T. The efficacy of the combination therapy of 5-fluorouracil, cisplatin and leucovorin for hepatocellular carcinoma and its predictable factors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53:296-304.
17. Kajanti M, Rissanen P, Virkkunen P, Franssila K, Mantyla M. Regional intra-arterial infusion of cisplatin in primary hepatocellular carcinoma. A phase II study. *Cancer* 1986; 58:2386-2388.
18. Chung YH, Song IH, Song BC, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-alpha for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis. *Cancer* 2000;88:1986-1991.