대한방사선의학회지 2002;47:583 - 590

진행성 간세포암에서의 경피적 간동맥포트설치술을 이용한 화학요법과 체외 방사선 조사의 병용요법[1]

김종원 · 서상현 · 원종윤 · 이도연 · 박성일 · 이종태 · 문영명[2] · 전재윤[2] · 한광협[2] · 성진실[3]

목적: 진행성 간세포암에서 경피적 간동맥포트설치술을 이용한 화학요법과 체외 방사선조사의 병용요법의 치료 효과를 검증하고자 하였다.

대상과 방법: 1998년 7월에서 1999년 12월까지 간문맥 혈전을 동반한 진행성 간세포암(stage IVa) 환자 중 종양이 일측엽에 국한되어 있고 Child Pugh classification A에 해당하며 상부위장관에 궤양성병변이 없고 신기능이 정상인 15명을 대상으로 하였다(남=12, 여=3, 평균연령=47.5세).

간동맥내 화학요법을 위해 우측서혜부에 Chemoport®를 이식하고 총대퇴동맥을 통해 간동맥내 도관을 설치하였다. 체외 방사선조사는 첫 5주간 평균 44 Gy를 매일 1.8 Gy의 용량으로 분할 조사하였다. 동시에 5 - FU를 이용한 간동맥 화학요법을 실시하였다. 초기 치료가 완료된 후 Cisplatin과 5 - FU를 매월 연속 3일간 주입하는 추가 치료를 5개월에 걸쳐 시행하였다. 종양의 치료반응은 전산화단층촬영 및 혈관조영술로 평가하였다. 종양의 치료반응은 첫째 종양의 크기 변화 및 혈관화 정도, 둘째, 간문맥 혈전 및 동 - 문맥 단락의 변화, 셋째, 혈청알파태아단백수치의 변화를 중심으로 평가하였다. 또한 이 복합치료의 후유증 및 환자의 임상적 상태를 추적 관찰하였다.

결과: 치료 후 2개월, 6개월의 치료반응률은 각 60% 및 33.3%이었다. 1명(6.7%)의 환자는 완전관해를 보였다. 주문맥내 종양혈전을 보이던 12명 중 5명의 환자에서 종양혈전이 소실되었다. 혈청알파태아단백 수치는 치료반응을 보인 환자(n=9)에서 유의하게 감소하였다. 1년 생존율은 30%이었으며 정중생존기간(median survival)은 10.6 개월(범위: 3.7 - 28 개월) 이었다. 치료에 연관된 부작용으로 카테터 - 포트 시스템의 부작용이 2예, 위십이지장염이 9예 있었다.

결론: 경피적 간동맥 포트 설치술을 이용한 화학요법 및 체외 방사선조사의 병용요법은 문맥혈전을 동반한 진행성 간세포암 치료에 있어 유용한 결과를 기대할 수 있으며 효과적 치료 수단으로서 고려되어야 하나 치료반응이나 생존에 영향을 줄 수 있는 종양의 크기 및 유형, 기저 간기능, 문맥의 침범정도 및 기저 간질환의 원인에 따른 간세포암의 자연경과 및 항암제 감수성 등에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

원발성 간세포암은 한국을 포함한 극동지역 및 아프리카의 일부에서 가장 흔한 악성 종양중의 하나로(1, 2) 조기진단으로 근치적 절제술을 시행하는 것이 가장 좋은 치료법이다(3). 그러나 최근의 영상진단 기술의 발전에도 불구하고 간세포암의 조기 혈관 침범이나 다발성의 특성 및 간경변과 동반된 간실질 질환으로 근치적 절제술을 시행할 수 있는 경우는 여전히 제한되어 있다(4, 5).

근치적 절제술이 불가능한 간세포암은 다양한 방법으로 치료를 시도하고 있으나 그 성과는 제한적이다(6). 전신 항암화학요법은 20% 이하에서 반응을 보이며 생존율을 유의하게 증가시키지는 못하는 것으로 알려져 있다(7). 현재는 여러 가지 항암제의 단독 또는 병용 간내 항암화학요법이 시도되고 있으나 표준화된 효과적인 치료법은 정립되어 있지 못하다(8 - 10).

간세포암 치료를 위한 국소 치료방사선조사는 간실질 자체의 낮은 방사선 허용도 때문에 효용도가 낮은 것으로 알려져 있다(11, 12). 그러나 몇몇 연구에 따르면 간세포암 치료에서

[1]연세대학교 의과대학 진단방사선과
[2]연세대학교 의과대학 내과
[3]연세대학교 의과대학 방사선종양학과
이 논문은 2002년 11월 7일 접수하여 2002년 11월 28일에 채택되었음.

치료방사선조사와 항암화학요법의 병용이 상승작용이 있다는 보고가 있었으며(13 - 17) 간실질 내 제한된 국소부위에 고용량의 치료방사선을 안전하게 조사할 수 있는 방법들이 연구되었다(18 - 21). 그래서 우리는 절제 불가능한 간세포암 환자에서 국소 치료방사선조사와 5 - fluorouracil (5 - FU) 및 cis - dichlorodiammineplatinum (Cisplatin)을 이용한 간동맥내 화학요법의 병용을 시도하였으며 치료효과를 평가하고자 하였다.

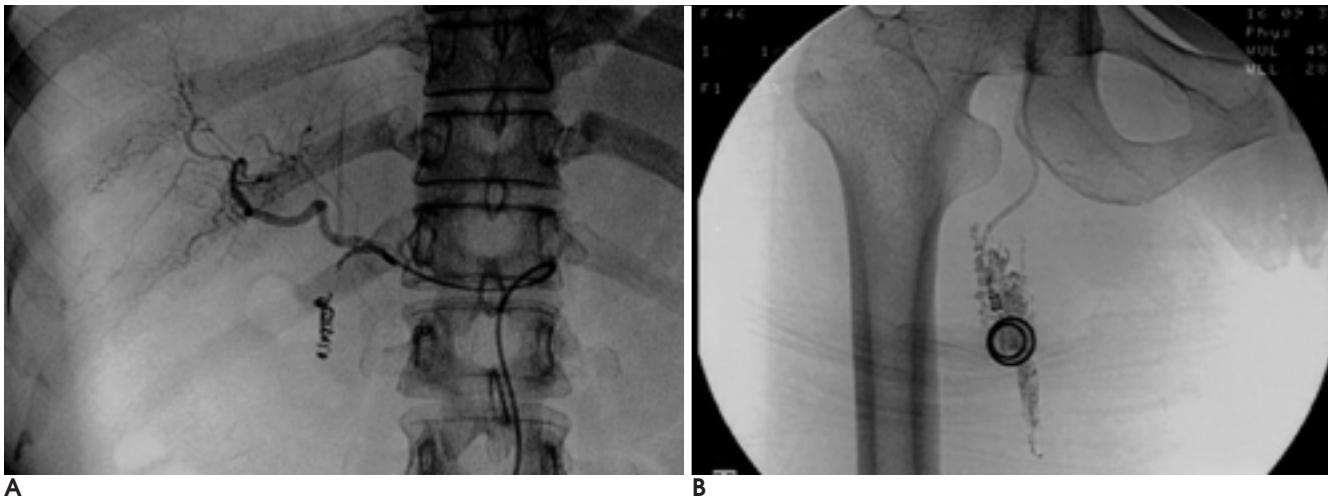
대상과 방법

환자 특성

1998년 7월에서 1999년 12월까지 15명의 절제 불가능한 간세포암 환자가 연구에 포함되었다(Table 1). 대상 환자는 UICC 병기 분류상 stage IVA (T4N0M0)의 간세포암 환자로 종양이 일측엽에 국한되어 있고 Child Pugh classification A에 해당하며 상부위장관에 궤양성 병변이 없으며 정상신기능을 유지하고 있는 경우로 제한하였으며 간 외 종양 전이가 있거나 간 전체의 2/3 이상을 차지하는 종양의 경우는 제외되었다. 평균연령은 47.5세(13 - 62 세)였으며 남성이 12명, 여성이 3명이었다. 간세포암은 조직병리 또는 초음파, 전산화단층촬영(Computerized Tomography; CT), 자기공명영상(Magnetic Resonance Imaging; MRI) 또는 혈관조영술을 통한 방사선학적 방법으로 진단하였다. 13명의 환자가 간 우엽에 종괴가 있었고 간 좌엽의 종괴는 2예 이었다. 종괴의 평균 크기는 12.8 ×9.9 cm이었다. 주간문맥내의 종양혈전은 12명의 환자에서 관찰되었고 그 중 5명의 환자에서 종양주위 또는 문맥주위의 해면상 정맥변화(cavernous transformation)가 동반되었다. 모든 환자는 B형 간염 바이러스에 의한 간경변을 동반하고 있었다. 혈청알파태아단백 수치는 모든 환자에서 증가되어 있었다(Table 1).

Table 1. Summary of 15 Cases after Combined Chemotherapy and Radiation Therapy

Case No.	Size of initial mass (cm^2)	AFP(IU/ml)	Type of lesion	Cause of death	Survival after treatment (months)
1	9×7	161.6	infiltrative	Hemobilia	10
2	14×12	>50000	massive	Carcinomatosis	22
3	9×7	13386	massive	Brain & lung metastasis	16.8
4	7×7	2.87	infiltrative	Hepatic failure	16.5
5	12×9	>50000	infiltrative	UGI bleeding	7.2
6	11×8	12834	multinodular	Hepatic failure	28
7	13×8	2511	infiltrative	Lung metastasis	7.9
8	12×9	4318	infiltrative	Hepatic failure	12.5
9	17×15	772.2	m assive	Carcinomatosis	11.6
10	12×8	>50000	infiltrative	Hepatic failure	12
11	12×9	313.5	infiltrative	Lung metastasis	14
12	14×12	36381	massive	Hepatic failure	4
13	11.5×11	>50000	massive	Lung metastasis	6.3
14	14×14	>50000	infiltrative	Hepatic failure	12
15	15×13	40497	massive	Unknown	3.7



A B

Fig. 1. Indwelling infusion catheter is located (**A**) in common hepatic artery with coil embolization of gastroduodenal artery for transhepatic arterial chemoinfusion. Chemoport® (**B**) was implanted in subcutaneous tissue of right inguinal area.

치료 방법

모든 환자에서 Seldinger 법으로 총대퇴동맥을 천자한 후 5F 혈관조영 카테터로 복강동맥 및 상장간막동맥조영술을 시행하였고 상장간막동맥 또는 비장동맥에 조영제 주입을 통한 경동맥문맥조영술을 시행하였다. 총간동맥조영술로 간에 대한 동맥 공급을 확인하며 위혈관공급 및 해부학적 변이 여부를 확인하였다.

간동맥 항암화학요법을 위해 총간동맥 또는 고유간동맥에 거치된 도관과 연결된 Chemoport® (Deltec, St. Paul, MN, U.S.A.)를 우측 서혜하부 피하조직 내에 이식하였으며 혈류방향 조절 및 장관으로의 항암제 유입을 막기 위해 위십이지장동맥을 코일을 이용하여 색전하였다(Fig. 1). 1000 U/ml의 헤파린과 생리식염수를 이용하여 Chemoport®의 소통을 유지하였으며 모든 환자는 Chemoport®를 통해 5 - FU (Fluorouracil Inj.® 중외제약) 과 Cisplatin (Cisplan Inj.® 동아제약)을 이용한 항암화학요법을 시행하였다. 5 - FU는 5주간의 방사선 조사기간 중 첫 주와 5번째 주에 연속 5일간 500 mg/m^2/day의 용량으로 주입하였다. 그 후 5개월 동안 20 mg/day 용량의 Cisplatin과 같은 용량의 5 - FU를 매월 연속 3일에 걸쳐 주입하였다(Fig. 2).

모든 환자에서 CT를 이용하여 종괴와 2 - 3 cm의 종괴주변부를 포함한 방사선 조사야를 결정하였으며 전체 간실질에 대한 방사선조사는 시행하지 않았다. 평행대립방사선조사구(parallel opposing radiation portal)를 가장 많이 사용하였고 종괴의 위치에 따라 3 방향 이상의 다방향 조사구(multiport combination)를 조합한 경우도 있었다. 종괴에 대한 평균 방사선 조사량은 총 44.0 Gy였으며 1일당 1.8Gy의 용량으로 분할 조사하였다. 치료 중 환자는 매주 간기능검사 및 전혈구계산치(complete blood cell count)를 검사하였다.

종괴의 치료반응은 시술 직후 및 시술 후 각 2, 6개월 후 시행한 CT 및 혈관조영술로 판단하였다. 종괴의 크기 변화는 연속된 CT상 종괴의 가장 큰 단면직경을(Tv) 계측하여 치료 전과 치료 후의 종괴 크기비를 나타낸 종괴감소율을 구하였다(tumor size reduction rate(%) = [(Tv before Tx - Tv after Tx) /TvbeforeTx] × 100).

CT 및 혈관조영술상 종괴의 완전 소실을 완전관해(complete remission, CR)로 간주하였고, 50% 이상의 종괴의 크기 감소를 보인 경우를 부분관해(partial remission, PR)로 분류하였다. 종괴의 크기에 변화가 없거나 50% 미만의 감소를 보인 경우를 정체병변(no change, NC)으로 분류하였고, 종괴의 크기가 증가한 경우나 새로운 병변이 발생한 경우를 악화병변(progressive disease, PD)으로 분류하였다. 완전관해 또는 부분관해를 보인 경우에 대해 치료반응률에 포함하여 계산하였으며 정체 또는 악화병변은 치료에 반응이 없는 것으로 간주하였다.

혈액화학검사 및 혈청태아단백을 6개월 동안 매월 검사하여 변화추이를 살펴 보았으며 혈청태아단백수치가 정상수준으로 감소한 경우를 완전반응, 50% 이상 감소한 경우를 부분반응, 그 이하의 감소를 보이거나 25%까지의 증가를 보이는 경우를 안정반응, 25% 이상의 증가를 보인 경우를 진행반응으로 분류하여 분석하였다. 생존율은 치료 개시일부터 연구시점까지를 Kaplan - Meier방법으로 평가하였다.

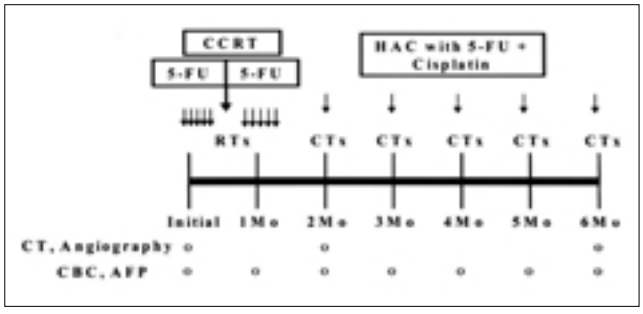


Fig. 2. Treatment and follow-up protocol of concurrent chemoradiation therapy (CCRT) plus hepatic arterial chemoinfusion (HAC)
RTx: radiation therapy, CTx; chemotherapy

결 과

15명의 환자 중 가시적 치료반응이 관찰된 경우는 2개월 추적관찰시 9명이었으며 6개월 추적관찰시 5명으로 치료 반응률은 각 60% 및 33.3%였다(Table 2). 한명의 환자는 6개월 후의 치료반응 조사 시점에서 완전관해를 보였다. 이 환자는 7 cm 크기의 종괴에 대해 총 54 Gy의 방사선조사 및 5주간의 항암화학요법을 시행하였고 6개월 후 시행한 CT상 종괴는 완전소실되었으며 17개월 후 간기능부전으로 사망하였으나 간세포암의 재발은 없었다. 12명의 환자 중 5명에서 치료 후 주

Table 2. Tumor Response According to Tumor Size (n = 15)

Classification	Number (%)	
	2 months	6 months
CR	1 (6.7)	1 (6.7)
PR	8 (53.3)	4 (26.6)
NC	3 (20)	1 (6.7)
PD	3 (20)	7 (46.6)
Death	0	2 (15.4)

* Response criteria (Tumor size)
: CR (complete remission), PR (partial remission), NC (no change), PD (progressive disease)

Table 3. Tumor Response According to AFP Level (n = 15)

Classification	Number (%)	
	2 months	6 months
CR	2 (15.4)	1 (6.7)
PR	7 (46.6)	4 (26.6)
NC	2 (15.4)	4 (26.6)
PD	4 (26.6)	4 (26.6)
Death	0	2 (15.4)

*Response criteria (AFP) : CR (complete response),
PR (partial response), NC (no change), PD (progressive disease)

간문맥내의 종양혈전이 소실되었으며 8명의 환자중 4명에서 동-문맥 단락도 소실되었다(Fig. 3, 4). 종양의 치료반응은 간외 원격전이가 발생한 1예를 제외하고는 혈청 알파태아단백의 감소와 동반되었다. 2개월 추적관찰시 완전관해를 보인 경우 정상으로 감소하였으며 부분관해를 보인 경우 치료 전에 비해 평균 85.6% 감소하였다. 치료반응을 보이지 않은 6명 중 5명에서 혈청알파태아단백 수치는 변하지 않거나 증가하였으며 부분반응을 보인 경우가 1명이었다(Table 3).

간외 원격전이가 6명(35%)에서 발생하였다. 이중 4명은 폐전이를 보였고 뇌전이가 1명, 복막 암종증이 2명에서 관찰되었다. 또한 3명은 간내동시전이(simultaneous intrahepatic metastasis)가 동반되었다. 간내 또는 간외 전이암의 발생은 부분관해를 보인 8명의 환자중 5명(63%), 치료반응을 보이지 않은 6명의 환자중 3명(50%)에서 관찰되었다.

Fig. 3. Initial CT and angiograms show infiltrative mass in right lobe with portal vein thrombosis in a 45-year-old woman (**A-C**). Follow up CT and angiograms after 6 months show marked shrinkage of tumor mass and decreased tumor staining and degree of enhancement (**D-F**).

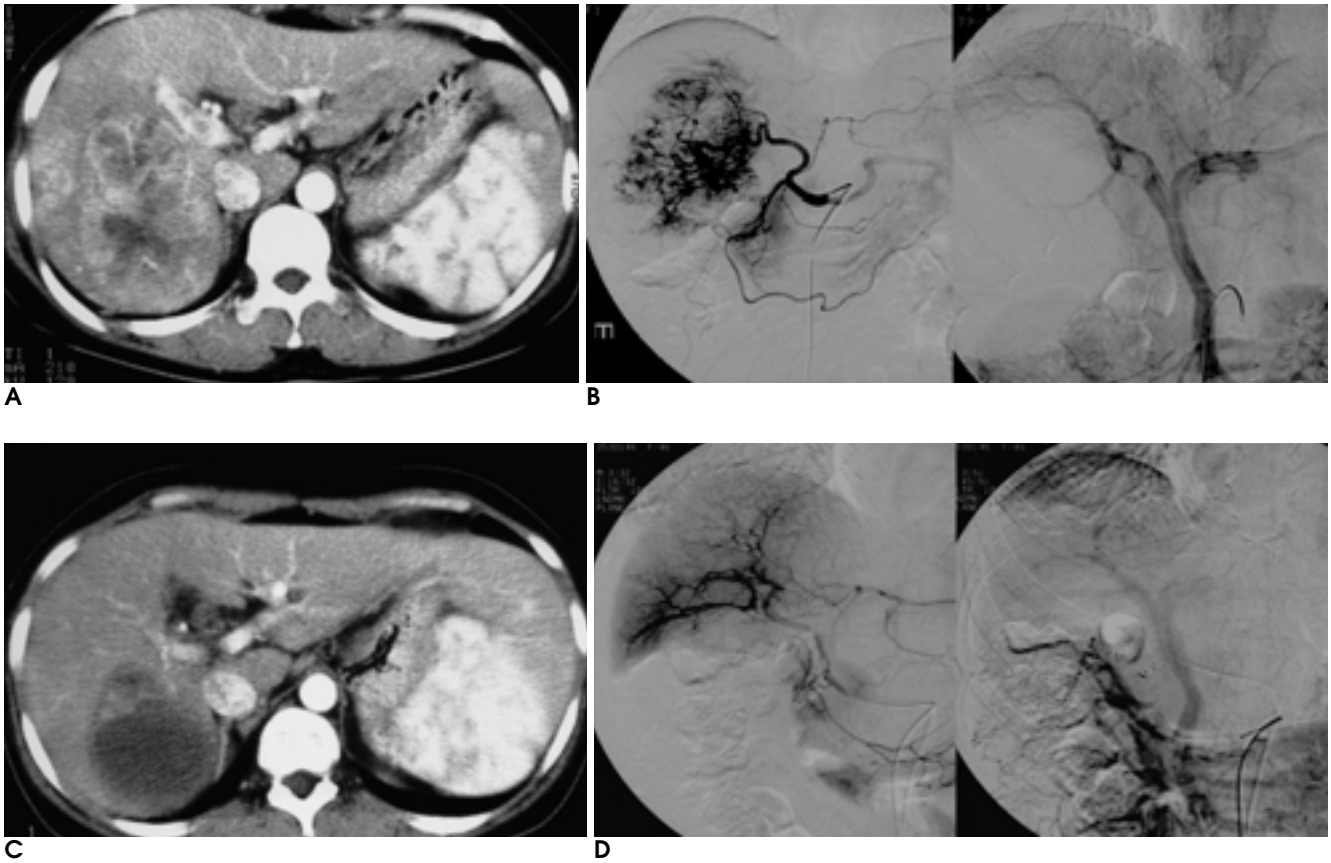


Fig. 4. A 56-year-old man has massive HCC on right lobe with portal vein thromosis and arterio-portal shunt (**A, B**). Follow up CT scan after 10 month shows decreased tumor size with necrosis. Angiography shows disappearance of portal vein thrombosis and arterio-portal shunt (**C, D**).

6, 12, 18개월 생존율은 각 80%, 30%, 10%이며 중앙생존기간은 10.6 개월이었다(Fig. 5). 초기 치료반응을 보인 9명 중 6명은 1년 이상 생존하였으며 그 중 2명의 환자는 간암의 진행으로 사망하였고 4명의 환자는 간부전이나 감염으로 사망하였다.

치료에 따른 독성은 제한적 예에서 보였다. 모든 환자에서 혈청 간 효소 수치의 상승과 미열이 관찰되었으나 보존적 치료로 조절이 가능하였다. 아급성 또는 만성 독성으로 여겨지는 중성구 감소증 및 혈소판 감소증이 7명의(47%) 환자에서 관찰되었고 9명의(60%) 환자에서 위십이지장염이 관찰되었다. 2명의 환자에서 혈담즙증이나 상부위장관 출혈이 관찰되었다. 추적관찰 중 고빌리루빈혈증을 보인 2명의 환자와 alkaline phosphatase의 상승을 보인 1명을 포함한 3명의 환자에서 치료 후 1 - 3개월째 간기능검사상 이상 소견이 관찰되었다. 이러한 결과는 일정 정도의 간실질 손상을 의미한다. 그러나 전형적인 방사선간염의 예는 보이지 않았다.

포트카테터 시스템에 연관된 부작용은 15명의 환자 중 2명에서 관찰되었으며 챔버 이식부의 감염이 1예, 동맥내 거치도관의 폐색이 1예이었다, 폐색된 경우는 간동맥 내에서 카테터 말단이 혈관벽과 닿아 막혀있었으며(wedging) 재관통은 시도할 수 없었다. 대퇴동맥을 통한 접근법에서 뇌경색과 같은 심각한 합병증은 없었다.

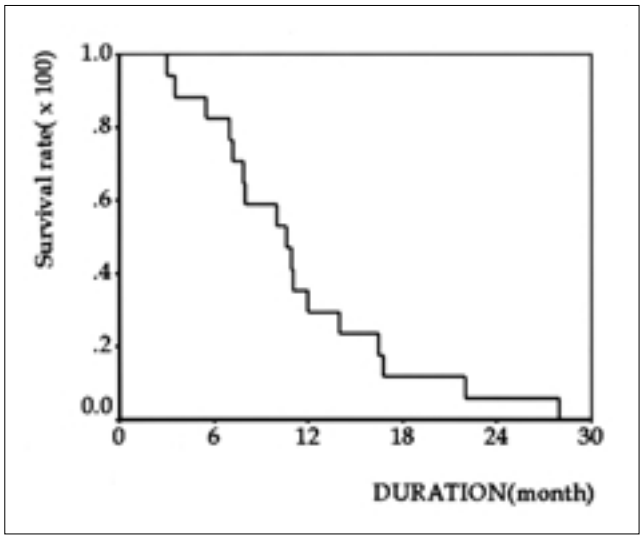


Fig. 5. Graph shows overall survival rate of 15 patients with unresectabe hepatocellular carcinoma who were treated with combined intrahepatic chemotherapy and local radiation therapy.

고 찰

간절제술이나 경동맥화학색전요법의 적응증이 되지 않는 간세포암의 치료에 효과적인 치료법은 아직 확립되어 있지 않다. 절제 불가능한 간세포암 환자의 생존율은 치료방법에 따라 상이하다. 항암화학색전술의 경우 2개의 임의 추출 연구(22, 23)에서 1년 생존율을 각 24% 및 42.2%로 보고한 바 있으며 Venook 등(24)은 7개월의 중앙생존율을 보고하였다. 비록 다양한 항암제를 이용한 치료가 시도되었으나 전신 항암화학요법은 효과적이지 않은 것으로 알려져 있다(7). 항암화학색전술의 적응증이 되지 않는 진행성 간세포암의 경우 최근에는 거치도관 및 저장소(implanted reservoir)를 이용한 투약 방법의 개발로 지속적 또는 반복적 국소동맥 항암화학요법이 치료에 이용될 수 있게 되었다(25). 동주항암화학요법(intraarterial infusion chemotheraphy)은 정주항암화학요법(intravenous infusion chemotheraphy)에 비해 같은 정도의 항암효과를 가지면서 전신적 부작용을 줄일 수 있는 장점이 있는 것으로 알려져 있다(26, 27). 본 연구에서 Chemoport®는 모두 성공적으로 설치되었으며 도관의 개통도 1예를 제외하고는 치료가 종료될 때까지 유지되었다.

문맥혈전을 동반한 진행성 간세포암의 치료를 위해 여러가지 항암제가 사용되고 있는데 최근에는 Cisplatin이 많이 사용되고 있다. 조재용 등(28)은 간동맥내 Cisplatin 주입치료의 반응률은 14%로 보고하였으며 안상훈 등(29)은 stage IVa의 간세포암에 대해 Cisplatin을 이용한 간동맥내 항암화학요법으로 5.7개월의 중앙생존기간 및 7.8% 및 0%의 3, 6개월 치료반응률을 보고하였다.

치료효과를 높이기 위해 다양한 복합항암제제요법이 시도되고 있는데 Cisplatin이 5-FU의 작용에 대한 생화학적 조절자 역할(biochemical modulator)을 하여 증강된 항암작용을 나타내기 때문에 여러 악성질환에서 복합요법으로 사용되고 있으며 중증 진행성 간세포암의 치료에도 두 약제의 병용요법이 시도되고 있다(30-32). Toyoda 등(25)은 14.3%의 치료반응률 및 61.1%의 1년 생존율을 보고하였고 Ando 등(33)의 연구에서는 48%의 치료반응률 및 45%의 1년 생존율을 보여 5-FU와 Cisplatin을 이용한 간동맥내 항암화학요법이 효과적이라고 보고하였다.

간실질의 허용 방사선조사량은 낮기 때문에 간세포암 치료에 있어 치료방사선조사는 종종 간과되어 왔다(11, 12). 간실질의 허용방사선조사량은 35Gy 이하이며 이는 치료조사량에 크게 못 미치는 양이다. 그러나 최근의 삼차원 방사선조사기술의 발달로 종양의 객관적 치료반응을 유발하는데 충분한 48-72.6Gy 의 국소방사선조사가 안전하게 이루어 질 수 있게 되었으며 항암화학요법이 종양세포의 방사선취약성을 증가시키는 점을 이용하여 다양한 항암-방사선 복합요법이 시도되게 되었다(13-16). Seong 등(34)은 경동맥항암화학색전술과 병용한 국소치료방사선조사(44.0+9.3Gy)에 의해 절제 불가능한 간세포암의 63.3%에서 치료효과를 나타낸 것으로 보고하였으며 Takizawa 등(35)은 epirubicin을 이용한 경동맥항암화학요법과 국소방사선치료의 병용으로 47%의 반응률 및 11.6개월의 중앙생존기간을 보고하였다. 비록 연구자에 따라 종양의 반응정도가 상이하게 보고되고 있으나 간실질내 제한된 국소부위에 안전한 고용량 방사선조사가 가능하고 종양의 치료효과를 기대할 수 있음은 확인되었다.

본 연구에서는 2개월 및 6개월후에 각 60% 및 30%의 치료반응률과 30%의 1년 생존율 및 10.6개월의 중앙생존율을 보였는데 이는 stage IVa의 간세포암에 대해 간동맥내 Cisplatin 주입요법을 시행한 안상훈 등(29)의 연구결과와 비교해 볼 때 치료방사선조사와 항암화학요법의 병용요법에 의해 치료반응률 및 생존기간이 증가될 수 있는 가능성을 시사한다.

송희곤 등(36)은 주간문맥내 종양혈전이 동반된 간세포암 환자에서 Cisplatin 과 5-FU를 이용한 복합 간동맥내 항암화학요법이 효과가 없음을 보고하며 기존 연구결과와의 차이가 기저 간질환의 원인에 따른 간세포암의 자연경과 및 항암제 감수성 등의 예후 인자의 비동질성에 기인하는 것으로 설명하였다. 본 연구에서도 비록 높은 치료반응을 보였으나 치료반응이나 생존에 영향을 줄 수 있는 종양의 크기 및 유형, 기저 간기능, 문맥의 침범정도 및 기저 간질환의 원인에 따른 간세포암의 자연경과 및 항암제 감수성 등에 대한 연구를 포함한 각 치료 방법에 따른 대조군 연구가 추가적으로 필요할 것이다.

항암화학요법과 치료방사선조사의 병용요법에 따른 합병증으로 방사선간염 및 간부전, 백혈구 및 혈소판 감소증, 상부위장관의 궤양성 병변 및 거치도관과 관련된 감염 및 폐쇄등이 부작용으로 보고되고 있으나 본 연구에서는 치료와 관련된 사망은 없었으며 방사선 조사에 의한 간손상도 제한적이었다(17). 그러나 높은 원격 전이율은 국소치료의 효용성에 한계점으로 작용하며 새로운 전신항암요법을 필요로 하게 할 수 있다.

결론적으로 국소적 치료방사선조사와 반복적 경동맥항암화학요법의 병용은 문맥혈전을 동반한 절제 불가능한 간세포암 환자의 치료에 유용한 결과를 기대할 수 있으며 새로운 효과적 치료 수단으로서 고려되어야 하나 치료반응이나 생존에 영향을 줄 수 있는 종양의 크기 및 유형, 기저 간기능, 문맥의 침범정도 및 기저 간질환의 원인에 따른 간세포암의 자연경과 및 항암제 감수성 등에 대한 추가적인 연구가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

1. Kim IS, Kim HJ, Oh HC. The cancer registry program in Kanghwa country. The first report. *Korean J Epidermiol* 1984;6:100-105
2. Li FP, Shiang EL. Cancer mortality in China. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:217-221
3. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. *Cancer* 1985;56:918-928
4. Dusheiko GM, Hobbs KE, Dick R, Burroughs AK. Treatment of small hapatocellular carcinoma. *Lancet* 1992;340:285-288
5. Mori W. Cirrhosis and primary cancer of the liver: Comparative

study in Tokyo and Cincinnati. *Cancer* 1967;20:627-631
6. Venook AP. Treatment of hepatocellular carcinoma: Too many options? *J Clin Oncol* 1994;12:1323-1334
7. Johnson PJ. Systemic chemotherapy of liver tumor. Semin. *Surg Oncol* 2000;19;116-124
8. Wellwood JM, Cady B, Oberfield RA. Treatment of primary liver cancer: response to regional chemotherapy. *Clin Oncol* 1979;5:25-31
9. Atiq OT, Kemeny N, Niedzwiecki D, Botet J. Treatment of unresectable primary liver cancer with intrahepatic fluorodeoxyuridine and mitomycin C through an implantable pump. *Cancer* 1992;69:920-924
10. Kaneko S, Urabe T, Kobayashi K. Combination chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma complicated by major portal vein thrombosis. *Oncology* 2002;62(Suppl 1):69-73
11. Ingold JA, Reed GB, Kaplan HS, et al. Radiation hepatitis. *AJR Am J Roentgenol* 1965;93:200-208
12. Wharton JT, Delclos L, Gallager S, Smith JP. Radiation hepatitis induced by abdominal irradiation with the cobalt 60 moving strip technique. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1973;117:73-80
13. Cochrane AM, Murray-Lyon IM, Brinkley DM, Willians R. Quadruple chemotherapy versus radiotherapy in treatment of primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1977; 40: 609-614
14. Dhir V, Swaroop VS, Mohandas KM, et al. Combination chemotherapy and radiation for palliation of hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1992;15:304-307
15. Epstein B, Ettinger D, Leichner PK, Order SE. Multimodality cisplatin treatment in nonresectable alpha-fetoprotein-positive hepatoma. *Cancer* 1991;67:896-900
16. Friedman MA, Volberding PA, Cassidy MJ, et al. Therapy for hepatocellular cancer with intrahepatic arterial adriamycin and 5-fluorouracil combined with whole-liver irradiation: a Northern California Oncology Group Study. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1885-1888
17. Stillwagon GB, Order SE, Guse C, et al. 194 hepatocellular cancers treated by radiation and chemotherapy combinations: toxicity and response: a Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:1223-1229
18. Nagashima T. The study of radiotherapy for HCC. *Acta Radiol Jpn* 1989;49:141-151
19. Tanaka N, Matsuzaki Y, Chuganzi Y, et al. Proton irradiation for hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1992;340:1358
20. Robertson JM, Lawrence TS, Dworzanin LM, et al. Treatment of primary hepatobiliary cancers with conformal radiation therapy and regional chemotherapy. *J Clin Oncol* 1993;11:1286-1293
21. Robertson JM, McGinn CJ, Walker S, et al. A phase I trial of hepatic arterial bromodeoxyuridine and conformal radiation therapy for patients with primary hepatobiliary cancers or colorectal liver metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997;39:1087-1092
22. Lin DY, Liaw YF, Lee TY, Lai CM. Hepatic arterial embolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: A randomized controlled trial. *Gastroenterol* 1988;94:453-456
23. Pelletier G, Roche A, Ink O, et al. A randomized trial of hepatic arterial chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1990;11:181-184
24. Venook AP, Stagg RJ, Lewis BJ et al. Chemoembolization for hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol* 1990;8:1108-1114
25. Toyoda H, Nakano S, Kumada T, et al. The efficacy of continuous local arterial infusion of 5-fluorouracil and cysplatin through an implanted reservoir for severe advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1995;52:295-299
26. Kajanti M, Pyrhonen S, Mantyla M, Rissanen P. Intra-arterial and intravenous use of 4 'epidoxorubicin combined with 5-fluorouracil in primary hepatocellular carcinoma. A randomized comparison. *Am J Clin Oncol* 1992;15:37-40
27. Tzoracoleftherakis EE, Spiliotis JD, Kyriakopoulou T, Kakkos SK. Intra-arterial versus systemic chemotherapy for non-operable hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1122-1125
28. 조재용, 최진혁, 유내춘, 등. 원발성 간암 환자에서 간동맥내 cisplatin 주입요법의 치료 효과. *대한암학회지* 1993;25:865-872
29. 안상훈, 한광협 윤영훈, 등. TNM Stage IVa의 진행성 간암에서 간동맥내 항암제 주입약제에 따른 치료성적과 예후인자. *대한간학회지* 2000;6:456-467
30. Schmoll HJ, Hiddemann W, Rustum Y, Kohne-Wompner CH. The emerging role for biomodulation of antineoplastic agents. *Semin Oncol* 1992;19(suppl 3):1-3
31. Scanlon KJ, Newman EM, Lu Y, et al. Biochemical basis for cisplatin and 5-fluorouracil synergism in human ovarian carcinoma cells. *Proc Natl Acad USA* 1986;83:8923-8925
32. LoRusso P, Pazdur R, Redman BG, et al. Low-dose continuous infusion 5-fluorouracil and cisplatin: Phase II evaluation in advanced colorectal carcinoma. *Am J Clin Oncol* 1989;12:486-490.
33. 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
34. Seong J, Keum KC, Han KH, et al. Combined transcatheter arterial chemoembolization and local radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:393-397
35. Takizawa K, Honda M, Obuchi M, et al. Combined therapy with external beam irradiation and hepatic arterial epirubicin infusion through an implanted port for advanced hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol* 1997;24(Suppl):116-121
36. 송희곤, 이한주, 송병철 등. 진행성 간세포암종에서 percutaneously implantable port system을 통한 간동맥 내 cisplatin과 5- fluorouracil 복합 화학요법의 효과. *대한간학회지* 2001;7:61-67

J Korean Radiol Soc 2002;47:583 - 590

Combined Therapy involving Hepatic Arterial Chemoinfusion through a Percutaneously Implanted Port, and External Irradiation for Advanced Hepatocellular Carcinoma[1]

Jong Won Kim, M.D., Sang Hyun Suh, M.D., Jong Yun Won, M.D., Do Yun Lee, M.D., Sung Il Park, M.D., Jong Tae Lee, M.D., Young Myoung Moon, M.D.[2], Chae Yoon Chon, M.D.[2], Kwang Hyup Han, M.D.[2], Jin Sil Seoung, M.D.[3]

[1]*Department of Diagnostic Radiology, Research Institute of Radiological Science, College of Medicine, Yonsei University*
[2]*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yonsei University*
[3]*Department of Radiation Oncology, College of Medicine, Yonsei University*

Purpose: To evaluate the efficacy of combined therapy involving intra-arterial hepatic chemoinfusion through a percutaneously implanted port and external irradiation for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma.
Materials and Methods: Fifteen patients (12 males and 3 females; mean age = 47.5 years) with advanced hepatocellular carcinoma localized in one lobe and with portal vein thrombosis (stage IVa) were included in this study. To permit chemoinfusion through the hepatic artery, a Chemoport® was implanted percutaneously in the right inguinal area via the femoral artery. Initial external radiation therapy lasted five weeks (44 Gy in a daily fraction of 1.8 Gy), with concurrent intra-arterial hepatic infusion of 5-fluorouracil. This initial treatment was followed by five cycles of intra-arterial hepatic infusion of cisplatin and 5-fluorouracil for three consecutive days every month. Two and six months after treatment was begun, the patients underwent CT scanning and angiography, and their response was assessed in terms of change in tumor size and vascularity, the degree of portal vein thrombosis and arterio-portal shunt, and alpha-fetoprotein levels. Any complications arising from this combined therapy and the clinical status of each patient were also followed up during the treatment period.
Results: The response rates at months 2 and 6 were 60% and 33.3%, respectively. One patient (6.7%) showed complete remission, and serum alpha-fetoprotein levels decreased significantly in all patients who responded. In five of the twelve patients, the thrombi in the main portal vein showed marked regression. The one-year survival rate was 30% and the median survival period was 10.6 (range, 3.7 to 28) months. The complications arising after treatment involved the catheter-port system (n = 2) or were due to gastroduodenitis (n = 9).
Conclusion: In these patients with advanced hepatocellular carcinoma and portal vein thronbosis, combined therapy involving hepatic arterial chemoinfusion through a Chemoport® and external irradiation achieved favorable results. Further controlled studies aimed at evaluating the prognostic factors involved are, however, required.

Index words : Liver neoplasms, therapy
Catheters and catheterization
Chemotherapy, regional
Liver, effects of irradiation on

Address reprint requests to : Do Yun Lee, M.D., Department of Diagnostic Radiology, Research Institute of Radiological Science, Yonsei University College of Medicine, 134 Shinchon-dong, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea.
Tel. 82-2-361-5837 Fax. 82-2-393-3035 E-mail: dyl@yumc.yonsei.ac.kr