

## 진행된 원발성 간세포암종에서 5-fluorouracil, cisplatin을 이용한 국소적 간동맥항암제주입요법의 효과

계명대학교 의과대학 동산의료원 내과, 진단방사선과\*

장병국 · 권기민 · 정우진 · 박경식 · 조광범 · 황재석 · 안성훈 · 김갑철\*  
김영환\* · 최진수\* · 권중혁\*

### Abstract

### Efficacy of Hepatic Arterial Infusion Therapy for Advanced Hepatocellular Carcinoma Using 5-fluorouracil and Cisplatin

Byoung Kuk Jang, M.D., Ki Min Kwon, M.D., Woo Jin Chung, M.D., Kyung Sik Park, M.D.,  
Kwang Bum Cho, M.D., Jae Seok Hwang, M.D., Sung Hoon Ahn, M.D., Gab Chul Kim, M.D.\*,  
Young Hwan Kim, M.D.\* , Jin Soo Choi M.D.\* and Jung Hyeok Kwon, M.D.\*

Department of Internal Medicine and Diagnostic Radiology, University of Keimyung College of Medicine,  
Dongsan Medical Center, Daegu, Korea

**Background/Aims:** There has been no standard treatment for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) until now. The aim of this study was to evaluate the efficacy of hepatic arterial infusion therapy (HAIT) using 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin (CDDP) for advanced HCC. **Methods:** Twenty patients received repeated HAIT using an implanted drug delivery system. Of the 20 patients, eight patients had HCC with portal vein tumor thrombosis (PVTT), eleven patients had residual tumor despite transcatheter arterial chemoembolization (TACE) or percutaneous ethanol injection therapy (PEIT), and one patient had multiple recurrent HCC nodules after surgical resection. The patients were repeatedly treated with an arterial infusion of 5-FU (250 mg/5 hours on day 1-5) and CDDP (10 mg/1 hour on day 1-5) via the drug delivery system at three weekly intervals. **Results:** Of the 20 patients, three patients were excluded from the study due to death within the first 1 week of treatment or during follow-up before evaluation. The response rate according to tumor size on abdominal CT was 29.4% (5 patients). One of the five patients showed a complete response (CR, 5.9%), three patients showed partial responses (PR, 17.6%), and one patient showed a minor response (MR, 5.9%). Chemotherapy-related side effect, such as grade I-II nausea (n=2), grade II vomiting (n=1), fever (n=1), drug eruption (n=1) and catheter-related complication such as dislodgement of the catheter (n=2), occurred in six patients. **Conclusions:** HAIT using the FP regimen is another option for patients having advanced HCC with PVTT or for patients showing an ineffective response to other therapies. (*Korean J Hepatol* 2004;10:271-278)

**Key Words:** Hepatocellular carcinoma, Hepatic arterial infusion therapy, 5-FU, Cisplatin

- ◇ 접수 2004년 7월 14일; 수정본 접수 2004년 9월 2일; 승인 2004년 10월 4일
- ◇ Abbreviations: AFP, alpha-fetoprotein; CDDP, cisplatin; CHB, chronic hepatitis B; CHC, chronic hepatitis C; CR, complete response; 5-FU, 5-fluorouracil; HAIT, hepatic arterial infusion therapy; HCC, hepatocellular carcinoma; MR, minor response; NC, no change; PD, progressive disease; PEIT, percutaneous ethanol injection therapy; PR, partial response; PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II; TACE, transcatheter arterial chemoembolization
- ◇ 책임저자 : 황재석, 대구광역시 중구 동산동 194번지 계명대학교 동산의료원 소화기내과 (우) 700-712  
Phone: 053) 250-7734; Fax: 053) 250-7088; E-mail: gastro@dsmc.or.kr

\* 이 논문의 요지는 2004년 대한간학회 춘계학술대회에서 구연 발표되었음.

## 서 론

현재 간세포암종의 치료에는 수술적 치료와 비수술적 치료인 간동맥화학색전술, 경피적 에탄올 주입술, 고주파열치료술 등이 사용되고 있으나, 간문맥 종양 혈전이 심하거나 종양이 너무 클 경우에는 효과적인 치료 방법이 없는 실정이다. 지금까지 여러가지 항암제를 이용한 전신적 항암요법은 부작용이 심하고 반응률도 낮아 간암에 대한 일차치료로 흔히 사용되지 못하였으나, 많이 이용되지 않았으나,<sup>1</sup> 간동맥으로 직접 항암제를 반복적으로 주입할 수 있는 이식형 약물전달장치가 개발되어 부작용이 적은 치료로 국소적 항암요법이 시도되었다.<sup>2,3</sup> 국소적 간동맥항암제주입요법은 간세포암종이 주로 간동맥에서 혈액을 공급받으므로 간동맥에 선택적으로 항암제를 주입시 전신적인 부작용을 줄이고 효과를 증대시킬 수 있다는 배경하에 시도되고 있다. 현재까지 다양한 종류의 항암제의 조합이 시도되었으며,<sup>4,5</sup> 특히 5-FU와 함께 cisplatin을 사용할 때 상승적 효과를 보인다고 알려져 있다.<sup>6,7</sup> 이에 본 연구에서는 더 이상 선택할 치료 방법이 없는 진행된 간세포암종 환자에게 FP regimen을 이용하여 국소적 간동맥항암요법을 시행하였고 그 효과를 알아보고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

2003년 9월부터 2004년 2월까지 본원 소화기내과를 방문하여 진행된 원발성 간세포암종으로 진단받은 환자 중 종양이 크고 간문맥이나 하대정맥에 종양 혈전이 있어 다른 치료를 고려하기 힘든 경우, 간동맥화학색전술(TACE)이나 기타 다른 치료에 반응이 없으며 잔류 종양이 남아 있으나 다른 치료를 시행할 수 없는 경우, 수술로 절제한 후 다발성 간내종양으로 재발한 경우를 대상으로 하였다. 총 20명의 진행된 원발성 간세포암종 환자에서 치료를 시작하였으나 그 중 1명은 치료 시작 1주 이내 식도정맥류 출혈로 인한 간기능 부전으로 사

망하였고, 다른 2명은 치료 반응 평가를 위한 추적 검사가 되지 않아 본 연구에서 제외하고 17명의 환자를 대상으로 치료 효과를 평가하였다.

### 2. 방법

약물 주입을 위한 도관은 우측 대퇴동맥을 통해 간동맥 내에 위치하도록 하였고 우측 서혜부의 피하에 약물 주입구 부분을 심은 뒤 봉합하였다. 항암제는 5-FU (250 mg/5 hours)와 저용량의 CDDP (10 mg/1 hour)를 5일 간 투여하였고,<sup>14-17</sup> 3주 간격으로 반복하여 치료하였다. 추적 검사는 기본적으로 2주마다  $\alpha$ -FP (RIAKEY<sup>®</sup> One Step AFP IRMA Tube, ShinJin Medics, South Korea. 정상범위: <15 ng/mL), PIVKA-II (Haicatch<sup>®</sup> PIVKA-II Micro Cup-type Enzyme Immunoassay Test Kit, Sanko Junyaku Co., Ltd, Japan. 정상범위: <40 mAU/mL), 복부컴퓨터단층촬영을 시행하였고, 환자 상태의 변화가 있는 경우 필요에 따라 시행하였다. 치료 반응은 복부컴퓨터단층촬영상의 종양 크기로 평가하였다. 종양에 대한 영양 혈관의 존재 여부는 혈관조영술이나 복부컴퓨터단층촬영상에 측부 영양 혈관이 존재하거나, 혈관조영술에 명백하게 존재하지는 않지만 복부컴퓨터단층촬영과 혈관조영술상 종양의 불일치가 심하여 측부 영양 혈관의 존재가 강력히 의심될 때로 판정하였으며, 해부학적 변이가 있어 약물 주입을 위한 도관이 총 간동맥에 위치하지 못하고 좌측 혹은 우측에만 위치한 경우는 정상 변이로 구분하였다. 치료에 대한 반응은 종양이 완전히 없어진 경우를 완전판해, 종양의 크기가 50% 이상 감소한 경우를 부분판해, 25% 이상 50% 미만의 감소를 보인 경우에 소판해로 구분하였다. 치료 대상으로 선정되었으나 질병의 진행이나 기타 다른 문제로 인해 2주기의 복합화학요법을 시행하지 못한 경우는 치료 실패로 정의하였다. 치료의 부작용은 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)의 기준을 따라 평가하였다. 통계 분석은 SPSS version 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, U.S.A.) 프로그램을 이용하였으며 연속변수의 비교에는

Mann-Whitney U 검정을, 빈도변수의 비교에는 Fisher's exact 검정을 시행하였으며  $P$ 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판정하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자의 특징

환자의 성별은 17명 모두 남자였으며 평균 나이는 57.4세(42~79세)였다. 종양이 크고 간문맥이나 하대정맥에 종양 혈전이 있어 다른 치료가 불가능 했던 경우가 6명, 다른 치료에 반응이 없던 경우가 10명, 수술 후 다발성으로 재발한 경우가 1명이었다. 원인 간질환은 만성 B형간염이 13명(76.5%),

만성 C형간염이 2명(11.8%), 알코올성 간염이 2명(11.8%)이었다. Child-Pugh 분류로 나누어 보면 등급 A가 10명(58.8%), 등급 B가 7명(41.2%)이었으며 등급 C는 없었다. 종양이 양엽 모두에 발생한 경우가 12명(70.6%), 한쪽 엽에 국한된 경우가 5명(29.4%)이었고, 종양의 형태는 결절형이 5명(29.4%), 괴상형이 10명(58.8%), 미만형이 2명(11.8%)이었다. 간문맥에 종양 혈전이 있는 경우는 15명(88.2%)이었고, 원위부 전이가 있는 경우는 1명으로 폐에 전이가 있었다. TNM 병기에 따른 분류는 III 병기가 4명(23.5%), IV-A가 12명(70.6%), IV-B가 1명(5.9%)이었다(표 1, 2).

**Table 1.** Characteristics of the Patients

Case No.	Sex/Age	Underlying Disease	Child-Pugh class	Previous Tx.
1	M/65	Alcoholic	A	TACE
2	M/55	CH-B	A	TACE*
3	M/58	CH-B	B	TACE
4	M/42	CH-B	A	-
5	M/66	Alcoholic	A	-
6	M/60	CH-B	B	TACE
7	M/79	CH-C	B	TACE, PEIT
8	M/43	CH-B	A	-
9	M/58	CH-B	B	TACE
10	M/47	CH-B	A	OP, TACE
11	M/49	CH-B	B	TACE
12	M/60	CH-B	A	TACE
13	M/58	CH-B	A	-
14	M/57	CH-B	A	TACE, PEIT
15	M/76	CH-C	B	-
16	M/43	CH-B	A	-
17	M/60	CH-B	B	TACE

CHB, chronic hepatitis B; CHC, chronic hepatitis C; TACE, transcatheter arterial chemoembolization; PEIT, percutaneous ethanol injection therapy

\* TACE was failed

**Table 2.** Characteristics of the Tumor Patterns

Case No.	Gross feature	Location	PVTT	TNM stage	Collateral feeding vessel
1	Massive	Bilateral	+	IV-A	-
2	Massive	Unilateral	+	III	-
3	Nodular	Bilateral	+	IV-A	+
4	Massive	Bilateral	+	IV-A	AV
5	Massive	Bilateral	-	III	+
6	Massive	Unilateral	+	IV-A	+
7	Nodular	Bilateral	+	IV-A	-
8	Diffuse	Unilateral	+	IV-A	-
9	Nodular	Bilateral	-	III	-
10	Massive*	Unilateral	+	IV-A	+
11	Diffuse	Bilateral	+	IV-A	-
12	Nodular	Bilateral	+	IV-A	-
13	Massive	Bilateral	+	IV-B	AV
14	Nodular	Unilateral	+	III	+
15	Massive	Bilateral	+	IV-A	AV
16	Massive	Bilateral	+	IV-A	-
17	Massive	Bilateral	+	IV-A	+

PVTT, portal vein tumor thrombosis; AV, anatomic variation

\* recurrence after operation

## 2. 치료 효과

대상 환자 17예 중 치료에 반응을 보인 환자는 완전관해가 1명(5.9%), 부분관해가 3명(17.6%), 소관해가 1명(5.9%)으로 총 5명(29.4%)에서 반응을 보였으며, 변화가 없는 경우는 5명(29.4%), 진행한 경우는 7명(41.2%)이었다(표 3, 그림 1). 치료는 반응을 보인 환자군에서 평균 3.2회, 반응이 없는 환자군에서 평균 2.1회를 시행하였다. 치료 반응을 보인 환자는 Child-Pugh 등급 A군 환자 10명 중 4명(40.0%), B군 환자 7명 중 1명(14.3%)으로 A군 환자에서 반응률이 높은 경향을 보였으나 통계학적 의미는 없었다( $P=0.338$ ). 그리고 측부 영양 혈관과 혈관의 해부학적 변이에 따른 반응률은 측부 영양 혈관이 없는 경우 50.0%(8명 중 4명), 측부 영양혈관이 있는 경우는 16.7%(6명 중 1명)이었고, 해부

학적 변이가 있는 경우는 3명 모두에서 반응이 없어 측부 영양 혈관과 해부학적 변이가 있는 경우 반응률이 낮은 경향을 보였으나 통계학적 의의는 없었다( $P=0.131$ )(표 3). 그 외 종양의 형태나 화학요법 전에 다른 치료 시행 유무는 반응률에 특별한 차이는 없었다.

## 3. 치료 부작용

부작용으로 1도의 오심과 2도의 오심 및 구토가 각각 1예에서 발생하여 항구토제로 세로토닌 길항제를 투여하였다. 발열과 피부 발진이 각 1예에서 발생하였고, 2예에서 삽입된 약물 주입구의 위치가 옮겨짐으로 인해 약물이 주입되지 않아 재교정을 시행하였다.

## 고 찰

Cisplatin은 디옥시리보핵산(DNA)의 두 쌍의 구아닌 염기에 작용하여 항암작용을 나타내며, 5-FU와 함께 사용하면 5-fluoro-2'-deoxyuridine 5'-monophosphate (FdUMP) 복합체의 생성을 증가시키고, thymidine synthase (TS)를 증가시키므로 종양 세포 내로 메치오닌과 같은 중성 아미노산의 이동을 억제하여 세포 내 methylenetetrahydrofolate (CH<sub>2</sub>FH<sub>4</sub>)와 tetrahydrofolate를 증가시키므로 5-FU의 작용을 증폭시킨다고 보고되었다.<sup>7,8</sup> 따라서 5-FU와 CDDP의 복합요법은 지금까

지 여러 종양에 대하여 함께 사용되어 왔으며,<sup>9,10</sup> 간세포암종에 대하여서도 많은 시도가 되있었다. 진행된 간세포암종 환자에서 5-FU와 cisplatin을 이용한 국소적 간동맥항암제주입요법의 반응률은 Toyoda 등<sup>11</sup>이 14.3%, Ando 등<sup>12,13</sup>이 44.4%, 48%, Itamoto 등<sup>14</sup>이 33%로 보고하고 있으며, 국내에서도 이 등<sup>15</sup>은 32%로 고무적인 보고를 한 바 있다. 본 연구에서도 반응률은 29.4%로 비교적 양호한 결과를 나타내었다. 그러나 송 등<sup>16</sup>은 10예를 대상으로 하여 시행하였으나 반응을 보이지 않았다고 보고하였다. 이런 차이는 여러 이유가 있겠으나 무엇보다도 현재까지의 연구가 10-20예 정도의 환자

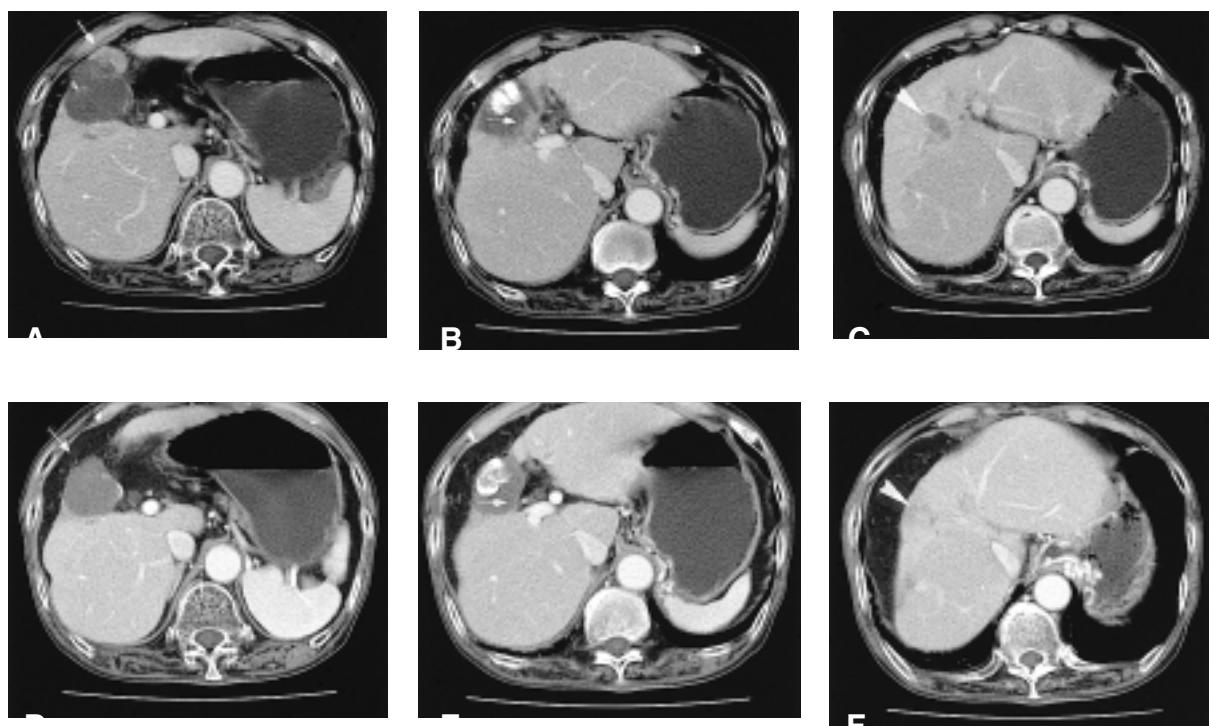
**Table 3.** Change of the  $\alpha$ -FP, PIVKA-II and Treatment Response

Case No.	HAIT Cycle	Baseline		Post-treatment		Response
		$\alpha$ -FP	PIVKA-II	$\alpha$ -FP	PIVKA-II	
1	3	152	2,092	31	528	PR
2	4	1,686	nt	163	1,400	PR
3	4	2,924	2	3,579	12	NC
4	2	60,500	78	5,506	2,642	PD
5	3	3,079	4,577	224,118	2,656	PD
6	1	2,057	7	2,679	8	PD
7	2	3	26	5	6	CR
8	2	19,823	997	4,243	14	NC
9	2	2,117	113,110	1,508	nt	PD
10	2	287	20,820	545	222,060	PD
11	2	3	27	2	30	NC
12	2	37	479	33	634	PD
13	2	3	5,606	3	239	PD
14	4	252	3,997	252	4	PR
15	1	38	114,150	38	nt	NC
16	3	308	11,280	308	7,913	MR
17	2	24	18,066	24	52,860	PD

HAIT, hepatic artery infusion therapy; CR, complete response; PR, partial response; MR, minor response; NC, no change; PD, progressive disease; nt, not tested

$\alpha$ -FP, alpha-fetoprotein (ng/mL)

PIVKA-II, protein induced by vitamin K absence or antagonist-II (mAU/mL)



**Figure 1.** Case of complete response. **A, B, C:** Portal phase of dynamic CT scans showed residual viable tumor (arrow) at previous TACE and PEIT site and right portal vein (anterior segmental branch) tumor thrombosis (arrow head). **D, E, F:** After 2 cycle of hepatic arterial infusion therapy, residual viable tumor (arrow) and tumor thrombosis (arrow head) disappeared.

를 대상으로 한 연구로 그 대상 수가 너무 적어 이런 상반된 결과가 발생할 수 있겠으며, 이 등<sup>15</sup>이나 본 연구에서는 먼저 간동맥화학색전술 등의 다른 치료를 시행하였는데 반응이 없거나, 치료 후 잔류 종양이 남았으나 다른 치료가 불가능한 경우도 포함되었으므로 상대적으로 종양의 크기가 작은 경우가 많이 포함되었으리라 생각된다. 그 외에 기저 간기능 정도나 원인이 되는 질환과 같은 대상 환자의 특징은 본 연구와 송 등<sup>16</sup>의 연구와 큰 차이가 없었고, 본 연구에서도 반응률과 통계학적 의의도 보이지 않아, 이와 같은 요소들이 송 등<sup>16</sup>의 연구 결과와 같은 차이를 가져 왔다고 생각하기는 어렵다. 하지만 본 연구를 포함한 국내의 연구<sup>15,16</sup>에서는 기저 간질환의 원인으로 만성 B형간염이 만성 C형간염보다 절대적으로 많은 수를 차지하고 있으나, 30~40%의 상당히 높은 반응률을 보고한 국외의 몇몇의 연구 결과에는<sup>12~14,18</sup> 만성 C형간염이

더 많은 빈도를 보이고 있어 기저 질환에 따른 반응률의 차이에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

최근 Ando 등<sup>17</sup>이 160예의 비교적 많은 환자를 대상으로 하여 시행한 연구에서도 반응률이 44%이고, 1년, 2년, 3년, 5년 생존율이 64%, 37%, 25%, 12%로 매우 높게 보고하였다. 그리고 치료 전 간기능과 종양의 크기가 예후에 영향을 주는 인자이며 종양의 육안적 형태나 문맥의 종양 혈전의 유무는 예후에 큰 영향을 주지 않는다고 보고하였다. 이는 현재 시행되고 있는 여러 가지 치료의 방법으로는 치료가 어려운 괴상형 종양이나 문맥 종양 혈전이 있는 경우에도 효과적으로 시행할 수 있는 치료라는 점에서 고무적이다. 본 연구에서도 치료 전 간기능이 좋을수록 반응률이 높은 경향을 보였는데 Child-Pugh 등급 A군에서 40.0%, B군에서는 14.3%였으나 통계학적 의의는 없었다. 또한 통계학

적 의의는 없었으나 측부 영양 혈관이나 해부학적 변이가 없는 경우에 반응률이 50.0%로 높은 경향을 보였다. 이는 대상 환자의 수가 너무 적어 통계학적인 의의는 보이지 않았지만 향후 치료의 반응을 예측하여 치료의 대상이 되는 환자를 적절히 선정할 수 있는 가능성을 제시할 수 있다고 생각된다. 따라서 반응률이 낮을 가능성이 있는 환자에게 필요 없는 치료를 시행하지 않게 하는 적응증을 만드는데 있어 유용하리라 생각되므로 좀더 많은 환자를 대상으로 한 연구가 필요하리라 생각된다.

본 연구에서 치료의 부작용은 주로 오심과 구토였으며 대증 치료와 약물 치료로 회복되었다. 골수 억제 부작용은 우려와는 달리 나타나지 않았는데 그 이유는 국소적 주입요법의 장점 뿐 아니라, 전신적 항암치료에 일반적으로 사용하는 용량보다 매우 적은 용량을 사용한 결과로 생각된다. 그 외 피부 발적과 발열이 각 1예씩 있었으나 대증 치료로 호전되었다. 도관과 연관된 부작용도 다시 교정술을 시행함으로써 특별한 문제 없이 해결되었다.

결론적으로 국소적 간동맥항암제주입요법은 다른 치료에 반응이 없거나 다른 치료를 고려하기 어려운 진행된 간세포암종 환자에 있어서 시도해 볼 수 있는 방법으로 생각되며, 특히 반응률이 높을 것을 기대할 수 있는 지표가 제시된다면 적극적으로 시도할 수 있는 치료 방법이 되리라 생각하나 향후 전향적 무작위 대조 연구가 필요하리라 생각한다.

## 요 약

**목적:** 현재까지 진행된 간세포암종과 기존 치료에 반응을 보이지 않는 간세포암종에 대하여 효과적인 표준치료가 없는 실정이다. 이 연구는 진행된 간세포암종 환자에 대하여 5-FU와 CDDP를 이용한 국소적 간동맥항암제주입요법의 효과를 평가하고자 시행하였다. **대상과 방법:** 2003년 9월부터 2004년 2월까지 본원 소화기내과에서 진행된 간세포암종으로 진단받은 20명의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자는 종양이 크고 간문맥에 종양 혈

전이 있어 다른 치료가 어려운 경우가 8명, 간동맥화학색전술(TACE)이나 경피적 에탄올주입요법 등의 치료에 반응이 없는 경우가 11명, 수술로 절제한 후 다발성 간내종양으로 재발한 경우가 1명이었다. 항암제는 5-FU (250 mg/5 hours on day 1-5)와 CDDP (10 mg/1 hour on day 1-5)를 피하의 약물 주입구를 통하여 간동맥으로 3주 간격으로 반복하여 주입하였다. 추적 검사는 두 주마다  $\alpha$ -FP, PIVKA-II, 복부컴퓨터단층촬영을 시행하였고, 복부컴퓨터단층촬영상의 종양크기로 치료반응을 평가하였다. **결과:** 20명의 환자 중 3명은 치료 시작 1주 이내 사망하거나 추적 검사가 되지 않아 17명의 환자에서 치료 반응을 평가하였다. 17명의 환자 중 1명(5.9%)에서는 완전관해(CR)를 보였고, 3명(17.9%)에서는 부분관해(PR)를 보였으며, 1명(5.9%)에서는 소관해(MR)를 보여, 치료의 총 반응률은 29.4%였다. 합병증으로는 1-2도의 오심(2예)과 2도의 구토(1예), 발열(1예), 피부 발진(1예), 약물 주입구 문제(2예)가 있었으나 치료를 시행치 못할 정도의 심각한 문제는 없었다. **결론:** 5-FU, CDDP를 이용한 국소적 간동맥항암제주입요법은 다른 기존의 효과적 치료가 어렵거나 반응이 없던 진행된 간세포암종 환자에서 시도해 볼 수 있는 치료 방법의 하나로 생각된다.

**색인단어:** 간세포암종, 국소적 간동맥항암제주입요법, 5-FU, Cisplatin

## 참 고 문 헌

- Nowak AK, Chow PK, Findlay M. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a review. Eur J Cancer 2004;40:1474-1484.
- Cho KJ, Andrew JC, Williams DM, Doenz F, Guy GE. Hepatic arterial chemotherapy: role of angiography. Radiology 1989;173:783-791.
- 윤상진, 심형진, 정현영 등. 동주화학요법을 위한 포트 설치술: PIPS(Percutaneously Implantable port system)와 포트 시스템 간의 비교. 대한방사선의학회지 1999;40:857-863.
- Kajanti M, Pyronen S, Mantyla M, Rissanen P. Intraarterial 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.

5. Chung YH, Song H, 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.
6. 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.
7. Shirasaka T, Shimamoto Y, Ohshima H, Saito H, Fukushima M. Metabolic basis of the synergistic antitumor activities of 5-fluorouracil and cisplatin in rodent tumor models *in vivo*. *Cancer Chemother Pharmacol* 1993;32:167-172.
8. LoRusso P, Pazdur R, Redman BG, Kinzie J, Vaitkevicius V. Low-dose continuous infusion 5-fluorouracil and cisplatin: phase II evaluation in advanced colorectal carcinoma. *AM J Clin Oncol* 1989;12:486-490.
9. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 1989;7:1407-1418.
10. Hidalgo OF, Gonzalez F, Gil A, Cambell W, Barralon E, Lacave AJ. 120 hours simultaneous infusion of cisplatin and fluorouracil in metastatic breast cancer. *AM J Clin Oncol* 1989;12:397-401.
11. Toyoda H, Nakano S, Kumada T, et al. The efficacy of continuous local arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin through an implanted reservoir for severe advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 1995;52:295-299.
12. 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.
13. 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.
14. Itamoto T, Nakahara H, Tashiro H, et al. Hepatic arterial infusion of 5-fluorouracil and cisplatin for unresectable or recurrent hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the portal vein. *J Surg Oncol* 2002;80:143-148.
15. 이현석, 원재환, 유병무, 김영수, 조성원, 박동원. 진행된 간암 환자에서 동맥내 포트시스템을 통한 저용량 화학요법의 효과. *대한방사선의학회지* 2001;45:13-19.
16. 송희곤, 이한주, 송병철 등. 진행성 간세포암종에서 percutaneously implantable port system을 통한 간동맥 내 cisplatin과 5-fluorouracil 복합 화학요법의 효과. *대한간학회지* 2001; 7:61-67.
17. Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: analysis of 160 patients. [Abstract]. *J hepatol* 2003;38(Suppl 2):88-89.