

高度門脈侵襲肝癌に対する治療

調, 憲

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学(第二外科)

島田, 光生

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学(第二外科)

田中, 真二

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学(第二外科)

前田, 貴司

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学(第二外科)

他

<https://doi.org/10.15017/7218239>

出版情報：福岡醫學雑誌. 93 (10), pp.197-203, 2002-10-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



総 説

高度門脈侵襲肝癌に対する治療

九州大学大学院医学研究院消化器・総合外科学 (第二外科)

調 査 者 憲, 島 田 光 生, 田 中 真 二

前 田 貴 司, 前 原 喜 彦

Current Therapeutic Strategy of Hepatocellular Carcinoma with Extensive Portal Thrombus

Ken SHIRABE, Mitsuo SHIMADA, Shinji TANAKA,
Takashi MAEDA and Yoshihiko MAEHARA

*Department of Surgery and Science, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University, Fukuoka, 812-8582, Japan.*

Abstract Prognosis of the patients with hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the portal vein is known to be extremely poor. The current results of various therapies, such as surgery, chemotherapy, immuno-therapy, radiation and combination therapy were reviewed, herein. Our recent therapeutic strategy for hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in portal vein is also shown.

はじめに

肝細胞癌に対する局所療法は、マイクロ波焼却療法、ラジオ波焼却療法をはじめ様々な発展を見せている。しかしながら、高度門脈侵襲をともなう肝細胞癌の治療成績はいまだ不良である。本論文ではとくに頻度の高い門脈一次分枝 (vp3)、門脈本幹への腫瘍栓を形成する (vp4) 肝細胞癌に絞って詳述したい。門脈本幹への侵襲は、門脈閉塞による肝不全、胃・食道静脈瘤の形成、破裂、腹水貯留など癌以外の症状を惹起する特殊な病態であることは古くから知られている。さらには、臨床画像上とらえることのできない潜在性の肝内微小転移の存在はその治療成績を極めて不良なものとしている。したがって、その治療は極めて困難であり、決定的な治療を見出せていないのが現状である。そこで本論文の目的は高度脈管侵襲-門脈腫瘍栓をともなう肝細胞癌の治療の現況を明らかにし、われわれの最近の治療戦略とともに今後の展望を示すことである。

門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌の病態と臨床的意味

肝細胞癌は径門脈的に浸潤転移するとされている。肝臓には肝静脈と門脈の2つの静脈系の脈管が存在するのになぜ肝癌細胞が径門脈的な浸潤を高頻度におこしてくるのかはいまだ不明である。Mitsunobuら¹⁴⁾は切除標本の腫瘍に造影剤を直接打ち込み、その74%の腫瘍でドレナージが門脈のみであったと報告した。残りの26%も門脈と肝静脈の両方であり、肝癌のドレナージとして門脈が重要であることを示した。また、Tanakaら²²⁾は腫瘍の内圧に着目し、腫瘍内圧と門脈圧の差が浸潤に関連していると報告した。Adachiら¹⁾は肝細胞癌の切除標本を病理学的に解析し、腫瘍径 (3 cm 以上)、分化度 (低分化型)、被膜形成 (被膜形成あり) が重要な門脈侵襲を規定する因子として報告した。

このように門脈は肝細胞癌のドレナージとして極めて重要であり、門脈侵襲はその生物学的悪性度を反映しているものと考えられる。臨床的には、病期分類としてAJCCのTNM分類、CLIP (the cancer of the liver Italian program) score などにおいても門脈侵襲は重要な予後不良因子とみなされている⁶⁾。

一方、門脈侵襲陽性肝細胞癌の自然予後に関しては報告があまりない。1983年のCady⁴⁾による総説によ

れば、無治療の門脈腫瘍栓をとまなう肝細胞癌の自然予後は1-2ヶ月とされている。タイの Pawarode ら¹⁸⁾ は TNM 分類による stage IVA の無治療例の平均生存期間は 9.7 週であったと報告している。TNM 分類の IVA は門脈侵襲なしの両葉多発ものも含まれているため、必ずしもこれが門脈侵襲例の自然予後を反映するものではない。また、京都大学の Tanaka ら²¹⁾ によれば肝機能不良か肝癌進行による切除不能 Vp3, Vp4 症例の平均生存日数は 199.5 日、生存日数の中央値は 90 日であった。これらの症例が肝機能不良例や高度進展例を含んでいることを考えれば治療成績を論じるうえで必ずしも対照群とはなりうるものではないが、ひとつの目安になるものと考えられる。

門脈腫瘍栓を伴う肝細胞癌に対する治療成績

各治療の治療成績の比較を表 1 に示した。手術療法、化学療法、免疫療法、放射線療法、集学的治療など様々な治療がなされている。

1. 肝切除

Ikai ら⁸⁾ は 150 例の stage IVA 切除例の成績を報告している。そのなかで、門脈一次分枝の腫瘍栓を形

表 1 各治療成績の比較を示す

治療法	報告者 (年)	regimen	成績		
			奏効率 (%)	生存率 (%)	平均生存期間 (ヶ月)
肝切除	Tanaka A ら (1996)			1 年 48%, 2 年 34%	6.7
	Ikai I ら (1998)			5 年 Vp3 : 11%, Vp4 : 4 %	
	Ohkubo ら (2000)			1 年 54%, 3 年 32%, 5 年 24%	14.0
	Vp2 を含む Konishi ら (2000)			1 年 48%, 2 年 34%	8.7
化学療法	Ando E ら (1996)	CDDP 10mg/dayx1-5day 5-FU 250mg/dayx1-5day	44.4%	3 年 40%	14.9
免疫療法	Urabe T ら (1998)	MTX30mg/m ² , CDDP75mg/m ² , 5-FU 750mg/m ² IFN 300 万単位皮下注	46.7%		7.0
	Chung YH ら (1995)	CDDP2mg/kg 動注 IFN α 300 万単位皮下注	33%	1 年 27%	4.4
	Sakon M ら (2001)	5-FU 450-500mg/dayx2w IFN α 500 万単位皮下注	73%		
放射線療法	Tazawa J ら (2001)	TACE+Rx (50 Gy)		Child A 1 年 73%, 2 年 21%	
	Ishikura S ら (2002)	TACE+Rx (50 Gy)	50%	1 年 25%	5.3
集学的治療	Fukuda S ら (2002)	CDDP+5-FU Hx.		3 年 49%, 5 年 36%	22.1
	EBO+IVC を 含む Minagawa ら (2001)	TACE+Hx.		1 年 82%, 3 年 42%, 5 年 42%	40.8

CDDP=cisplatinum, 5-FU=5-fluorouracil, MTX=methotrexate, IFN=interferon, TACE=transarterial chemoembolization, Rx=radiation therapy, Hx=hepatectomy, EBD=extrahepatic bile duct invasion, IVC=thrombus in inferior vena cava.

成した肝細胞癌 (VP3), 門脈本幹 (Vp4) 切除例の 5 年生存率はそれぞれ 11%, 4% であった。Ohkubo ら¹⁶⁾ は門脈侵襲陽性の肝癌の切除成績を示し, VP3 症例の平均生存期間は 14 ヶ月であったと報告した。肝内二次分枝侵襲陽性 (Vp2) 例を含んだ結果ではあるものの, 腫瘍径が 10 cm 未満, 肝内転移なし, 腫瘍遺残のない治癒切除が予後良好因子であったと報告した。また, VP2, VP3 例の予後に差はなく, overall の切除後の生存率は 1 年 53.9%, 3 年 33.2%, 5 年 23.9% であったと報告した。Konishi ら¹⁰⁾ は門脈腫瘍栓陽性の肝細胞癌 72 例の切除成績を示し, その予後因子は肝内転移, 腫瘍の組織学的分化度, 腫瘍遺残のない治癒切除であった。とくに腫瘍栓摘除が不完全に終わった 5 例中 3 例では術後 90 日以内の死亡がみられたと報告した。腫瘍栓が対側葉の末梢まで進展しているような症例では腫瘍栓の完全摘出は困難であり, 手術適応は慎重に判断すべきと考える。逆に完全切除が可能であった 6 例では 1 年, 2 年生存率は 75% であった。教室の Shimada ら²⁰⁾ は stage IVA の症例を解析し, 門脈侵襲陽性の症例では有意に予後不良であり, Vp3 以上に肝内転移を伴うような症例では外科切除のみでは予後不良であることを示した。このように肝切除のみでは, 5 生例も存在するものの, 肝内転移を伴うもの, 腫瘍遺残がある絶対非治癒切除(とくに門脈腫瘍栓の不完全摘出) の症例の予後はきわめて不良であり, こうした症例に対する手術は慎重に行うべきである。

2. 化学療法

Nagahama ら¹⁵⁾ はその全身化学療法の解析から, 門脈本幹におよぶ腫瘍栓 (Vp4) を有する肝細胞癌では全身化学療法の responder はなく, 全身化学療法の適応外であるとした。

一方, 肝動注化学療法ではリザーバー留置による低容量シスプラチン (10 mg/日) + 5-FU (250 mg/日), 5 投 2 休の良好な成績が我が国から報告されている²⁾。門脈腫瘍栓が門脈本幹におよぶ Vp4 症例 9 例では奏効率 (complete response + partial response) 44.4% で, 3 年生存率 40%, 治療後の平均生存期間は 454 日, また 50% 生存期間は 9.2 ヶ月であった。このうち CR を 2 例に認めており, 症例数は少ないものの, 従来の化学療法の成績を鑑みれば, 驚異的な成績といえる。

3. 免疫療法

門脈腫瘍栓をとともなう肝細胞癌に対しての免疫療法単独の成績の報告はほとんどみられない。門脈腫瘍栓陽性例のみに限ってはいないが, 進行肝癌に対して, インターフェロン (IFN) 療法単独の成績は Llovet ら¹²⁾ が報告している。その奏効率は 6.6% と低く, 門脈腫瘍栓を有する症例でも十分な治療効果は望めないであろう。よってほとんどは, 各種抗癌剤とインターフェロン (IFN) の併用である。初期の成績は化学療法が全身投与で行われており, 効果は芳しいものではなかった。1993 年 Patt ら¹⁷⁾ は α -fetoprotein 低値の症例, 肝の 50% 未満を癌が占拠する症例では 5-FU, IFN の全身投与が 18% に PR を認めたと報告した。Bokemeyer ら³⁾ は epirubicin, IFN の全身投与では明らかな相乗効果が認められなかったと報告した。しかしながら, 近年, 肝動注化学療法と IFN の併用で良好な報告がなされるようになっていく。Urabe ら²⁴⁾ は, 1998 年, methotrexate, 5-FU, cisplatin の肝動注と IFN α 皮下注の併用療法を 16 例の遠隔転移陽性あるいは門脈腫瘍栓陽性例に行ない, 1 例の CR を含む 46.7% の高い奏効率を報告した。最近, Sakon ら¹⁹⁾ は, 門脈一次分枝への腫瘍栓を伴う肝細胞癌 (Vp3) 11 例に対してインターフェロン α の連日皮下投与と 5-FU を中心とした動注療法の併用で 8 例 (73%) の奏効をえたと報告した。このように動注化学療法と IFN の併用は VP3, VP4 肝細胞癌に対しても CR を含む治療成績が示されており, 極めて有望な治療選択の一つと考えられる。

4. 放射線療法

放射線療法は以前より肝細胞癌の腫瘍栓に有効であることが報告されてきた。1994 年 Chen ら⁵⁾ は, 腫瘍栓に対し 30-50 Gy の体外照射を行ない, 全例に腫瘍栓の縮小を認めたとの報告がある。しかしながら, 患者は全例 1 年以内に死亡しており, 主腫瘍に対する有効な治療の併用が必要である。以降の論文は肝動脈塞栓術を併用しており, Tazawa ら²³⁾ は Child A の肝機能良好群の 1 年, 2 年生存率が 73%, 21% であったと報告している。Ishikura ら⁹⁾ は 50 Gy の体外照射に epirubicin, seed oil, gelatin sponge を用いた肝動脈塞栓術 (TACE) を併用し, 奏効率 50%, 1 年生存率 25% の成績を報告した。放射線照射では隣接臓

器への障害のおそれが常に存在するが、Leung ら¹¹⁾ は三次元画像を用いた門脈腫瘍栓に対する放射線治療を報告しており、副作用軽減に大きな意味があるものと考えられる。いずれにせよ、放射線療法は門脈腫瘍栓自体のコントロールには強力な武器になりえるものの主腫瘍や遠隔転移に対する有効な治療との組み合わせが必要となろう。

5. 集学的治療

以上のごとく、肝切除、新しい化学療法、免疫療法、放射線療法などによる治療成績を示してきたが、いずれも無効例もいまだ多く、それぞれを組み合わせることによる治療成績向上を図る試みがなされている。Fukuda ら⁷⁾ は低容量 cisplatin+5FU 肝動注療法を肝切除後の補助療法として用い、良好な成績を報告している。その対象として、門脈腫瘍栓、下大静脈腫瘍栓、肝外胆管腫瘍栓を含んではいるものの、3年生存率 48.5%と良好な成績を報告している。また、Minagawa ら¹³⁾ は Vp3 症例に対し、術前動注化学塞栓療法を行った後、肝切除を行い、5年生存率 42%、平均生存期間 40.8 ヶ月という極めて良好なデータをしめした。これらの良好な成績は肝切除を集学的治療に組み込み他の療法と併用することにより、さらに良好な予後が期待できる余地があることを示している。

われわれの門脈腫瘍栓をとまなう肝細胞癌に対する治療戦略

われわれは 25 例の門脈腫瘍栓をとまなう肝細胞癌切除を行なってきた。さらに近年は術後補助療法として低容量 cisplatin+5FU 肝動注療法を付加してきた。補助療法群では 2 年生存率 100%と良好な成績をえ、補助療法は残肝の多発再発を予防していることが明らかになってきた。しかしながら、門脈腫瘍栓が本幹に及ぶ Vp4 症例や絶対非治癒切除におわる症例の予後は不良であり、新たな治療戦略の構築が必要と考える。そこで現在、われわれは、化学療法(動注、全身)、放射線療法、肝切除を組み合わせた集学的治療を行なっている(図 1)。すなわち、化学療法+放射線療法による neoadjuvant therapy と肝切除、術後の化学療法 adjuvant therapy からなる治療体系である。

neoadjuvant therapy としては、放射線+化学療法を行なっている。すなわち肝病変に対しては低容量の cisplatin+5-FU の動注、新規抗癌剤の gemcitabine の全身投与、腫瘍栓に対する放射線療法を行う。われわれは低容量 cisplatin+5-FU に gemcitabine を加えた GFP 療法により切除不能肝胆膵癌に対して 40%の奏効率をえている。こうした背景から、化学療法としては、GFP 療法を選択している。また術後の補助療法としても GFP 療法を行なっている。具体的な治療方針としては、切除の基準として門脈腫瘍栓が完全摘除可能か、治癒切除が可能か? を考えている。腫瘍栓が完全摘除可能な Vp3 症例や門脈本幹に腫瘍栓が及んでいるものの、本幹を完全閉塞していない Vp4 症例で腫瘍が遺残なく治癒切除可能な症例ではまず切除を行い、術後の補助療法を行う。一方、以前の論文が示しているように腫瘍栓が完全摘出できない場合や治癒切除ができない場合、その予後はきわめて不良である。具体的には、対側門脈まで腫瘍栓が及ぶ Vp4 症例や腫瘍栓が門脈を完全閉塞し、かつ門脈内で膨張性発育しているような Vp4 症例の場合は腫瘍栓摘出を行っても体側葉への腫瘍散布や不完全摘出のリスクが高いと考える。加えて、対側葉に多発性の肝内転移を認める治癒切除不能例には、neoadjuvant therapy として腫瘍栓に対する放射線+動注化学療法を行っている。そこで腫瘍栓、主腫瘍あるいは転移巣の退縮を図り、その後に切除を行う(図 2)。切除後も残肝の多発性再発予防に術後補助療法を行っている。以上のような治療方針で現在門脈腫瘍栓をとまなう肝細胞癌に対して積極的な治療を行っているところである。

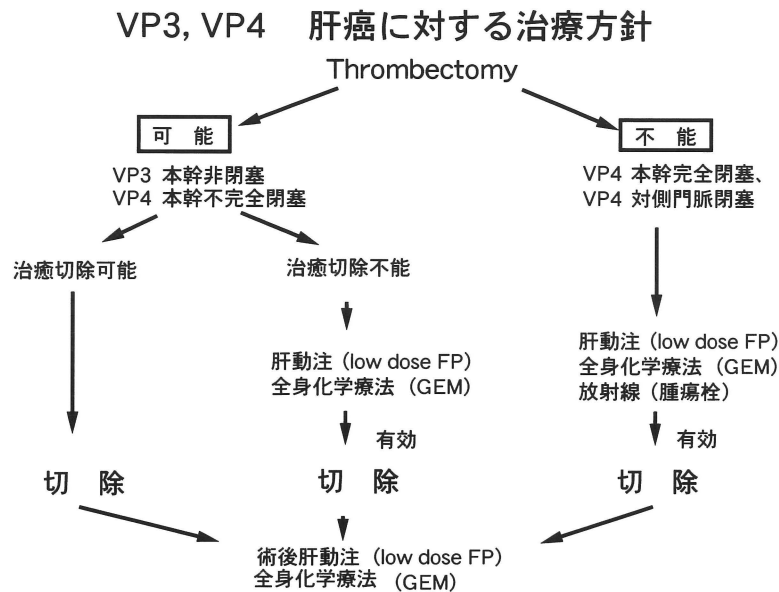


図1 門脈腫瘍栓をともなう肝細胞癌に対するわれわれの治療戦略。完全腫瘍栓摘出が可能か？、治癒切除が可能か？を検討し、治療方針を決定する。

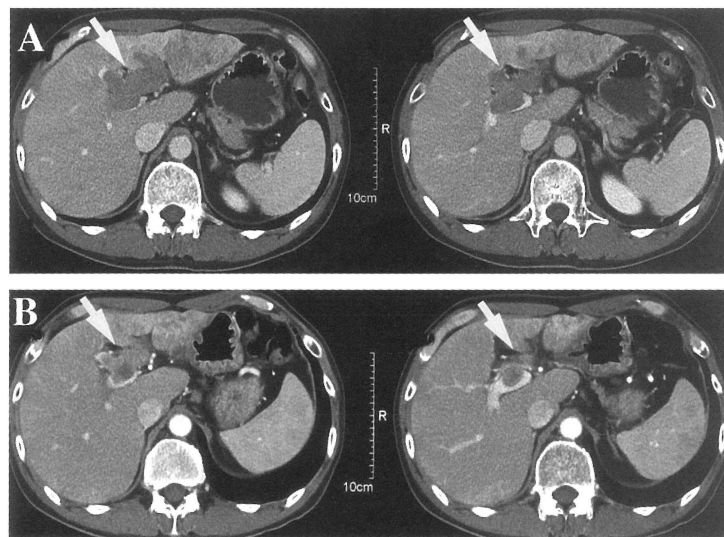


図2 対側葉まで腫瘍栓がのびる Vp4 症例の CT。腫瘍栓に対する放射線療法と主腫瘍に対する化学療法を行った。治療前←のごとく、左一次分枝より、右一次分枝に伸び、門脈本幹を充満する腫瘍栓を認める。主腫瘍は左外側区域に塊状型の肝細胞癌を認める (A)。放射線、化学療法後の CT。腫瘍栓は縮小し、充満像は認めない (B)。本例はこの後、腫瘍栓摘出、肝左葉切除を行い、良好な経過を得ている。

おわりに

現在の門脈腫瘍栓に対する治療の現状とわれわれの治療方針を示した。従来肝機能が良好であれば門脈腫瘍栓をともなう肝細胞癌に対して積極的な手術が行われてきた。切除後の良好な予後を示す症例も存在するものの、一方でその限界も明らかになってきた。すなわち肝内転移をともなう症例、絶対非治癒切除

に終わる症例の予後は不良であることが報告されている。われわれは、こうした症例では第一に切除を行ってもその予後の改善効果は乏しく、また、有効な非手術療法も開発されつつあることから、まず neoadjuvant therapy を行い、効果をみとめれば手術を行うようにしている。また、neoadjuvant therapy の効果が乏しい症例では切除しても survival benefit は乏しいと考える。

また、門脈腫瘍栓をとまなう肝細胞癌では切除術式として葉切除以上の拡大切除が必要となることが多い。さらに術前後の放射線療法や化学療法を完遂するためには、当然良好な肝機能が必要条件となる。したがって、肝機能不良な門脈腫瘍栓をとまなう肝細胞癌においては有効な治療法が見出せていないのが現状である。門脈腫瘍栓をとまなう肝細胞癌の自然予後が1-2ヶ月程度であることを考えれば、生体肝移植が日常診療となりつつある現在、肝機能不良例には肝不全覚悟で腫瘍栓や、主腫瘍に対する治療を行い、その後奏功すれば移植を行うといった治療も勘案されるべき段階に入ったのかもしれない。

参 考 文 献

- 1) Adachi E, Maeda T, Kajiyama K, Kinukawa N, Matsumata T, Sugimachi K and Tsuneyoshi M: Factors correlated with portal venous invasion by hepatocellular carcinoma: univariate and multivariate analyses of 232 resected cases without preoperative treatments. *Cancer* 77: 2022-2031, 1996.
- 2) Ando E, Yamashita F, Tanaka M and Tanikawa K: A novel chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombosis of the main trunk of the portal vein. *Cancer* 79: 1890-1896, 1997.
- 3) Bokemeyer C, Kynast B, Harstrick A, Laage E, Schmoll E, von Wussow P and Schmoll HJ: No synergistic activity of epirubicin and interferon-alpha 2b in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 35: 334-338, 1995.
- 4) Cady B: Natural history of primary and secondary tumors of the liver. *Semin Oncol.* 10: 127-134, 1983.
- 5) Chen SC, Lian SL and Chang WY: The effect of external radiotherapy in treatment of portal vein invasion in hepatocellular carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol.* 33: S124-127, 1994.
- 6) Farinati F, Rinaldi M, Gianni S and Naccarato R: How should patients with hepatocellular carcinoma be staged? Validation of a new prognostic system. *Cancer* 89: 2266-2273, 2000.
- 7) Fukuda S, Okuda K, Imamura M, Imamura I, Eriguchi N and Aoyagi S: Surgical resection combined with chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombus: report of 19 cases. *Surgery* 131: 300-310, 2002.
- 8) Ikai I, Yamaoka Y, Yamamoto Y, Ozaki N, Sakai Y, Satoh S, Shinkura N and Yamamoto M: Surgical intervention for patients with stage IV-A hepatocellular carcinoma without lymph node metastasis: proposal as a standard therapy. *Ann Surg.* 227: 433-439, 1998.
- 9) Ishikura S, Ogino T, Furuse J, Satake M, Baba S, Kawashima M, Nihei K, Ito Y, Maru Y and Ikeda H: Radiotherapy after transcatheter arterial chemoembolization for patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Am J Clin Oncol.* 42: 189-193, 2002.
- 10) Konishi M, Ryu M, Kinoshita T and Inoue K: Surgical treatment of hepatocellular carcinoma with direct removal of the tumor thrombus in the main portal vein. *Hepatogastroenterology* 48: 1421-1424, 2001.
- 11) Leung SW, Huang EY, Cheng YF and Lu SN: Conformal radiation therapy for hepatoma with portal vein thrombosis. *Br J Radiol.* 73: 550-552, 2000.
- 12) Llovet JM, Sala M, Castells L, Suarez Y, Vilana R, Bianchi L, Ayuso C, Vargas V, Rodes J, Bruix J. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 31: 54-58, 2000.
- 13) Minagawa M, Makuuchi M, Takayama T, Ohtomo K: Selection criteria for hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombus. *Ann Surg.* 233: 379-384, 2001.
- 14) Mitsunobu M, Toyosaka A, Oriyama T, Okamoto E, Nakao N. Intrahepatic metastases in hepatocellular carcinoma: the role of the portal vein as an efferent vessel. *Clin Exp Metastasis* 14: 520-529, 1996.
- 15) Nagahama H, Okada S, Okusaka T, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H, Yoshimori M. Predictive factors for tumor response to systemic chemotherapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Jpn J Clin Oncol.* 27: 321-324, 1997.
- 16) Ohkubo T, Yamamoto J, Sugawara Y, Shimada K, Yamasaki S, Makuuchi M and Kosuge T: Surgical results for hepatocellular carcinoma with macroscopic portal vein tumor thrombosis. *J Am Coll Surg.*

- 191 : 657-660, 2000.
- 17) Patt YZ, Yoffe B, Charnsangavej C, Pazdur R, Fischer H, Cleary K, Roh M, Smith R, Noonan CA and Levin B : Low serum alpha-fetoprotein level in patients with hepatocellular carcinoma as a predictor of response to 5-FU and interferon-alpha-2b. *Cancer* 72 : 2574-2582, 1993.
 - 18) Pawarode A, Voravud N, Sriuranpong V, Kullavanijaya P and Patt YZ : Natural history of untreated primary hepatocellular carcinoma : a retrospective study of 157 patients. *Am J Clin Oncol.* 21 : 386-391, 1998.
 - 19) Sakon M, Nagano H, Dono K, Nakamori S, Umeshita K, Yamada A, Kawata S, Imai Y, Iijima S and Monden M : Related Combined intraarterial 5-fluorouracil and subcutaneous interferon-alpha therapy for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the major portal branches. *Cancer* 94 : 435-442, 2002.
 - 20) Shimada M, Yamashita Y, Hamatsu T, Rikimaru T, Hasegawa H, Gion T, Shirabe K, Takenaka K and Sugimachi K : Surgical indications for advanced hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 47 : 1095-1099, 2000.
 - 21) Tanaka A, Morimoto T and Yamaoka Y : Implications of surgical treatment for advanced hepatocellular carcinoma with tumor thrombi in the portal vein. *Hepatogastroenterology* 43 : 637-643, 1996.
 - 22) Tanaka T, Yamanaka N, Oriyama T, Furukawa K and Okamoto E : Factors regulating tumor pressure in hepatocellular carcinoma and implications for tumor spread. *Hepatology* 26 : 283-287, 1997.
 - 23) Tazawa J, Maeda M, Sakai Y, Yamane M, Ohbayashi H, Kakinuma S, Miyasaka Y, Nagayama K, Enomoto N and Sato C : Radiation therapy in combination with transcatheter arterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with extensive portal vein involvement, *J Gastroenterol Hepatol.* 16 : 660-665, 2001.
 - 24) Urabe T, Kaneko S, Matsushita E, Unoura M and Kobayashi K : Clinical pilot study of intrahepatic arterial chemotherapy with methotrexate, 5-fluorouracil, cisplatin and subcutaneous interferon-alpha-2b for patients with locally advanced hepatocellular carcinoma. *Oncology* 55 : 39-47, 1998.