

Primer ve Metastatik Karaciğer Tümörlerinde İntraarteriyel Kemoterapi

INTRA-ARTERIAL CHEMOTHERAPY IN PRIMARY AND METASTATIC LIVER TUMORS

Dr.Emin YILDIRIM, Dr.Orhan ÇELEN, Dr.Tahsin DALGIÇ, Dr.Hüseyin ALTINYOLLAR,
Dr.Servet ÇAMLIBEL, Dr.Uğur BERBEROĞLU

Ankara Onkoloji Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği , ANKARA

ÖZET

Amaç: Kliniğimizde irrezektabl primer ve metastatik karaciğer malignitesi nedeni ile hepatik arter kateterizasyonu uygulanan 51 olguda intra-arteriyel kemoterapi ile alınan sonuçları değerlendirmek.

Durum Değerlendirmesi: Primer ve metastatik karaciğer kansinimleri sık görülen malign lezyonlardır ve bunların da oldukça az bir kısmı rezektabl bulunmaktadır. Irrezektabl karaciğer tümörlerinde alternatif tedavi yaklaşımları güncelliğini korumaktadır.

Yöntem: Hastaların kayıtları retrospektif olarak gözden geçirildi. Görüntüleme yöntemleri ile intra-arteriyel kemoterapiye yanıt değerlendirildi. Olguların sağkalım olasılıkları ve sağkalım eğrileri Kaplan-Meier yöntemi ile elde edildi.

Çıkarımlar: Ortalama izlem süresi 11.4 ay olan olguların 23'üne kolorektal, dördüne safra kesesi ve birine de pankreas adacık hücreli karsinomuna bağlı karaciğer metastazları; 23'üne ise hepatoselüler karsinom nedenleri ile hepatik arter kateterizasyonu uygulandığı saptandı. Olgulardan 24(%50)'ü hepatik intra-arteriyel kemoterapiye objektif yanıt verdi. İki (%4.2) olguda tam yanıt, 11 (%22.9) olguda kısmi yanıt alınırken, 11 (%22.9) olgu stabil hastalık olarak değerlendirildi. Tüm olgular için medyan sağkalım 12 ay olup 1, 2 ve 3 yıl sağkalım olasılıkları sırası ile %47.1, %24.7 ve %12.3 olarak belirlendi.

Sonuç: Karaciğerin irrezektabl primer ve metastatik tümörlerinde hepatik arter kateterizasyonu yolu ile intra-arteriyel kemoterapi alternatif tedavi modalitesi olarak önerilebilir.

Anahtar kelimeler: İntraarteriyel kemoterapi, hepatik arter, karaciğer tümörleri

SUMMARY

The medical records of 51 patients who had hepatic artery catheterization for unresectable primary and metastatic liver tumors were reviewed retrospectively. The median age was 59 and mean follow-up period was 11.4 months. Arterial catheterization was performed for liver metastases of colorectal carcinoma in 23 cases, liver metastases of gallbladder carcinoma in 4 cases, liver metastases of pancreas islet cell carcinoma and primary hepatocellular carcinoma in 23 cases. Perioperative mortality rate was 5.9% (three cases). Twenty-four of the patients(50%) responded to intra-arterial chemotherapy via hepatic artery where as 24(50%) had no-response. Complete response was seen in two cases(4.2%), partial response in 11 (22.9%) cases and 11 (22.9%) cases had stable disease. Median survival time for all patients was 12 months and the probabilities of survival for 1, 2 and 3 years were 47.1%, 24.7% and 12.3% respectively. In conclusion, intra-arterial chemotherapy via hepatic artery catheterization in unresectable primary and metastatic liver tumors can be recommended as alternative therapeutic approach.

Keywords: Intra-arterial chemotherapy, hepatic artery , liver tumors

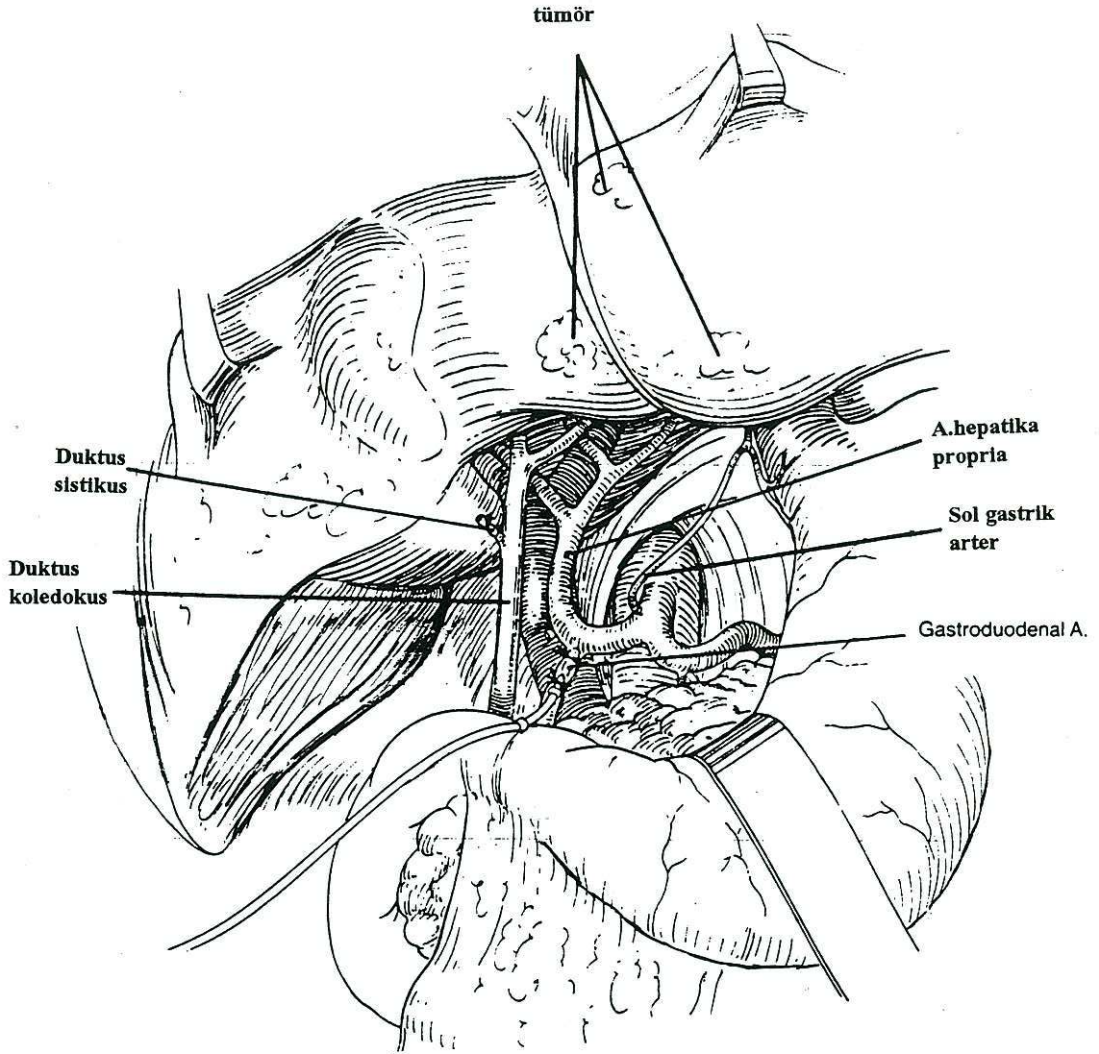
Karaciğer zengin ve ikili kan dolaşımına sahip bir organ olup primer neoplazmlarına ek olarak birçok malign tümör metastazının da hedefidir (1,2). Bugüne kadar yapılan çalışmalar hepatoselüler karsinomda gerek %25'den daha fazla yanıt oluşturan gerekse sağkalım üzerine etkili tek veya kombine uygulanabilecek sistemik kemoterapötik ajanın varlığını ortaya koymaktan uzaktır (3). Diğer yandan karaciğere metastaz yapmış gastrointestinal sistem malignansilerinde, özellikle de hastalığın doğal seyrinde %70 gibi yüksek oranlarda karaciğer metastazı görülen kolorektal karsinomlarda, primer tümörün çok iyi cevap verdiği bilinen ajanlara, karaciğer metastazlarının objektif yanıt oranı %30'dan daha yüksek değildir (4). Karaciğerin gerek primer ge-

rekse metastatik irrezektabl malign tümörlerinde sistemik kemoterapinin bu olumsuz sonuçlarına karşın, hepatic arter kateterizasyonu yolu ile bölgesel kemoterapi uygulanmasının ortaya çıkardığı yanıt oranları, bu tedavi modalitesinin güncellik kazandığı 1980'li yıllardan beri tartışılmaktadır (3,4,5,6).

GEREÇ ve YÖNTEM

İrrezektabl primer ve metastatik karaciğer malign tümörü nedeni ile 1991-1997 tarihleri arasında hepatic arter kateterizasyonu (HAK) uygulanan 51 olgunun kayıtları retrospektif olarak değerlendirildi.

Kliniğimizde HAK, karaciğer içi tutulumunun



Şekil: Gastroduodenal arter yolu ile hepatic artere kateter yerleştirilip kolesistektomi yapıldıktan sonraki görünüm

%75'i geçmediği, Karnofsky performans indeksinin en az %60 olduğu olgularda, gastroduodenal arter yolu ile ve literatürde tanımlanan şekilde (4,5) yapılmakta olup tüm olgularda kolesistektomi eklenmektedir (Şekil). Kateter yerleştirildikten sonra içinden fluorescein verilerek Wood's lambası ile intraoperatif olarak karaciğer içi dağılım değerlendirilmekte ve karaciğer dışı organlara ilaç kaçağı olmadığı saptanmaktadır. Hepatik intra-arteriyel kemoterapi (HiAK), olgulara operasyondan 15 gün sonra başlamak üzere ayda bir, ardışık 5 gün süre ile "500 mg/m² vücut yüzeyi/gün" dozunda 5-Fluorouracil %0.9 NaCl çözümü ile sulandırılarak, eksternal portabl pompa aracılığı ile 24 saatlik devamlı infüzyon şeklinde verilmektedir.

Tüm olgularda karaciğerdeki tümörün gerek preoperatif gerekse intraoperatif tanısının histolojik olarak kanıtlandığı saptandı. Tüm olgularda intraarteriyel kemoterapiye karaciğer tümörünün verdiği yanıt; rutin akciğer grafisi, ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi yöntemleri ve gereken olgularda kemik sintigrafisi, kolonoskopi tetkikleri ve tümör markerları ile değerlendirilerek Dünya Sağlık Örgütü (WHO) kriterlerine göre sınıflandırıldı. Buna göre eğer hastalık tamamen silinmişse "tam yanıt (CR)", %50 veya daha fazla küçülme olmuşsa "kısmi yanıt (PR)", %50'den daha az küçülme olmuşsa veya tümör boyutları aynı kalmışsa "stabil hastalık (SD) ve tümör boyutlarında %25'den daha fazla büyüme "yanıt yok veya progresyon" olarak tanımlandı. Kemoterapötik ajana bağlı toksisite değerlendirilmesi her kür öncesi tam kan sayımı, kan biyokimyası ve karaciğer fonksiyon testleri ile yapıldı. Dispeptik yakınmaları olan olgulara gastroduodenoskopi uygulandı.

Medyan sağkalım süreleri ve sağkalım olasılıkları "SSPS 7.5 for Windows" istatistik programı kullanılarak Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı.

SONUÇLAR

Olguların 30(%58.8)'u erkek ve 21(%41.2)'i kadın olup medyan yaşları 59 idi. Histopatolojik tanıları Tablo 1'de verilmiş olup, HiAK'nun 23 (%45.09) olguda kolorektal karsinom metastazı ve 23 (%45.09) olguda da hepatoselüler karsinom nedenleri ile uygulandığı saptandı. Operasyon yöntemlerine göre hastaların dağılımı ise Tablo 2'de görülmektedir. Olguların 45 (%88.2)'ine primer tümör operasyonu ile aynı

seansta, 6(%11.8)'ına ise ikinci seansta HiAK gerçekleştirildiği belirlendi. İlk 30 günde ortaya çıkan peroperatif mortalite %5.9 (3 olgu) olup bu olguların yandaş hastalık nedeni ile kaybedildiği görüldü. Bu olgulardan ikisine hepatoselüler karsinom, birine ise kolorektal karsinom metastazı nedenleri ile HiAK uygulandığı belirlendi.

TABLO 1: OLGULARIN HİSTOPATOLOJİK TANILARINA GÖRE DAĞILIMI

Kolorektal Ca metastazı	23 (%45.09)
Hepatocelüler Ca	23 (%45.09)
Safra kesesi Ca metastazı	4 (% 7.82)
Pankreas adacık hücreli Ca metastazı	1 (% 2.00)
Toplam	51 (%100)

Kalan olgulara medyan 4 ay içinde medyan 4 (1,2,3,4,5,6,7) kür hepatik intraarteriyel kemoterapi (HiAK) verildiği saptandı. İntraarteriyel kemoterapötik ajan olarak tüm olgularda 5-Fluorouracil (5-FU) kullanılmış olup progresyon gözlenen kolorektal karsinomlu olgulardan izlemde kalanlara (11 olgu) sistemik 5-FU içeren kombinasyonlar başlandı; progresyon gözlenen hepatoselüler karsinomlu olgulardan (8 olgu) ise dördüne intraarteriyel 5-FU'ya yine intraarteriyel mitomycin-c, ikisine intraarteriyel 5-FU'ya intraarteriyel doxorubicin eklendiği ve ikisinde ise intraarteriyel 5-FU'nun kesilerek sadece intraarteriyel cisplatin verildiği belirlendi. Progresyon gözlenen safra kesesi karsinomlu olgulardan (3 olgu) ikisine sistemik kombinasyon kemoterapisi başlandı, diğer olgunun ise ilaçsız izlendiği saptandı. Bu progresyon gelişerek intraarteriyel 5-FU'ya başka ajan eklenen veya sistemik kemo-

TABLO 2: OLGULARA UYGULANAN TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Laparotomi + hak	28
Low ant. rez. + hak	6
Abd.per.rez. + hak	3
Sağ hemikol. + hak	4
Sigmoid kol.rez. + hak	3
Ant.rez. + hak	3
Radik.koles. + hak	2
Kolesis. + hak	1
Distal pankreat. + hak	1
Toplam	51

terapiye geçilen ya da izlemiden çıkan olgular sunulan çalışmanın değerlendirme kapsamı dışındadır.

HİAK'e 24(%50) olgu objektif yanıt verirken 24(%50) olguda progresyon geliştiği saptandı. Objektif yanıt veren olgulardan 2(%4.2)'inde tam yanıt, 11(%22.9)'inde kısmi yanıt alındığı, 11(%22.9)'inde ise hastalığın stabil kaldığı belirlendi (Tablo 3).

TABLO 3: OLGULARIN HİAK'NE YANITINA GÖRE DAĞILIMI

Objektif yanıt	24 (%50)
tam yanıt (CR)	2 (%4.2)
kısmi yanıt (PR)	11 (%22.9)
stabil hastalık (SD)	11 (%22.9)
Yanıt yok	24 (%50)

Ortalama izlem süresinin 11.4 ± 1.6 ay olan tüm olgular için medyan sağkalım süresi 12 ay (%95 Güven Aralığı 7-17) (bu süre sonunda sağ olan olgu sayısı 29) ve 1, 2 ve 3 yıllık genel sağkalım olasılıkları da sırası ile %47.1 (Standart Hata 0.07), %24.7 (SH 0.07) ve %12.3 (SH 0.07) olarak hesaplandı. Hepatoselüler karsinomlu olgularda medyan sağkalım süresi 6 (%95 GA 5-11) aydı (bu süre sonunda sağ olan olgu sayısı 14) ve bu grupta 1 ve 2 yıllık genel sağkalım olasılıkları %25.4 (SH 0.01) ve %8.5 (SH 0.07) idi. Metastatik kolorektal karsinomlu hasta grubunda medyan sağkalım süresi 13 ay (%95 GA 8-18) (bu süre sonunda sağ olan olgu sayısı 13); 1, 2 ve 3 yıllık genel sağkalım olasılıkları %52.7 (SH 0.12), %41 (SH 0.13) ve %21 (SH 0.16) idi. Metastatik safra kesesi karsinomlu olgularda medyan sağkalım süresi 8 ay (%95 GA 5-13) (bu süre sonunda sağ olan olgu sayısı 2); 1 ve 2 yıllık sağkalım olasılıkları %25 (SH 0.25) ve %0 idi. Pankreas adacık hücreli karsinom metastazlı tek olgu ise 6 ay sonunda yandaş hastalık nedeni ile kaybedildi.

Hepatoselüler karsinomlu 13(%61.9) olgu HİAK'e yanıt vermiş olup bu grupta medyan sağkalım süresi 8 ay (%95 GA 5-11) ve 1 yıl sağkalım olasılığı %45.6 (SH 0.17) idi. HİAK'e yanıt veren kolorektal karsinom metastazlı 10 (%45.5) olguda medyan sağkalım 23 ay (%95 GA 17-29) ve 1 yıl sağkalım olasılığı %80 (SH 0.18) idi. Safra kesesi karsinom metastazlı olan bir olgu HİAK'e yanıt verdi ve bu olgunun 14 ay yaşadığı saptandı.

İki olguda kemoterapiye bağlı kemik iliği

toksitesi gelişirken, 4 olguda endoskopi ile saptanan gastrit ortaya çıktı. Hiç bir hastada hepatik toksite gözlenmedi. Katetere bağlı komplikasyonların olguların %17'inde ortaya çıktığı saptanmış olup bunlar; 6 olguda kateter tıkanması, 1 olguda port enfeksiyonu, 1 olguda ekstrasvazyon ve 1 olguda da damar içindeki kateter ucunun duodenuma migrasyonu olarak gözlemlendi.

TARTIŞMA

Primer veya metastatik karaciğer karsinomları sık görülen malign lezyonlardır ve bu hastaların %25'den daha azı rezeksiyon için adaydırlar (7). Primer hepatoselüler karsinomlarının çoğu, multipl unilober veya ekstensif bilober tutulum nedenleri ile, tanı anında inoperablardır ve tedavi edilmeyen olguların medyan yaşam süresi yaklaşık 2 aydır (8). Diğer yandan kolorektal karsinoma bağlı karaciğer metastazları en sık görülen gastrointestinal sistem metastazları olup, yaklaşık %10-15 olguda primer tümör tanısı esnasında, %60-70 olguda da primer tümörün küratif rezeksiyonundan sonra ortaya çıkmakta ve bunların da sadece %10-15'i rezektabl bulunmaktadır (4, 8, 9). Bu grup hastalarda alternatif tedavi yöntemi olarak hepatik intraarteriyel kemoterapi (HİAK) kullanımı ilk defa 1951 yılında rapor edilmiştir ancak yöntemin popülerlik kazanması 1980'li yıllardan sonradır (7).

HİAK'nin temeli; karaciğerin ikili kan akımına sahip olması ve hepatositlerin kanlanması için %20-25'ini hepatik arter, %75-80'ini ise vena portanın; karaciğer tümörlerinin kanlanması için ise %95'ini hepatik arterin ve sadece %5'ini vena portanın sağlamasıdır (4, 7, 8, 9). Diğer yandan karaciğer tarafından ekstrakte edilen ilaçlar kullanıldığı için ilk geçişte (first pass) minimal sistemik toksite ile maksimum ilaç konsantrasyonu elde edilebilmektedir. Bu nedenlerle farmakokinetik çalışmalarda, HİAK'de kullanılan 5-FU (5-fluorouracil)'in hepatik/sistemik konsantrasyon oranının 5-10 ve karaciğerden ilk-geçiş ekstraksiyonunun 0.22-0.45 olduğu; 5-FUdR (5-fluorouracil-2-deoxyuridine)'da ise bu oranın 100-400 ve ilk-geçiş ekstraksiyonunun 0.69-0.92 olduğu bulunmuştur (10). Bu sonuçlar hepatik arter rejyonel kemoterapisinde en etkili olabilecek ilacın FUdR olduğunu ortaya koymaktadır, gastrointestinal karsinomlarda *mdr-1* gibi yaygın rezistans mekanizmaları varlığında bile aktif olabilmesi ilacın önemini artırmakta ancak sklerozan

kolanjitis yapma potansiyeli kullanımını relatif olarak sınırlamaktadır (7,9). İkinci alternatif ilaç olan 5-FU ise FUdR'a göre daha az hepatik ilkegeçiş ekstraksiyonuna ve daha düşük hepatik-daha yüksek sistemik konsantrasyon değerine sahip olmasına rağmen sklerozan kolanjitis komplikasyonunun hemen hemen hiç görülme-yişi nedenleri ile tercih edilebilir (7,11,12). Diğer yandan HİAK'de FUdR kullanılan ve yanıt alınan hastaların %40-70'inde, karaciğerdeki tümörleri regresyonda iken karaciğer dışı metastazlar gelişebilmekte ve bu da yüksek karaciğer içi kemoterapötik ajan konsantrasyonu sağlanırken aynı zamanda da yeterli sistemik etki sağlanması gereğini ortaya çıkarmaktadır (13,14). Bu nedenle 5-FU'in bölgesel kemoterapide kullanımının daha uygun olacağı düşünülmektedir (15,16). Kaynak verilerde yan etkileri azaltmak, yanıt oranlarını yükseltmek amacı ile FUdR ve 5-FU'u dexametazon, folinik asit, heparin veya başka kemoterapötik ilaçlar ile birlikte intraarteriyel kullanan çalışmalar da vardır (17,18,19). Sunulan seride 5-FU kullanılmış olup lokal toksisite ile karşılaşmamıştır. Hepatik ekstraksiyonları nedeni ile HİAK'da kullanılan diğer ajanlar doxorubicin, cisplatin, mitomycin-C olup %15-55 oranında objektif yanıt elde edildiği bildirilmektedir (3,7,8).

Kaynak verilerde, sunulan çalışmanın da içerdiği ileri evre primer karaciğer tümörlerinde, özellikle multiple unilober nodüller veya vasküler invazyon gösteren unilober tümörlerde transplantasyon öncesi; yaygın bilober tümörlerde ise primer tedavi modalitesi olarak HİAK önerilmekte ve bunlardan da parsiyel yanıt oluşturanların transplantasyon adayı olabileceği belirtilmektedir (3). Diğer yandan kolorektal,

safra kesesi ve pankreasın endokrin tümörlerinin izole karaciğer metastazlarında da benzer olarak geniş karaciğer içi tutulum veya ana vasküler yapı tutulumlarında metastazektomi kontrendike olup bu hastalarda primer tümörün kontrolü halinde, sistemik verilen 5-FU gibi ajanlara yanıt %20'yi geçmediğinden, HİAK bir tedavi modalitesi olarak öne çıkmaktadır (2,6).

Bu konuda yapılan ilk çalışmalar kolorektal karsinomların karaciğer metastazlarında devamlı infüzyon HİAK'si ile medyan %45 yanıt oranı elde edildiğini, sağkalımın da 17 ay olduğunu bildirmektedir (4). Sistemik ve bölgesel kemoterapileri karşılaştıran randomize bir çalışmanın HİAK ayağında %50 objektif yanıt (14), benzer bir diğer çalışmada da %42 yanıt alındığı (20) rapor edilmektedir. Medyan sağkalım süreleri ilkinde 17 ay iken diğerinde 16 aydır. Her ne kadar bu tür çalışmaları; kendi içlerinde bölgesel kemoterapiden sistemik kemoterapiye veya sistemikten bölgesel kemoterapiye geçen hastalar, kemoterapötik ajan, doz ve hasta seçim kriterlerinin homojenizasyonunun sağlanamaması gibi nedenlerle birbirleri ile karşılaştırmak çok sağlıklı olmasa da kaynak verilerde HİAK'ne yanıt oranları daha sonraki çalışmalarda %43-65, sağkalım süreleri 12-17 ay, 1 ve 2 yıllık sağkalım olasılıkları da %60-85 ve %18-44 olarak verilmektedir (21,22,23,24). Sunulan seride kolorektal kökenli metastatik karaciğer tümürlü olgularda saptanan objektif yanıt oranı, medyan sağkalım süresi ve genel sağkalım olasılıkları literatürle uyumludur. Bu olgularda sadece intraarteriyel 5-FU kullanılan çalışmalar gözönüne alındığında %25-58 yanıt elde edildiği ve medyan sağkalımın da 13-14 ay olduğu bildirilmektedir (25,26). Faz-I ve faz-II

TABLO 4: LİTERATÜRDEKİ RANDOMİZE HEPATİK İNTRA-ARTERİYEL KEMOTERAPİ ÇALIŞMALARI

Çalışma grubu	Hasta sayısı	Objektif yanıt	Medyan Sağkalım*	Sağkalım %**
Memorial Sloan-Ketering Cancer Center (14)	48	%50	17	60/35
Northern California Oncology Group (20)	65	%42	16.6	60/30
National Cancer Institute (21)	32	%62	17	85/44
Mayo Clinic (22)	32	%48	12.6	60/18
Rougier (23)	81		15	61/22
Allen-Mersh (24)	51		13.4	

* ay

**1 ve 2 yıllık sağkalım olasılığı

tamamlanıp halen faz-III çalışması devam eden sistemik folinik asitle kombine hepatik intra-arteriyel yüksek doz 5-FU uygulamasının erken sonuçları oldukça yüz güldürücüdür (13,15,16). Sunulan çalışmada safra kesesi ve pankreas adacık hücreli karsinom metastazlı olguların sayısı istatistiksel bir değerlendirme için yetersiz olmakla birlikte geçmişte bu tedavinin uygulanmadığı olgulara kıyasla HİAK grubunda sağkalımın daha iyi olduğu söylenebilir.

Metastatik karaciğer tümörlerindeki yoğun çalışmalara karşın primer hepatoselüler karsinomlarda HİAK uygulaması rölatif olarak daha az sayıdadır (7). Bu çalışmalarda objektif yanıt oranı yaklaşık %50 civarında ve medyan sağkalım süresi de 8 ay olarak bildirilmektedir (11,12). Erken çalışmalarda 5-FU ile FUdR arasında belirgin fark olmadığı belirtilirken (11), daha sonraki çalışmalarda tek ajan veya kombinasyon kemoterapisi olarak cisplatin, doxorubicin, mitomycin-c kullanımı ile %60'a varan yanıt oranları bildirilmektedir (3,27). Sunulan çalışmada hepatoselüler karsinomlarda elde edilen yanıt oranı, medyan sağkalım süresi ve sağkalım olasılıkları kaynak verilerle uyumlu bulundu. Hepatoselüler karsinomlarda son yıllarda HİAK ile birlikte lipiodol, gelfoam ve mikrokürelerin kullanımı eğilimi artmakla birlikte (28,29,30,31,32), yanıt oranlarının %60'ları geçmediği ve bu uygulamanın da sadece HİAK'a herhangi bir sağkalım avantajı sağladığı gözlenmektedir (3,33,34).

Kaynak verilerde hepatik arter rejyonel kemoterapisinin yaklaşık %1 mortalite ve çoğunluğu gastrit, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma şeklinde olan %12 morbiditeye sahip olduğu bildirilmektedir (4,35). Sunulan seride ise minör komplikasyonlar dışında ciddi yan etki ile karşılaşılmaştır.

Sonuç olarak irrezektabl primer ve sekonder karaciğer tümörlerinin tedavisinde hepatik arter kateterizasyonu yolu ile infüzyon kemoterapisi minör morbiditesi, olumlu yanıt ve sağkalım oranları ile güvenli bir tedavi modalitesi olarak önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Encke A, Hottenrott Ch, Lorenz M: Die regionale Chemotherapie von Lebermetastasen. *Langenbecks Arch Chir* 1987;371:137-148.
2. Peretz T, Freund HR, Isacson R, Ben-Yosef A, et al: Treatment of primary and metastatic liver cancer using an implantable chemoinfusion pump. *Israel J*

Med Sciences 1988;24:562-567.

3. Carr BI, Flickinger JC, Lotze MT: Hepatobiliary Cancers. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:1087-1114.*
4. Kemeny NE, Sigurdson EL: Intra-arterial chemotherapy for liver tumours. In: Blumgart LH, ed. *Surgery of the liver and biliary tract. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994:1473-1491.*
5. Elias D, Lasser Ph, Rougier Ph: A simplified surgical technical procedure for intra-arterial chemotherapy in secondary liver cancer. *Experience in 50 patients. European J Surg Oncol* 1987; 13:441-448.
6. Meyers WC: Neoplasms of the liver. In: Sabiston DC, Lyerly HK, eds. *Textbook of Surgery. Philadelphia: WB Saunders Com., 1997:1068-1084.*
7. Ahlgren JD, Schwab F: Regional chemotherapy for gastrointestinal cancer. In: Ahlgren J, Macdonald J, eds. *Gastrointestinal Oncology. Philadelphia: JB Lippincott, 1992:615-626.*
8. Williams NN, Daly JM: Infusional vs systemic chemotherapy for liver metastases from colorectal cancer. *Surg Clin north America* 1989; 69:401-410.
9. Chu DZJ, Hutchins L, Lang NP: Regional chemotherapy of liver metastases from colorectal carcinoma: hepatic artery or portal vein infusion? *Cancer Treatment Reviews* 1988;15:243-256.
10. Ensminger WD, Rosowsky A, Raso V, et al: A clinical-pharmacological evaluation of hepatic arterial infusions of FUdR and 5-FU. *Cancer Res* 1978;38:3784-3792.
11. Ansfield F, Ramirez G, Skibba J, Bryan G, et al: Intrahepatic arterial infusion of 5-FU. *Cancer* 1971;23:1147.
12. Ramming K, Sparks F, Eilber F, Holmes E, Morton D: Hepatic artery ligation and 5-Fu infusion for metastatic colon carcinoma and primary hepatoma. *Am J Surg* 1976;132:236.
13. de Takats PC, Kerr DJ: Current controversies in cancer: Is intra-arterial chemotherapy worthwhile in the treatment of patients with unresectable hepatic colorectal cancer metastases. *European J Cancer* 1996; 32A(13):2201-2205.
14. Kemeny N, Daly J, Reichman B, Geller N, et al: Intrahepatic or systemic infusion of FUdR in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Internal Med* 1987;107:459-465.
15. Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle CS, et al: Phase I clinical and pharmacokinetics study of leucovorin and infusional hepatic arterial fluorouracil. *J Clin Oncol* 1995;13:2968-2972.
16. Warren HW, Anderson JH, O'Gorman PO, et al: A phase-II study of regional 5-FU infusion with intravenous infusion of folinic acid. *Br J Cancer* 1994;70:677-680.
17. Kemeny N, Seiter K, Niedzwiecki D, et al: A randomized trial of intrahepatic infusion of fluorodeoxyuridine with dexamethason vs fluorodeoxyuridine alone in the treatment of metastatic

colorectal cancer. *Cancer* 1992;69:327-334.

18. Kemeny N, Seiter K, Conti J, et al: Hepatic arterial floxuridine and leucovorin for un-resectable liver metastases from colorectal carcinoma: New dose schedules and survival update. *Cancer* 1994;73:1134-1142.

19. Clark JW, Younger J, Carey R, et al: Alternating hepatic arterial infusion of FUdR and 5-FU for the treatment of metastatic colon cancer to the liver. *Proceedings of Am Soc Clin Oncol* 1997; 16:285a.

20. Hohn DC, Stagg RJ, Friedman M, et al: A randomized trial of continuous intravenous vs hepatic intraarterial FUdR in patients with colorectal cancer metastatic to the liver: The Northern California Oncology Group trial. *J Clinical Oncol* 1989;7:1646-1654.

21. Chang AE, Schneider PD, Sugarbaker PH: A prospective randomized trial of regional vs systemic continuous FUdR chemotherapy in the treatment of colorectal liver metastases. *Ann Surg* 1987;206:685-693.

22. Martin JK, O'Connell MJ, Wieand HS, et al: Intraarterial FUdR vs systemic 5-FU for hepatic metastases from colorectal cancer. *Arch Surg* 1990;125:1022-1027.

23. Rougier P, Laplanche A, Hugquier M, et al: Hepatic arterial infusion of floxuridine in patients with liver metastases from colorectal carcinoma. *J Clinical Oncol* 1992;10:1112-1118.

24. Allen-Mersh TG, Earlam S, Fordy C, Abrams K, Houghton J: Quality of life and survival with continuous hepatic-artery floxuridine infusion for colorectal liver metastases. *Lancet* 1994;344: 1255-1259.

25. Schlag P, Hohenberger P, Hölting T, et al: Hepatic arterial infusion chemotherapy for liver metastases of colorectal cancer using 5-FU. *European J Surg Oncol* 1990;16:99-104.

26. Kemeny N: Review of regional therapy of liver metastases in colorectal cancer. *Semin Oncol* 1992;19:155.

27. Kajanti M, Rissanen P, Virkkunen P, et al: Regional intra-arterial infusion of cisplatin in primary hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1986;58:2386.

28. Bronowicki JP, Vetter D, Dumas F, et al: Transcatheter oily chemoembolization for hepatocellular carcinoma: a 4-year study of 127 French patients. *Cancer* 1994;74:16.

29. Rougier P, Roche A, Pelletier G, Ducreux M, et al: Efficacy of chemoembolization for hepatocellular carcinomas: experience from the Gustave Roussy Institute and the Bicetre Hospital. *J Surg Oncol* 1993;3:94.

30. Stefanini FC, Amorati P, Biselli M, et al: Efficacy of transarterial targeted treatments on survival of patients with hepatocellular carcinoma: an Italian experience. *Cancer* 1995;75:2427.

31. Carr BI, Zajko A, Bron K, et al: Prospective randomized study of intrahepatic artery chemotherapy with cisplatin and doxorubicin, with or without lipiodol in the treatment of advanced stage hepatocellular carcinoma. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993;12:668 (abstract).

32. Wallace S, Carrasco H, Charnsangavej C, et al: Hepatic artery infusion and chemoembolization in the management of liver metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1990;13:153-160.

33. Rougier P, Pelletier G, Ducreux M, et al: Unresectable HCC: lack of efficacy of lipiodol chemoembolization. Final results of a multicenter randomized trial. *Proceedings of Am Soc Clin Oncol* 1997;279a.

34. Johnson PJ: Chemotherapy of liver tumours. In: Blumgart LH, ed. *Surgery of the liver and biliary tract*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994:1463-1472.

35. Köhne CH, Wils J: Current controversies in cancer: Is intra-arterial chemotherapy worthwhile in the treatment of patients with unresectable hepatic colorectal cancer metastases? *European J Cancer* 1996;32A(13):2197-2201.

YAZIŞMA ADRESİ:

Dr. Emin YILDIRIM
Konutkent-2 A4 Blok 44
Çayyolu 06530, ANKARA